

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM VE İKİNCİL MALİGNİTELER: RİSK
FAKTÖRLERİ VE BİREYSEL HASTA VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HASAN ÖZDEK SAYILIR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜNER HAYRİ ÖZSAN**

**İZMİR-2024 YILI
T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1 Multipl Myelom, Tanımı.....	7
2.2 Epidemiyoloji.....	7
2.3 Etiyopatogenez.....	9
2.4 Klinik tanımlama ve sınıflamalar.....	12
2.5 Klinik Özellikler.....	13
2.6 Tanı.....	15
2.7 Yüksek riskli Multipl Myelom ve Moleküler/genetik Değerlendirme.....	18
2.8 OKNH uygun/olmayan Myelom.....	19
2.9 Risk sınıflaması.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1 Hastalar ve Çalışma İzlem Protokolü.....	24
3.2 İstatistiksel Analizler.....	25
4. BULGULAR	26
4.1 Demografik ve Klinik Özellikler.....	26
4.2 IM gelişen ve gelişmeyen grup özellikleri:.....	39
4.3 IM gelişen grup klinik özellikleri.....	46
4.4 IM riskini öngördürücü değişkenler.....	48
4.5 ikincil malignite gelişen grupta mortalite üzerine regresyon analizleri.....	49

4.6. MM ve ikincil malignite gelişen hastaların özellikleri.....	50
5. TARTIŞMA.....	51
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59

TEŞEKKÜR

Başta İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm eğitim sürecimde kıymetli katkı, yardım ve görüşlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Güner Hayri Özsan'a ve tez projesinin hazırlanması, yapım ve yazım aşamasındaki desteklerinden dolayı Hematoloji Bilim Dalı araştırma görevlileri Sayın Uzm. Dr. Ömer Şeker ve Sayın Uzm. Dr. Osman Can Öztürk'e teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince değerli destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Caner Çavdar nezdinde bütün Saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili babam Ahmet Sayılır, sevgili annem Gülçin Sayılır ve sevgili kardeşim Dr. Özge Sayılır'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen ve bu süreci anlamlandıran başta Dr. Betül Çaylan, Dr. Aysu Usubbaylı ve Dr. Hüseyin Döngelli olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Hayatımı anlamlandıran ve her anımda yanımda olan, desteğini esirgemeyen, zorları kolaylaştıran sevgili eşim Serap Sayılır'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Özdek Sayılır
İzmir, Temmuz 2024

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1 CRAB ve SLIM tanısal özellikler

Tablo 2 Mayo mSMART sınıflaması

Tablo 3: İkinci primer maligniteler üzerine önceki çalışmaların gözden geçirilmesi:

Tablo 4: IM gelişen ve gelişmeyen grupların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 5: IM gelişen grup özellikleri

Tablo 6: İkincil maligniteler ve oranları

Tablo 7 IM riskini öngördüren etmenler

Şekil 1 MM Prevalansının Coğrafi Değişkenliği

Şekil 2 Plazma hücre hastalıklarının MGUS, SMM ve MM çerçevesinde klinik ilerleyiş özellikleri

Şekil 3 MM'da Protein elektroforezi

Şekil 4 Tedavi grupları

Şekil 5: İki grupta induksiyon tedavi kombinasyonları

Şekil 5-a : IM gelişen grup induksiyon tedavi kombinasyonları

Şekil 5-b : IM gelişmeyen grup induksiyon tedavi kombinasyonları

Şekil 6: iki grupta immunglobulin tiplerine göre dağılım

Şekil 7 : Her iki grupta tedavi ajanlarının kümülatif dozları

Şekil 8: IM gelişen ve gelişmeyen grupların sağkalım eğrileri

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AML	: Akut myeloid lösemi
BCMA	: bispesifik monoklonal antikor
CAR-T	: kimerik antijen reseptörü T-hücreci
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
DKK-1	: Dickhoff-1 proteini
EMH	: Ekstrameduller hastalık
FLC	: Serbest hafif zincir
Ig	: İmmunglobulin
IL-6	: İnterlökin-6
IM	: İkincil malignite
IMiD	: İmmünmodülatörler
IMWG	: International Myeloma Çalışma Grubu
iFISH	: İnterfaz floresan hibridizasyon
IGF-1	: İnsulin büyüme faktörü -1
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MAP-K	: Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
MIP-1 α	: Makrofaj reseptör aktivatörü inhibitör faktör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NF-kB	: Nuclear Faktör kappa B
NSAİİ	: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç
OAF	: Osteoklast aktive edici faktörler
R	:Lenalidomid
R-ISS	: Revised Multiple Myeloma International Staging System
R-MCI	: Revize edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi
SDF	: Stromal türevli faktör
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program / <i>Kan UlusalSürveyans Epidemiyoloji ve Sonuçları</i>)
SMM	: Smoldering Multiple Myelom
SP	:Soliter Plazmositom
TNF	: Tümör nekroz faktörü
VAD	: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon
VCD	:Bortezomib- Siklofosamid- Deksametazon
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Giriş:

Multipl myelom (MM), monoklonal antikor üreten malign plazma hücrelerinin kontrolsüz artışıyla tanımlanan hematolojik bir kanserdir. Yeni tedavi seçenekleriyle artan sağkalımın yanı sıra lenalidomid ve melfalan tedavilerinin, ikincil malignite (IM) gelişme riskini artırabildiği öngörülmektedir. Bu çalışmada, MM hastalarında IM gelişme riskini ve prognozunu etkileyen faktörleri tanımlamak ve araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2007-2020 yılları arasında MM tanısı alan 134 hasta retrospektif olarak incelendi. 5 yıllık sağkalımları eşdeğer olan iki grupta IM gelişen 17 hasta, IM gelişmeyen 117 hasta ile yaş, cinsiyet ve MM tanı tarihi açısından eşleştirilip değerlendirildi. Demografik ve klinik özellikler, tedavi rejimleri ve IM gelişme riskini öngördürücü faktörler analiz edildi.

Bulgular:

IM gelişen hastalarda melfalan, lenalidomid ve siklofosfamid kümülatif dozlamın daha yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Melfalan bazlı indüksiyon rejimleri IM gelişen grupta daha çok kullanılmış olup (p:0,03) IM gelişen grupta IgA MM oranı daha düşüktü (p: 0.007). Lenalidomid kullanımı IM risk artışıyla korele bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 1.45, p:0,45).

Sonuç:

MM hastalarında IM gelişme riski, kullanılan tedavi ajanları ve hastalık özellikleri ile ilişkilidir. Lenalidomid kullanımının IM gelişimi üzerindeki ılımlı etkisi, tedavideki sağkalım faydalarının önüne geçmemektedir. Melfalan erken maruziyetinin OKHN'den bağımsız olarak ikincil maligniteye zemin hazırladığı çalışmamızda da belgelenmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, ikincil neoplazmlar, ikincil maligniteler, tedavi ilişkili maligniteler, lenalidomid

ABSTRACT

Introduction:

Multiple myeloma (MM) is a hematologic cancer characterized by an uncontrolled increase of malignant plasma cells that produce monoclonal antibodies. In addition to increased survival with new treatment options, lenalidomide and melphalan treatments may increase the risk of developing secondary malignancy (IM). In this study, we aimed to identify and investigate the factors affecting the risk and prognosis of IM in MM patients.

Materials and Methods:

A total of 134 patients diagnosed with MM at Dokuz Eylül University Hospital between 2007 and 2020 were retrospectively analyzed. In the two groups with equivalent 5-year survival, 17 patients who developed IM were matched with 117 patients who did not develop IM in terms of age, gender and date of MM diagnosis. Demographic and clinical characteristics, treatment regimens and predictive factors for the risk of IM were analyzed.

Results:

The cumulative doses of melphalan, lenalidomide and cyclophosphamide were higher in patients who developed IM, but there was no statistically significant difference. Melphalan-based induction regimens were used more in the group that developed IM ($p: 0.03$) and IgA MM rate was lower in the group that developed IM ($p: 0.007$). Lenalidomide use was correlated with increased risk of IM, but not statistically relevant (HR: 1.45, $p:0.45$).

Conclusion:

The risk of developing IM in MM patients is associated with the treatment agents used and disease characteristics. The modest effect of lenalidomide on the development of IM does not outweigh the survival benefits of treatment. Our study also documents that early exposure to melphalan predisposes to secondary malignancy independent of OKHN.

Keywords: Multiple Myeloma, secondary neoplasms, secondary malignancies, treatment-related malignancies, lenalidomid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM) kemik iliğinde belirli bir klona ait malign plazma hücrelerinin kontrolsüz artışı ve bunun başta böbrek ve kemik gibi organlar üzerine etkileri ile tanımlanan, morbid seyreden ve insidansının artış eğilimi gösterdiği hematolojik malignitedir. Dünya çapında neoplazmların %1-2'sini ve tüm kanser ölümlerinin %2'sini oluşturmaktadır ve lenfomanın ardından ikinci en mortal hematolojik malignite olarak varsayılmaktadır. [1] [2]

Tanıdığı 1960'lı yıllardan 2000'e dek 5 yıllık ortalama sağkalımın %30'u geçemediği bu hastalıkta, büyük oranda içinde bulunduğumuz milenyumda geliştirilen ve uygulamaya geçen yeni tedaviler ve tanı araçları ile 5 yıllık ortalama sağkalım %70lere kadar ulaşmıştır. [2] Son iki dekatta özellikle erken aşamada hastalık ilişkili ölümlerin azaldığı ve bilhassa 65 yaş üstü grupta yaşam süresinin gözle görülür şekilde uzadığı gözlemlenmektedir. [3]

Geriye bakıldığında 1980lerde ortaya konan ve 1990larda klinik pratiğe geçen otolog kök hücre nakli hala tedavinin bel kemiğini oluşturmakta olup ilk olarak talidomid ile 2000li yıllarda immunmodulatörler (IMiD) ve proteozom inhibitörleri onu takip etmiştir. [4–7] Son dekatta hastalığın biyolojik özellikleri ve genetik altyapısı hususundaki bilgi artışı, immunoterapotikler, daratumumab gibi rekombinant monoklonal antikor tedaviler ve şimerik antijen reseptörü T-hücre (CAR-T) temelli tedavilerin gelişimine olanak sağlamıştır. Yeni geliştirilen ajanların kombine kullanımları, Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHN) aşamasındaki yenilikler ve genetik temelli hastalık risk sınıflamaları tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlamak ve hastalık sağkalımına katkı sağlayan temel unsurlar olarak görülmektedir. [8–10]

Fakat çeşitli yollarla ilaç direnci ve kemik iliği mikroçevresindeki myelom hücrelerinin malign rejenerasyonunun etkileri nedeniyle, mevcut tedavi yöntemlerinin myelomlu hastaların sağkalım oranlarını uzatabilse de kür edemediği bilinmektedir. [11]

Yaşam süresinin uzaması ve kullanılan tedavi seçeneklerinin ve kombinasyonlarının artması, tedavide kullanılan ilaçların kısa ve uzun vadeli güvenlik profilleri açısından yakın değerlendirmeyi gerekli kılmıştır. [12] Özellikle IMiDler ile hastalık progresyonuna kadar idame tedavinin gündeme gelmesi ve ilaç kombinasyonlarına yer verilmesi ile belirli ajanların birden fazla tedavi hattında uygulanabilmesi ilaç maruziyetini artırmıştır. [13–16] Melfalan ile ilk olarak öne sürülen MM ve ikincil malignite ilişkisi, MM'in onkojenik gelişiminin aydınlatılması ve yeni ajanların tedavideki yerinin artmasıyla yeniden gündeme gelmiştir.

Bu açıdan merkezimizde tedavi gören ve 13 yıllık bir süre boyunca MM tanısı konan tüm hastaların arasından ikincil malignite (IM) gelişen hastaların tüm seyrinin retrospektif, tek merkezli bir hasta dosyası incelemesini gerçekleştirdi ve bu kontrol grubuyla sağkalım, lenalidomid ve melfalan kullanımı gibi değişkenler üzerinde çıkarımlar yapılması hedeflendi. MM sonrası IM'ler hakkındaki mevcut ve altta yatan biyolojinin ve farklı MM tedavi ajanlarının IM insidansını, prognozunu ve mortalitesini nasıl etkilediği gözden geçirilip tartışılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Multipl Myelom, Tanımı

MM, monoklonal plazma hücrelerinin malign proliferatif bir hastalıdır ve plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve belirli immüoglobulin tiplerinin aşırı üretimi ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MM'yi lenfoproliferatif B hücre hastalığı olarak sınıflandırmaktadır.

2.2 Epidemiyoloji

MM, tüm neoplastik hastalıkların %1'ini oluşturmaktadır. Özellikle yüksek gelir indeksli ülkelerde lösemi insidansının önünde ikinci en yaygın hematolojik malignite olarak izlense de, dünya çapında lenfoma ve lösemiden sonra en yaygın üçüncü hematolojik malignitedir; 2020'de dünyada 1278362 hematolojik malignite tanısının 176404'ünü (%14) oluşturmuştur. Yıllık insidans 100.000'de 6-8'dir. [17] Orta-yüksek gelir indeksli ülke populasyonları ve hastaların ilk başvuruları baz alındığında medyan yaş yaklaşık 70'tir. [18]Yaşa özgü insidans oranları 35-39 yaş arasında erkeklerde kadınlara göre daha dik bir şekilde yükselmekte ve en ileri yaş gruplarında düşüş izlenmektedir. Birleşik krallık halk sağlığı çalışma verilerine göre en yüksek oran kadınlarda 80-84 yaş grubunda, erkeklerde ise 85-89 yaş grubundadır. [19]

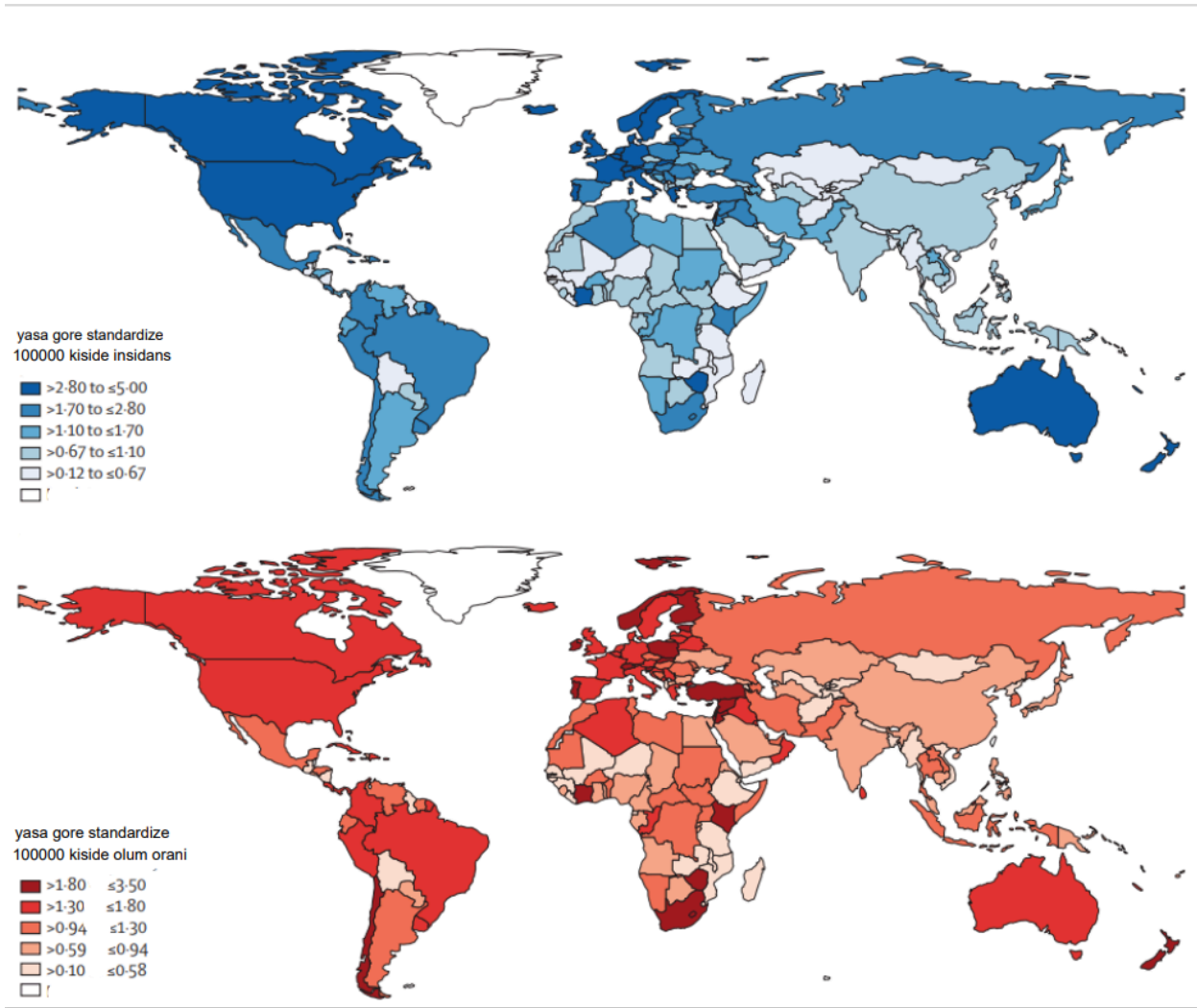
ABD sürveyans ve epidemiyoloji programı (SEER) verileri, son 2 dekat içerisinde, 65 yaş üstü belirgin, 50 yaş üstünde ılımlı olarak hastalık insidansının arttığını göstermektedir. [20]

Erkeklerde kadınlara oranla rastlanma sıklığı daha yüksek olup erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla daha çok artma eğilimindedir. Buna karşılık kadınlarda zaman içerisinde mortalite azalması daha belirgindir. [21] Multipl Myelom epidemiyolojisinde etnik farklılık da dikkat çekicidir: Amerika ve kuzey Avrupalı popülasyona kıyasla Afrikan-Amerikan popülasyonunda hastalık insidansı neredeyse iki katıdır, 50 yaş altı tanı daha yüksektir ve modern tedavi seçeneklerinin sağladığı sağkalım katkısından beyaz ırk kadar yararlanmadıkları gösterilmektedir. [22] Bunda sosyokültürel farklılıkların yanı sıra biyolojik ve genomik farklılıkların rol oynadığı iddia edilmektedir. [23]

Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da görülme sıklığının Afrika ve pek çok Asya ülkesine kıyasla yüksek olması Multipl Myelomun bir yaşlı hastalığı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. [21] 2022de yapılan 82 ülkenin verilerinin baz alındığı epidemiyolojik bir çalışmada bölgeler arası değişkenlik dikkat çekmekte, göre Türkiye, Danimarka ve Almanya insidansın hızlı artış eğilimi gösterdiği ülkelerden olarak dikkat çekmektedir. Türkiye, MM mortalitesinin de yüksek seyrettiği ülkelerdendir. [1]

Özellikle son dekattaki insidans artışı ve mortalite düşüşü; doğru ve erken tanı konulabilmesi ile ilgili merkez ve doğru tedaviye ulaşım sağlanabilmesi ile bağdaştırılabileceği düşünülmüştür. [18]Sonuç olarak, MM insidansı küresel olarak, özellikle erkeklerde, 50 yaş ve üzeri kişilerde ve yüksek gelir indeksli ülkelerde ılımlı artış eğilimi göstermektedir.[1]

Şekil 1 MM Prevalansının Coğrafi Değişkenliği



Huang ve ark. 2022

2.3 Etiyopatogenez

2.3.1 Plazma hücre farklılaşmasının fizyopatolojisi:

Kanser çok aşamalı bir süreçtir ve çoklu aşamaların birikmesi için köken hücrenin varlığını sürdürebilmesi ya da uzun süre devam ettirebilmesi gerekir. Hematopoetik kök hücreden farklı görevler doğrultusunda gelişen hücre gruplarının fonksiyonları ve özellikleri de farklılık göstermektedir.

Olgun nötrofillerin kemik iliğinden çıktıktan sonra ortalama yaşam süresi 7 saattir ve ait olduğu grup olan granülositlerin çoğalma özelliği yoktur. Buna karşılık, belirli bir antijen uyarana spesifik lokusa sahip B ve hafıza T hücrelerinin “kendini yenileme” kapasitesi vardır ve yaşam süreleri on yıllarla ölçülmektedir. Kansere hücre gelişim özelliklerinden biri olarak atfedilebilen kendini yenileyebilme/çoğalabilme, hafıza B hücrelerinin doğal bir özelliği olup neoplazm gelişimi ve agresifliği açısından önemli bir faktör olarak yer almaktadır. Yine de bu çok faktörlü yapı içinde ana başlatıcı ilerde yer verileceği üzere, transforme edici genlerdir. [24]

İnsanlar, diğer canlılar gibi enfeksiyonlara karşı sürekli bir direnç gösterme ihtiyacıyla evrimleşmiştir ve B hücreleri tarafından antikor üretimi bu sistemin önemli bir bileşenidir. Antikorlar mikroorganizmalara bağlanarak opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu gibi doğal bağışıklık gelişim mekanizmalarında da yer alırlar.

B-hücre gelişimi farklı dokularda lokalize olan iki aşamada gerçekleşir: İlk olarak B hücre öncüllerinin hematopoetik kök hücreden kemik iliğinde olgunlaşmış naif B lenfositlere farklılaşması ve sonrasında ikincil lenfoid dokularda -lenf düğümleri ve mukozaya ile ilişkili lenfoid dokular (MALT)-, BM ve dalakta hafıza hücrelerine olgunlaşma şeklinde ilerler. [25]

İlk aşamada, kemik iliğinde ana lenfoid öncüden birtakım gen yolları(LEF1, E2A, EBF, PAX-5) ve IL-7 gibi sitokinler vasıtasıyla öncülleri oluşan B lenfosit, sırasıyla lenfoid pro-B, pre-B-I, pre-B-II, olgunlaşmamış ve en sonunda naif B hücre oluşur.

Burada Pre-B aşamasında IG gen düzenlenmeleri gerçekleşir; ağır zincir gen (IGH) yeniden düzenlenmesi Ig hafif zincir gen yeniden düzenlenmesinden önce gelir, başarılı IGH rekombinasyonunun ardından, Ig hafif zincir lokusları yeniden düzenlenir; ilk Ig kappa lokusunda (IGK) gerçekleşir ve işlevsel bir IGK yeniden düzenlenmesi sağlanamazsa Ig lambda lokusu (IGL) rekombinasyona uğrar. [26] Yine bu aşamada bazı olgun hücre yüzey antijenlerini (CD19,20) kazanırlar, IGM sekrete etmeye başlarlar; bu aşamada kendi antijenlerine reaksiyon gösteren hücreler elenir ve naif B hücreleri dolaşıma geçerler.

Naif B hücreler dolaşımdaki B hücre popülasyonunun %60-70'ini, hafıza B hücreleri ise %20-30'unu oluşturur. Hafıza hücrelerine dönüşüm ise bir dizi kompleks yolak ve zincir reaksiyon gerektirmekte, burada yer alabilecek DNA modifikasyonları ve sonuçları MM'e giden sürecin bir kısmını anlamamızı sağlamaktadır.

Bahsi geçen ikincil lenfoid dokulara uğrayan ve antijen ile karşılaşan naif B hücreleri, aktive CD4+ T 'helper' hücreleri ile geliştirilen haberci alışverişleri 'antijen sunumu' sonrası germinal merkez reaksiyonunu başlatacaktır. Burada germinal merkezde gerçekleşen bir dizi olgunlaşma fazı sonrası üretilen plazmoblastlar uzun süreli serolojik bağışıklık için gerekli olan yüksek

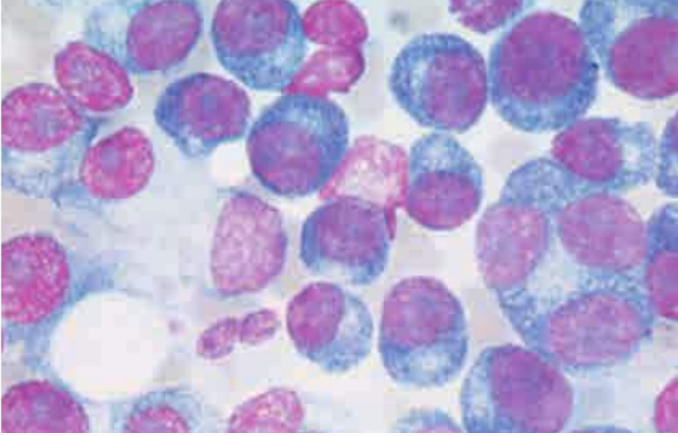
afiniteli antikorları salgılar. [27] Herhangi bir nedenli immün aktivasyon süreci haricinde plazmablastlardan gelişen plazma hücreleri kemik iliği ve mukoza ilişkili lenfoid dokulara taşınır, bu inflamasyonun olmadığı kararlı durum koşullarında sağlıklı yetişkinlerde dolaşımdaki tüm plazma hücreleri B-hücrelerinin yaklaşık %1-3'ünü (1-5 hücre/ μ L) temsil eder. Burada naif B CD10(-)CD27(-)CD38(-) iken hafıza B'ye dönüşümünde CD27, plazma hücrelerine dönüşümünde ise CD38'i de kazanır ve plazma hücrelerinin ek olarak yarısında CD138+lığı de izlenir; bu yüzey antijenleri ilgili hücrelerin fizyolojik ve patolojik olarak tanınırlığını sağlar. [28] Plazma hücrelerinin %90'dan fazlası bu nedenle kemik iliğine yerleşir, varlığını sürdürür.

Plazma hücrelerinin salgıladığı özgül antikorlar, immünglobulin yapısındadır. IG içerisinde yer alan antikorun özgüllüğünü ve antijen ile ilişkilmesini sağlayan, IG değişken (variable) bölgesidir; ağır (A,G,M,D) ve hafif (kappa ve lambda) tarafından oluşturulmaktadır. IG gen yeniden düzenlenmeleri, bu bölgenin özgüllüğünü ve dinamikliğini sürdürmesini sağlamaktadır. Yüzey Ig ekspresyon eden, olgunlaşmamış ancak temel immunolojik özelliklerini edinmiş B hücreleri kemik iliğinden çıkar ve ikincil lenfoid organlara hareket eder. Lenf düğümünde B hücreleri manto zonundan geçerek germinal merkeze (GC) ulaşır ve burada antijenle karşılaştıktan sonra afinite olgunlaşması gerçekleşir. Normalde M+ ve D+ izotiplerini taşıyan naif B lenfositleri, germinal merkez reaksiyonunun ardından daha stabil, özgül ve süregelen antikor sekresyonu sağlayan izotip değişimi (*class switch*) ile G+ ve/veya A+ izotiplerini ifade edebilme özelliği edindirir.

Antijen tanıtılması ve afinite geliştirilmesi sürecinin ardından somatik hipermutasyon gerçekleşir. Immünglobulin değişken (V) bölgesinin somatik hipermutasyonu, yeniden düzenlenmiş Ig genlerine nokta mutasyonları ekleyerek yabancı antijenleri tanıyan ve bunlara en iyi şekilde bağlanan yüksek afiniteli antikorlar üretir; bunun sonucunda karşılaşılan antijene en uygun antikor üretecek B hücrelerinin pozitif seçilimi yapılır. [29,30] Her hücre klonu bu sıralı gen düzenlemelerini benzersiz bir şekilde gerçekleştirir. Bunun sonucunda her bir klon benzersiz bir immünglobulin molekülü sekrete eder. [24] Bu süreçler, birlikte, germinal merkezden çıkan plazma hücrelerinin mümkün olan en etkili şekilde antikor sekresyonunu sağlar, böylece enfeksiyon ve aşılardan sonra uzun süreli serolojik bağışıklık için temel oluşturur. [31]

Plazma hücrelerinin temel biyolojik özelliği görüldüğü üzere B hücrelerindeki IG somatik DNA'sının V(D)J rekombinasyonu [değişken (V), çeşitlendirici (D) ve birleştirici (J) gen segmentleri], izotip değişimi ve somatik hipermutasyon yoluyla yeniden düzenlenme gibi doğası gereği hataya açık bir süreçle gelişmeleridir. Myelomun başlangıcı ise antikor çeşitliliği oluşturmak için gerekli olan normal fizyolojik süreçlerle birleştiğinde, myelom hücrelerinin

ölümsüzleşmesine yol açan genetik değişikliklerle sonuçlanan çevresel faktörlerin ve genetik olayların etkileşimi ile gerçekleşir. Bu süreç belli bir antikör klonunun özellikle sitogenetik anomalilerin ve bazı etiyolojik faktörlerin etkisiyle öncelikle MGUS gelişimi üzerinden MM'e ilerlediği bilinmektedir. [32–34]



2.3.2 Etiyoloji:

MM ve MGUS etiyolojisinde hasta ve çevre ilişkili çeşitli faktörler tanımlanmıştır, bunlar arasında obezite, radyasyon ve coğrafya öne sürülenlerdendir. [22,35] Radyasyon ile ilgili atom bombası sonrası dönemde ilgili Japon şehirlerinde güçlü bir insidans ilişkilendirilmesi yapılamamıştır. [36] Bunun yanı sıra Amerika Birleşik Devletleri Vietnam gazilerinde artmış MGUS insidansı, kimyasal silahlar (portakal gazı) ile ilişkilendirilmiş, pestisidler yine potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yine etnisite ve ileri yaşın getirdiği risk bilinmektedir. [33] [22] [37] Özellikle, kromozom 14'ü içeren translokasyonlar (yani, t[11;14], t[14;16] ve t[14;20]) Afrika kökenli bireylerde daha sık görülür. [38]

Her kronik hastalık ve malignitede olduğu gibi kalıtsal yönü de incelenmiştir, bu noktada 'ailesel MM' kavramı öne sürülmektedir: duyarlılık genleri, ortak çevresel etkiler veya her ikisi arasındaki etkileşim burada rol oynamaktadır. İsveç'te, ülke çapında 4458 MGUS vakası ve bunların 14621 bağlantılı birinci derece akrabasından oluşan kohortta; MGUS'lu hastaların birinci derece akrabalarında normal kontrollere kıyasla MGUS (2,8 kat), MM (2,9 kat), Waldenström makroglobulinemi (4,0 kat) ve kronik lenfositik lösemi (2,0) gelişme riskinin daha yüksek olduğunun izlenmiştir. [22]

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), tutarlı bir tekrarlı olmasa da, MM ile ilişki gösteren sınırlı sayıda varyant belirlemiştir. Derin dizileme tekniklerinin uygulanması, özellikle ailesel MM vakalarında bazı "germline" varyantlarının belirlenmesini sağlamıştır.

Bununla birlikte, ailesel MM ile ilgili bilgiler hala net bir çıkarım yapmakta yetersiz kalmaktadır. [39]

2.3.3 MGUS zemininde MM gelişimi:

Plazma hücrelerinin klonal evrimi, MGUS oluşumu ve MM'a ilerleyişinin günümüzde lineer olmadığı, birbirine eklenen çok dallı ve heterojen kompleks bir süreç sonrasında ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Plazma hücresi germinal merkez reaksiyonundan geçtikten sonra myeloma ilerleyen iki ana başlatıcı olaydan birini edinerek ölümsüzleşmektedir:

- işlevsel olmayan IgH alelinde (bir paraprotein veya işlevsel antikor yapmak için kullanılmayan allel) anormal bir sınıf değişimi
- hiperdiploidi

MGUS olgularının yarıya yakını immüoglobulin sınıf değişimi rekombinasyonu sırasında IGH geninde meydana gelen translokasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu translokasyonlar 14q32 kromozomu üzerindeki IgH lokusu vasıtasıyla siklin D1 (CCND1), CCND3, MMSET, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) gibi onkogenlerin kontrolsüz ifadenmesiyle başlar; büyüme ve replikasyonu teşvik etmek için transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri ve hücre döngüsü araçlarının deregüle edilmesiyle ilerler. [35,40] Özellikle G1/S kontrol noktası üzerine etkisiyle sınıf değişimi kaynaklı (11;14), (4;14) ve (6;14) translokasyonları en çok bilinen ve bu noktada en çok rastlananlarıdır. [41] Avusturya merkezli bir çalışma 14. Kromozom ilişkili translokasyonların varlığını MM tanısından ortalama 92 ay öncesinde ortaya koymuştur. [42]

Gen kopya anormallikleri, translokasyonlara sıklıkla eşlik etmekte ve rol oynamaktadır. Burada başlıca genomik hibridizasyon, gen ifade profillemeleri ve ekzon taramalarının genişlemesiyle saptanan gen amplifikasyonları, kopya anormallikleri, inhibe olan tümör supresör genlerin sayısı ile klinikteki yeri ve önemi her geçen gün artsa da 13 ve 17p kaybı ve 1q kazanımı, ilgili translokasyonların yanında tedavi ve prognoza yön veren başlıca genetik değişikliklerdir. [43]

Karyotipik hiperdiploidi başlıca 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 ve 21 dahil olmak üzere tek sayılı kromozomların kazanımı olarak tanımlanmaktadır ve ortalama 50% oranında saptanmaktadır. [43] NF-κB yolunu aktive eden bu interstisyel kopya sayısı artışlarının MGUS klonunun gelişiminde rolü saptanmıştır. [35] Yine de varlıkları, bahsi geçen kromozomal değişiklikler veya gen kopya anormalliklerinin aksine kötü seyir ile ilişkili değildir. [43] Genetik değişikliklere -varyasyon, translokasyonlar, kopya sayısı anormallikleri, mutasyonlar ve metilasyon ve mikroRNA (miRNA) anormalliklerine MGUS'tan MM'a; ve plazma hücrelerinin dolaşıma geçtiği PHL ve ekstramedüller hastalığa ilerledikçe rastlanma olasılığı artmaktadır. [22]

Klonal büyüme ve kemik iliğinde anormal proliferasyonu MYC ve RAS-MAPK yolağı üzerinden gelişen genetik ve epigenetik mutasyonlar destekler; bu ikincil genomik değişiklikler translokasyonlardan sonraki fazda, plazma hücrelerinin kemik iliğinde proliferasyonu döneminde saptanmaktadır. Bu noktada kemik iliği içerisindeki MM ekosistemi agresif ve daha az agresif klonlar ve birbiri üzerindeki dominanslarıyla tanımlanır, doğal hücre ve klon evrimleri ile tedavide verilen ajanların etkileri bu süreci etkileyen ana unsurlardandır. [44] Bir diğer noktaysa başlıca 14. Kromozom ilişkili translokasyonlar olmak üzere genetik aberasyonların sağlıklı ve MM'a ilerlemeyen MGUSlarda da görüldüğü göz önüne alınarak başlatıcı ve ilerletici unsurların sadece bir kısmında transkriptomik değişikliklerin yer aldığı öne sürülebilir.

Normal plazma hücrelerinin destekleyici mikro çevreleriyle etkileşimi plazma hücrelerinin uzun ömürlü olması için çok önemlidir. Myelom hücrelerinin karakteristik özelliği, plazma hücrelerinin myelom klonunun büyümesini kolaylaştıran özelleşmiş nişlerde beslendiği kemik iliği mikroçevresi ile yakın bir ilişkiye ihtiyaç duymasıdır. [35] Malign plazma hücreleri kemik iliğinde biriktikçe, plazma hücresi ile stromal hücreler, osteoklastlar, osteoblastlar ve vasküler unsurlar arasında pozitif geri bildirim döngüleri oluşur. Burada osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna neden olan RANKL/OPG oranında artış, MM temel son organ tutulumlarından olan litik kemik lezyonlarına yol açmaktadır. Neoanjiogenez, patogenezde önemli bir yer tutmakta olup teratojenite nedeniyle 1960larda piyasadan kaldırılan ilk IMiD türevi varsayılan talidomid, myelom hücreleri üzerine olan anti-anjiogenezis özelliğiyle tedavideki temel etkisi ortaya konmuştur. [12]

2.4 Klinik Tanımlama ve sınıflamalar:

Plazma hücre diskrazileri, plazma hücrelerinin asemptomatik olarak proliferasyonu ile karakterize olan önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiden (MGUS) ve asemptomatik MM (smoldering (SMM), son organ hasarı ve buna bağlı olarak hasta morbiditesi ile malign hastalığa (MM ve plazma hücreli lösemi) kadar uzanan bir hastalık spektrumunu kapsar.

2.4.1 Önemi Belirlenemeyen Monoklonal Gammopati (MGUS) ve Smoldering Multipl myelom (SMM):

MGUS; serumda <3 g/dL monoklonal Ig varlığı; kemik iliği mikroskopik incelemesinde plazma hücre içeriğinin <%10 olması, diğer lenfoproliferatif bozukluklara dair kanıt bulunmaması ve monoklonal gammopatiye bağlı klinik belirtilerin olmaması ile tanımlanmaktadır. Önemi belirlenmemiş monoklonal gammopati (MGUS), multipl myeloma yaşam boyu ilerleme riski olan plazma hücrelerinin proliferatif bozukluğudur, neredeyse tüm MM olguları MGUS'tan köken almaktadır. [32] En sık IGG zinciri saptanmakta, onu IGA ve hafif zincir MGUS takip etmektedir. Dünyada 50 yaş üzeri popülasyonda MGUS prevalansı %2-5 arasındadır; Asya ve uzakdoğuda ABD ve avrupalara nazaran ılımlı olarak daha düşüktür. [45,46]

Türkiye bazlı kapsamlı veri analizi olmamakla birlikte; Mayo Kliniği bünyesinde yapılan, geniş çaplı toplum tabanlı prevalans taramasında 50 yaş ve üzeri kişilerin yüzde 3,2'sinde MGUS saptanmıştır. Afrikan-amerikan toplumunda bu daha da yüksekken, Japonya ve Asya ülkelerinde Multipl myelom prevalansına paralel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. [46] [45,47]. MGUS'un sadece Multipl Myelom öncülü olmayıp; Waldenstrom makroglobulinemisi, AL amiloidoz veya lenfoproliferatif diğer hastalık gruplarına ilerleme riski de bulunmaktadır; bunun toplamda her yıl için 1.5% olduğu öne sürülmektedir. [48] Kyle ve arkadaşlarının 25 yıl süreli 241 hastalı kohortu, hastaların ortalama üçte birinin en sonunda malign plazma hücre hastalığına ilerleyeceğini öne sürmekte, bunun için ortalama zaman aralığı ise 10.4 yıl olarak ifade edilmektedir. [49,50]

SMM, serum monoklonal (M) proteini 3 g/dL üzerinde olan ve/veya klonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde %10-60'ını oluşturduğu; fakat henüz hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya litik kemik lezyonları ve/veya diğer myelom tanımlayıcı olaylardan birisi tanımlanmamış olan hastalık grubudur. İlk olarak 1980 yılında, MM'nin laboratuvar kriterlerini karşılayan, fakat 5 yıl boyunca MM gelişmeyen altı hastada tanımlanmıştır.[51] SMM, MGUS'tan başlıca MM'a ilerleme riski ile ayırt edilir; tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde maligniteye ilerleme riski SMM'de yılda %10'a karşılık MGUS'ta yılda %1' denk gelmektedir. Yine de 5 yıl içinde MM'a ilerlememiş SMM'de ilerleme riski sonraki 5 yıl boyunca yılda %3'e ve daha sonra yılda ~%1'e düşüşü dikkat çekicidir. [52]

Son dekatta bazı tanımlamalar, myeloma ilerleme riskini artıran bazı göstergeler saptanmasıyla değişime uğramıştır. Rajkumar ve arkadaşlarının 2011de kemik iliği tutulumu %60'ın üzerinde plazma hücre infiltrasyonu gösteren vakaların 2 yılda multipl myeloma ilerleme riskini %95 saptamasının ardından 2013te Larsen ve arkadaşları hafif zincir oranları >100 (κ/λ) olan vakalarda 2 yıllık multipl myeloma ilerleme riski %75 olarak göstermiştir. Bu klinik çalışma sonuçları da göz önüne alınarak 2014te Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG), Multipl Myelom tanısı için aranan son organ tutulumu (CRAB) özelliklerine ek olarak yüksek riskli patolojik, biyokimyasal ve radyolojik parametrelerini de (SLiM) myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilebilecek şekilde tanı algoritmasını düzenlemiştir. [53] [54,55] Yine de tedavide ele alınacağı üzere son organ hasarı olmaksızın 'biyokimyasal' MM tanısında geleneksel MM yaklaşımı gibi tedavinin hemen başlanması gerektiği tartışma konusudur. [56]

Şekil 2 Plazma hücre hastalıklarının MGUS, SMM ve MM çerçevesinde klinik ilerleyiş özellikleri

	MGUS	SMM	MM	
			Biomarker	CRAB
M-Protein < 30 g/l	→			
BM PC < 10%	→			
M-Protein > 30 g/l		→		
BM PC > 10%		→		
BM PC > 60%			→	
FLC ratio > 100			→	
MRI ≥ 2 focal lesions			→	
Hypercalcemia				→
Renal failure				→
Anemia				→
Bone disease				→

[57]

2.4.2 MGUS'un klinik ve genetik özellikleri

MGUS, romatolojik, immunolojik ve otoimmün pek çok antiteyle birliktelik gösterebilmektedir. Örneğin, organ infiltrasyonu olmaksızın, sekrete edilen monoklonal antikorların etkisi ile renal hasar gelişebilmekte, bu renal önemi olan monoklonal gamopati (MGRS) olarak adlandırılmaktadır. Ek olarak MGUS'a eşlik eden hastalıklar arasında, C3 glomerulonefriti, yoğun birikim hastalığı (Dense deposit disease), Edinsel Von-Willebrand sendromu örnek gösterilebilir. [58]

MGUS'un MM'e ilerleyişini öngördürücü bazı parametreler tespit edilmiştir. Bu noktada:

- immünglobulin ağır zincir tipinin IGA olması, IGG'ye göre,
- M proteini yüzdesinin 1.5 mg/dlden yüksek saptanılması, altında saptanılmasına göre,
- kemik iliği plazma hücresi tutulumunun 5-10% aralığında olması, 0-5% aralığında olmasına göre daha yüksek riskli olduğu tespit edilmiştir.

Bunun yanı sıra sitogenetik ile hafif zincir hastalığı olanlarda kappa ve lambda yüzde ve oranları da belirleyicidir. [33,48] Bununla birlikte artık bazı genomik belirleyicilerin özellikle ileri dizi sekanslama (NGS) gibi araçlarla araştırılabilir olması, MM aşamasından önce, MGUS ve SMM'de de bunların saptanabilir olması öngördürücülüğü tanımlamayı kolaylaştırmıştır. Bunların içerisinde birtakım somatik mutasyonlar (*KRAS*), MM'e daha hızlı gidiş ile ilişkilendirilmiş, SMM, MM'e ilerledikçe mutasyonel yükün arttığı tespit edilmiştir. [59]

MGUS ve SMM klinik uygulamasında yaygın olarak yer almasa da kemik iliği akış sitometrisinde plazma hücre oranı ve bunlarda izlenen DNA anoploidisi, yine ilerleyiş açısından öngördürücüdür. [60] Bu parametreler MGUS, Multipl Myeloma ilerlediğinde de mortalite ve morbidite açısından seyrin tahmin edilebilmesini sağlamaktadır; İsveç myelom çalışma grubunun bir derlemesine göre bu alt gruplarda ikincil malignite (başlıca AML/MDS) riski ve ortaya çıkış yüzdesi de farklılık gösterebilmektedir. [61]

2.4.3 Soliter plazmasitom

MM'den farklı olarak Soliter Plazmasitom (SP), kemik iliğinde plazmositozu olmayan veya minimal olan ve primer lezyondan kaynaklananlar haricinde klinik bulguya yol açmayan klonal plazma hücresi kitlesidir. Uç organ hasarı bulunmamaktadır. Ekstramedüller (ekstraosseöz)

plazmasitom (EMP) olarak, yani yumuşak dokularda veya soliter kemik plazmasitomu olarak ortaya çıkabilir. Kümülatif insidansı ortalama 0,15/100.000'dir. [62]

SP özellikle vertebra, femur, pelvis ve kostalarda görülse de ekstraosseöz formu en sık baş ve boyun bölgesi (sinüsler, nazo ve orofarenks), gastrointestinal sistem ve akciğerler olmak üzere herhangi bir bölgeyi veya organı tutabilir. Soliter plazmasitomlu hastalarda, özellikle de minimal kemik iliği plazmasitozu (<%10) olan vakalarda MM gelişme riski daha yüksektir: SP'li hastaların yaklaşık %50'sinde ve EMP'li hastaların %30'unda ilk tanıdan sonraki 10 yıl içinde MM gelişir. [63] İlk aşamada radyoterapi tercih edilir, sistemik tedavi tartışmalıdır.

2.4.4 Ekstrameduller ve yumuşak doku plazmasitomu:

MM'li hastaların yaklaşık %30'unda plazma hücresi kemik iliği mikroçevresinden kaçabilmekte ve bu yumuşak doku plazmasitomlarına neden olabilmektedir; yumuşak doku plazmasitomları, kortikal kemiği bozarak iskelet tümörlerinden doğrudan büyüyerek veya hematojen yayılımla oluşur. Gözlemsel bir çalışmada, tanı esnasında ekstameduller hastalık-plazmasitom (EMH) sıklığı %7 civarında saptanmıştır, MM hastalık seyrinde ve direnç ve relapslarda ise bu oranın gittikçe artmakta olduğu bildirilmiştir. [62]

Çoğunlukla aksiyel iskeletten köken alsa daha az sıklıkta solunum yolları, deri, merkezi sinir sistemi, karaciğer, lenf düğümleri, meme, testis ve gastrointestinal sistem gibi hemen her dokuda meydana gelebilir; bazen kemik iliği progresyonu gelişmeden de ortaya çıkabilmektedir. [64] EMH genellikle yüksek riskli sitogenetik, tedaviye direnç ve plazmasitom tutulumuna göre daha kötü prognoz ile ilişkilidir. [65]

2.4.5 Refrakter ve relaps hastalık tanımlamaları:

Otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile hastalısız sağkalımda ve toplam sağkalımda belirgin uzamalar elde edilmesine karşın ne yazık ki MM'de genellikle kür sözü konusu olmayıp hastaların büyük bir çoğunluğu ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır. Bir sıra tedavi, tek ajan veya çoklu ajan kombinasyonundan oluşan bir rejimi veya değişik rejimlerden oluşan planlı sıralı tedavi bloğunu ifade eder. Örneğin 3-6 siklus VRD sonrası OKHN, nakil sonrası konsolidasyon ve devamında idame tedavisi eğer daha önceden planlı bir şekilde uygulanmakta ise bir sıra tedavidir.

Relaps hastalık, daha önce tedavi ile minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gereksinimi oluşan hastalık olarak tanımlanır. Refrakter hastalık, tedavi sırasında yanıt vermeyen, ya da son tedaviden sonraki 60 gün içerisinde

progresyon gösteren hastalık olarak tanımlanır. Relaps ve refrakter hastalık, nüks gelişmiş hastalığın kurtarma tedavisine yanıtız olması ya da kurtarma tedavisini takiben 60 gün içinde progresyon göstermesi olarak tanımlanır. Primer refrakter hastalık, daha önce hiçbir yanıt alınamamış olan refrakter hastalık olarak tanımlanır.

2.4.6 Kök Hücre Nakli ve Multipl Myelomdaki yeri:

Multipl Myelom, günümüzde kök hücre naklinin en çok yapıldığı hastalıktır. [58] Çeşitli üstünlük ve kısıtlılıklarıyla, yeni myelom tedavi seçenekleri ortaya çıksa da tedavide yer bulmaya ve ana unsur olmaya devam etmektedir. [66]

İlk olarak Japonya'da 2. Dünya savaşı sonrası radyasyon kaynaklı ölümlerin yaşanması, radyasyon ile hematopoez ilişkisinin saptanması ve kemik iliğinin yenilenebilir bir nişe sahip olduğunun keşfi kök hücre naklinin çeşitli hastalıklarda kullanımının ilk adımlarını oluşturmuştur. [67] Radyasyona maruz kalan 6 hastada uygulanan kök hücre nakli ve 2 hastada kimerizm sağlanıp yaşam süresinin uzatıldığını sunduğu çalışmasıyla [68] Nobel ödülü sahibi olmuştur. Bu tedavi yönteminin standartlarının belirlenmesi ve başlıca malign hastalıklarda tedavinin bir parçası olması 20. yüzyılın sonlarını bulmuştur. Bulduğu metod itibarıyla ilk olarak tüm vücut ışınlanması ile hazırlama 'conditioning'; yani hastanın kemik iliğinin temizlenip yeni kök hücrelerin yerleşiminin sağlanmasına uygun hale getirilmesi uygulanmış, daha sonrasında alkilleyici alan siklofosfamidle birlikte kullanımıyla lösemi hastalarında nakil başarısı artırılmıştır. [69] Busulfan, melfalan, fludarabin ve carmustin gibi ajanlar ve kombinasyonları kullanılmaya başlanmış, düşük yoğunluklu ve kök hücre toparlanmasını daha kolay kılan düşük yoğunluk rejimler ortaya konmuş, myeloablatif rejimler gibi myeloablatif olmayan rejimlerin de özellikle hematolojik malignitelerde kök hücre nakillerinde uygulamaya girdiği görülmüştür. [67] Bir yandan tüm vücut ışınlamasının yeri de kaybolmamıştır; hala ALLde allojenik kök hücre naklinde tüm vücut ışınlanması kullanılmakta olup günümüzde multipl myelom tedavisinde radyoonkolojideki gelişmeler ile kemik iliği ışınlanması yüksek doz kemoterapiyle OKHN hazırlığı amacıyla kullanımının denendiği yeni faz çalışmaları da vardır. [70]

2010 yılında Avrupa'da 30.000'den fazla hastaya KHN yapılmış olup, 2019 yılında ise %59'u otolog ve %41'i allojenik olmak üzere 48.000'den fazla KHN gerçekleştirilmiştir. Bunlar içinde OKHN yaygın olarak plazma hücre hastalıkları (%55) ve lenfoma (%36) için gerçekleştirilirken,

allojenik SCT için ana endikasyonlar akut lösemi (%54) ve ardından miyelodisplastik sendrom (MDS) olmuştur. [71] Otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi, hem yeni tanı hem nüks/dirençli multipl myelom tedavisinde tedavinin bel kemiğini oluşturmaya devam etmektedir. [58,72,73] 2000li yılların başı itibarıyla PI ve IMiDler başlıcaları olmak üzere yeni ajanların sağladığı tedavi yanıtı ve sağkalım avantajı, bunların OKHN yerini alabileceğini düşündürse de randomize, prognostik ve geriye dönük çalışmalarda OKHN uygulanabilir hastalarda tedaviye entegre etmenin ilerlemesiz sağ kalım ve komplikasyonlar açısından daha faydalı olduğu gösterilmiştir ve günümüzde de gösterilebilmektedir. [72,74,75]

MM'de yüksek risk grubunda indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık veya kısmi yanıt halinde tandem nakil (6 ay içerisinde iki OKHN); geç nüks vakalarda kurtarma nakli gibi tedavi modaliteleri de yine son iki dekatta geliştirilmiş, ilerlemesiz sağ kalıma katkı sağlayan tedavi modalitelerinden olmuştur. [58,74,76,77] Tandem nakil, indüksiyon tedavisine kısmi ve minimal yanıt alınan hastalarda hala seçenek olsa da neden olabileceği toksisiteler, yeterli kök hücre toplanma başarısızlığı ve yerini alabilen yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla günümüzde ön planda yer almamaktadır. "Kurtarma" nakli önceki tedaviden bağımsız, 12 aydan geç nüks etmiş vakalarda 2. nakil uygulaması olarak tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. [58] Burzynski ve arkadaşlarının çalışmasında ikinci nakilde toksisite derecesi ve nötrofil engraftmanı süresi açısından ilk nakile benzer sonuçlar elde edilmiş, ama böbrek fonksiyonları sonlanımları açısından kurtarma nakli daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. [78]

OKHN için donör hastanın kendisi olduğundan, kemik iliği rezervi ve hematopoez kapasitesi tedaviyle ilişkili zarar görebileceğinden etkin kök hücre "toplanması" bazı durumlarda güç olabilmektedir. OKHN başarısı için sayısı, temel unsurlardan olan CD34+ hematoprojenitif hücrelerinin dolaşımdan toplanması," mobilizasyon" adı verilen işlem aracılığıyla yapılmaktadır. G-CSF bu amaçla kullanılmakta, istenen $2-6 \times 10^6$ CD34⁺/kg hücre sayısının sağlanamayacağı öngörülen çeşitli durumlarda ise bir kemokin reseptör 4 antagonisti olan plerixafor ile bu işlem yapılmakta, hastalık, tümör yükü ve hasta performansı gibi etmenlere bağlı olarak siklofosfamid de bu rejimlere eklenmektedir. [8,79]

Yüksek doz melfalan ile nakile hazırlama yönünden kullanım tecrübesi arttıkça kısmi veya az yanıtı veya daha frajil hastalarda daha düşük doz kullanım da gündeme (200 mg/m² ile 140mg/m²) gelmiştir. Bu açıdan Avrupa Kemik iliği Transplantasyonu Grubunun iki grubu karşılaştırdığı CALM çalışması 140 mg/m² ile hazırlığın tam ve çok iyi yanıtı grupta daha iyi ilerlemesiz sağkalım sonucunu verdiğini göstermiştir [80] [81]

Allojenik kök hücre nakli (AKHN) myelomda küratif bir seçenektir. Nüks/dirençli hastalık grubunda özellikle yüksek sitogenetik riskli grupta yer alan hastalarda tedavide yer verilebilir;

fakat toksisite potansiyeli, yüksek yaş faktörü, ikincil immüsupresyon gibi faktörler kullanımını kısıtlasa da gelecekte örneğin CAR-T tedavisi sonrası yanıtı idame ettirmek gibi durumlarda yer bulabileceği düşünülmektedir. [58,82]

2.5 Klinik Özellikler

2.5.1. Kemik tutulumu:

Kemik tutulumu, multipl myelomun en sık görülen bileşenidir ve son organ hasarının en önemli göstergelerinden birini temsil eder: MM hastalarının %80-90'ının ilk başvurularında osteolitik lezyonları mevcuttur.[83]

Özellikle hastalık morbiditesini belirlemesi itibarıyla en öne çıkan uç organ tutulumlarından olup sitokinler, hücre dışı cisimler ve metabolitler dahil olmak üzere kemik iliği mikroçevresindeki moleküllerin kemik rezorpsiyonu gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. [83] MM hücreleri, nükleer faktör-κB ligand aracılı osteoklastogenezini uyarmak ve kemik iliği stromal hücrelerinden osteoblastik farklılaşmayı bastırmak için çeşitli sitokinler üretir; osteoblastik aktivitenin önemli ölçüde baskılanması ve osteoklastik aktivitenin artması sonucunda yeni kemik oluşumunun azalması, litik kemik lezyonlarına neden olur. [84] Patolojik kırıklar, hiperkalsemi ve özellikle plasmositom varlığında spinal bası sık karşılaşılan komplikasyonlardan olup, remisyona ulaşılan ve kemik iliğinde plazma hücresi tespit edilemeyen hastalarda bile litik lezyonların gerilemeyebildiği saptanmıştır. [58]

2.5.2. Renal tutulum:

Böbrek, MM'de başlıca hedef organlardan biridir. Hastaların %40'ında böbrek hasarı gelişir ve %10-15'inde diyaliz gerekir. En yaygın histolojik tanımlar myelom kast nefropatisi (MCN) ve akut tübüler nekrozdur. [85] Monoklonal serbest hafif zincitrlerin Tamm-Horsfall proteinine bağlanması ve ardından agregasyonu sonucunda tubuler tıkanıklık sonucu MCN gelişmektedir. Yumuşak dokularda kongofilik fibrillerin hücre dışı birikimi ile karakterize AL amiloidoz da MM'da glomeruler lezyonlara yol açarak renal hasara neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra izole renal hasara yol açan fakat MM uç organ-hasar tanımlamaları içine girmeyen monoklonal gamapati-

MGUS vakaları, son yıllarda myelomdan ayrı bir antite olarak ele alınmış ve 'MGRS' olarak adlandırılmıştır. Bu tanım içerisinde tubulopati, izole proteinüri ve çeşitli glomerulopati (C3) ve glomerulonefritler (ör:proliferatif) girmektedir, prognozu MGUS'a nazaran daha olumsuz seyrettiği öne sürülmektedir. [86]

2.5.3. Anemi:

MM kan hücresi serilerinin köken aldığı kemik iliğiyle ilişkili bir hastalıktır; bu nedenle plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu anemiye yol açmaktadır. Bunun yanı sıra inflamatuvar sitokinlerle ilişkili yetersiz eritropoietin (EPO) üretimi, salınan interlökin-1 ve tümör nekroz faktörünün eritropoezi baskılaması bunun yanı sıra renal etkilenme ve bozulmuş demir metabolizması da nedenler arasındadır. [87]

Yaşam kalitesi ve performansı ile kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerinin yanı sıra hastalığın aktivasyonu ve ilerleyişi açısından aneminin bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. [88]

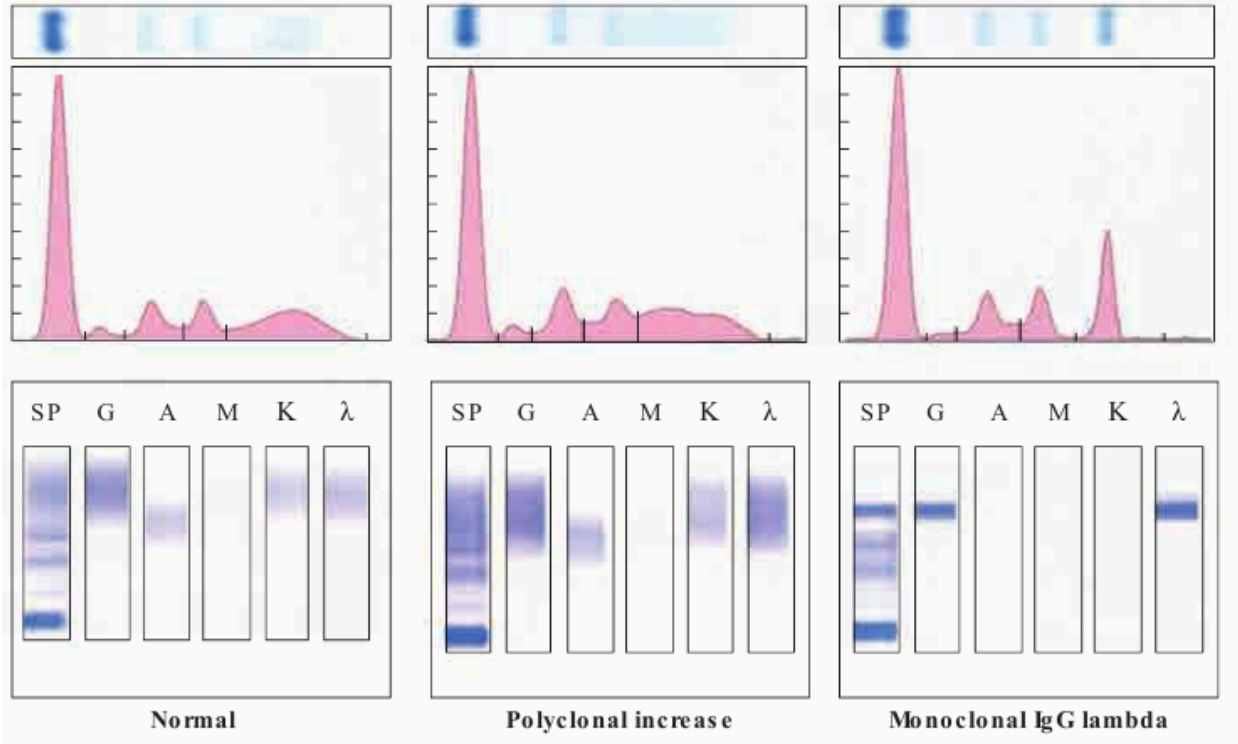
2.5.4 Tromboembolizm:

Kanser hastalarında venöz tromboembolizm riski %7-10'ken; MM yüksek tromboz riskine sahip malignitelere dendir. Öncül MGUS aşamasında dahi [89] (2-3 kat) gözlenen risk artışı mevcuttur. tedavide kullanılan immunomodülatör ilaçlar ve özellikle deksametazonla kombinasyonları yüksek risk teşkil etmekte [90], profilaksi kullanılmadığında tromboembolizm riski %30'a çıkabilmektedir. Diğer malignitelere nazaran tromboembolizm gelişimi patogenez ve prognoz açısından farklılık göstermekte olduğu düşünülmektedir : cox-1 inhibitörleri ve antikoagulanlar MM'de, diğer malignitelerin aksine etkilidir, bunun yanı sıra tromboembolizm gelişiminin klinik prognoz üzerine olumsuz etkisi MM'de daha sınırlı olduğu düşünülmektedir. [91]

2.6 Tanı

Serum ve idrar protein elektroforezi M proteini tespiti için esas tanı testi olup kantitasyonu için immunfiksasyon elektroforeziyle birlikte çalışılır. İmmünfiksasyon, serum protein elektroforezinden yaklaşık 10 kat daha hassastır ve hem tanıda M-proteininin fenotipini karakterize etmek için, hem de takipte immünfiksasyon-negatif olarak tanımlanan tam yanıtın doğrulanması için gereklidir. Serbest hafif zincir (κ/λ) düzeyleri oranının orantısız yüksekliği, etkilenen zincirin düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olma şartıyla anlamlıdır. [92]

Şekil 3 MM'de protein elektroforezi



Harrison oncology/hematology

Düşük molekül ağırlıkları nedeniyle hafif zincirler böbrekler tarafından hızla temizlenir. Bu gibi durumlarda, Serum serbest hafif zincir bakışının 24 saatlik idrar koleksiyonunda veya serum immunoassay yöntemiyle yapılması önerilmektedir. Genel olarak 24 saat idrarda protein bakışı renal fonksiyonlardan etkilenmesi ve hasta ile ilişkili işlemi suboptimal kılabilen faktörlerden dolayı serum bakışına göre daha az güvenilirdir. [57] Serum ve/veya idrardaki M protein miktarı, tanıda olduğu gibi, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı ölçmek için de kullanılır.

Tablo 1 CRAB ve SLIM tanısal özellikleri

CRAB	SLIM
(C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması	(S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı \geq %60
(R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması	(Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı \geq 100
(A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması	(M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı
(B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması	

MM hastalarının tanı ve takibi için olası sitopenileri değerlendirmek için tam kan sayımı, dolaşımdaki plazma hücrelerinin bakışı için kan yaymaları ve genel biyokimya testleri (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfat, ürik asit, albümin, kreatinin, laktat dehidrojenaz, C-reaktif protein, β 2-mikroglobulin) gibi ek laboratuvar testleri yapılmalıdır. Serum immüoglobulinlerinin nefelometrik ölçülmesi, M-proteininin dolaylı olarak ölçülmesini veya ikincil bir hipogamaglobineminin tanınmasını sağlar ve gamapati ile başvuran her hasta için önerilir.

2.6.1. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi:

Kemik iliği biyopsi örneğinde Hematoksilen-Eozin boyasıyla ve aspirasyon örneğinde Wright boyasıyla yapılacak olan inceleme ile plazma hücre oranları elde edilir. Aspirasyon, tek başına, yamalı tutulum olma olasılığı nedeniyle önerilmemektedir. Tek hafif zincir baskınlığını göstermek için immunhistokimya metodu kullanılmakta, monoklonalitenin teyidi için akış sitometrisi de önerilmektedir.

2.6.2.Akış sitometrisi:

Plazma hücre hastalıkları, immünofenotipik olarak benzer özellikleri paylaşmaktadır ve standart plazma hücresinden yüzey belirteçleriyle ayrılmaktadır. Bunun ölçümüne olanak sağlayan akış sitometrisi, minimal kalıntı ölçümü (MRD) ile tedavinin yönlendirilmesinde de rol oynamaktadır. CD38, CD138 ve CD45 yüzey işaretli beyaz kan hücrelerinin ayırt edilmesi açısından temel belirteçleridir. Ek olarak, CD19, CD56, CD117, CD20, CD28, CD27 ve CD81 ekspresyonu normal/reaktif ve monoklonal plazma hücre hastalığı arasında net bir ayırım yapılmasını sağlar. Özellikle standardizasyon ve düzeylerin genelleştirilebilirliği sağlandıkça prognostik önemi de her geçen gün artmaktadır: soliter plazmasitom veya MGUS aşamasında MM'e ilerleyiş öngördürücülüğü, tedavi yanıtı ve minimal rezidü hastalık (MRD) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.6.3. FISH (İnterfaz floresan in situ hibridizasyon)-sitogenetik:

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), büyük kromozom parçalarının sayısının ve yerinin sayılmasını sağlayan bir tekniktir, geleneksel bant sitogenetik yöntemine göre çözünürlüğü daha yüksektir. Plazma hücre diskrazileri dahil olmak üzere pek çok hematolojik hastalıkta yer alan FISH, delesyonlar, duplikasyonlar ve translokasyonlar dahil olmak üzere büyük kromozomal anormalliklerin yanı sıra daha küçük kromozomal mikrodelesyonların tanımlanmasını sağlar. DNA kopya anormallikleri, gen kaybı ve amplifikasyonlar ve kromozomal aberasyonların büyük bir kısmı uygun floresan boyalarla sitolojik olarak saptanabilir.

2.6.4.İleri nesil sekanslama (NGS) ve gen ifade profillemesi (GEP):

Floresan in situ hibridizasyon ve RT-qPCR dahil olmak üzere geleneksel sitogenetik analizler, füzyon gen tespiti için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemler yeni genleri tanımlamak için değil, bilinen belirli gen füzyonlarının varlığını ayırt etmek için tasarlanmıştır.

MM ve genel olarak tümör gelişiminde kanser hücrelerinin biyolojik davranışlarını belirleyen moleküler temelli dizileme veya mikro diziler, neoplastik hücrelerdeki gen ifadesinin kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak sağlamıştır. MM ve sağlıklı hücreleri microarray yöntemiyle kıyasa dayalı GEP, risk tayini ile öngördürücülük sağlama ve tedaviyi bireyselleştirebilmesi ile gelecekte kullanım alanının genişleyeceği düşünülmektedir. Günümüzde 92 gen dizi GEP tabanlı SKY92 belirteci risk sınıflandırmasına olanak tanır ve MM'nin genomik karmaşıklığını tek

başına yakalayamayan klinik belirteçler ve FISH ile birlikte prognoz ve tedavi yanısı açısından katkı sağlayabilmektedir. [93]

2.6.5.Görüntüleme:

Hastalığın tanısı, aktivasyonu ve tedavi ihtiyacının tayini açısından en önemli bileşen kabul edilebilecek olan kemik tutulumu, görüntüleme metodlarının MM hastalarının yönetimindeki önemli rolüne işaret etmektedir. [94] Duyarlılığının düşük olması nedeniyle konvansiyonel X-ray, yerini tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT), tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve 18F-fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET-BT) görüntülemelerine bırakmıştır.

Avrupa Miyelom Ağı ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği kılavuzları, MM ile ilişkili litik kemik lezyonlarının ilk değerlendirmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak DD-BT'yi önermiştir. MRG, kemik iliği tutulumunun saptanması için öncelikli görüntüleme yöntemi, PET-BT değerli prognostik veriler sağlar ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için tercih edilen tekniktir. Tanı aşamasında MRG, PET-BT'ye göre daha duyarlı olduğu bildirilmekle birlikte tedavi yanıtının değerlendirilmesi aşamasında MR ile yalancı pozitiflik daha yüksektir. Kemikte rezidü lezyon ve yeniden yapılanma ayrımı açısından PET-BT ve BT, MRG'a üstünlük göstermektedir. [58] Yine klinik olarak smoldering multipl miyelom (SMM) olduğu düşünülen hastalarda fokal kemik iliği lezyonlarını ekarte etmek için MRG taramaları endikedir.

2.7 Yüksek riskli Multipl Myelom ve Moleküler/genetik Değerlendirme:

Genel hasta sonuçları üzerindeki dramatik etkilerine rağmen, tedavide paradigmayı değiştiren yeni tedavilerden aynı ölçüde fayda görmeyen tüm vakaların %20-30'unu oluşturan ve kötü sonuçlara sahip olmaya devam eden yüksek riskli bir hasta grubu bulunmaktadır. [95–97]

Yüksek riskli tanımlanan hastalar genellikle indüksiyon tedavisine iyi yanıt verirken, yanıtın kalıcılığı standart riskli hastalara göre daha düşüktür. Bu, standart risk grubunda 7-10 yıl olan ortalama sağkalıma kıyasla 3-4 yıl civarında saptanmakta ve bu grupta uygulanması gereken yoğunlaştırılmış tedavilerin getirdiği yan etkiler ile morbidite de yükselebilmektedir. [9,98] Yüksek riskli hastalığı ve tanımlamak için kullanılacak tek bir patojenik mekanizma yoktur. Daha ziyade, bu vakaların ortak noktası, bir dizi evrimsel mekanizma ve gen-gen etkileşimi

yoluyla ortaya çıkan tedavi direnci, proliferasyon ve apoptozdan kaçınma gibi agresif davranışlar göstermeleridir. Bu nedenle, yüksek riskli hastalığı olan hastalar primer refrakter hastalık, tedaviler arası dönemde veya OKKN sonrasında erken nüks veya idame tedavisi sırasında erken nüks gösterebilir. Yeni tedavi ajanları ve kombinasyonları ortaya konulmuş olsa bile tümör klonu içinde hastalığın seyri içerisinde farklı yanıtlar ve dirençli alt klonların seçilmesi ve genişlemesi potansiyeli vardır.

Bu varyasyonu açıklayabilecek edinilmiş genetik faktörleri tanımaya yönelik çabalar del(17p), t(4;14), MYC translokasyonları, gain(1q)12,13 ve GEP risk skorları gibi MM ile ilişkili genetik faktörlere odaklanmıştır. Yeni nesil dizileme (NGS), MM'nin moleküler etkenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır ancak yakın zamana kadar SMM'ye yaygın olarak uygulanmamıştır. [10,59]

Myelomda pek çok yapısal ve sayısal genetik anomali mevcuttur ve hastaların 1/3ünde en az bir anomali, genetik analiz yöntemleri ile tespit edilmektedir. Geleneksel sitogenetik ile bunların 30%u saptanabilirken FISH ile 90% dır. Son yıllarda GEP ve NGS da klinik uygulamada yer almaya başlamış, tüm genom üzerinde klinik ile ilişkilendirilen genetik değişiklikleri saptama ve risk temelli tedaviye yön verme açısından katkı sağlamışlardır. [10,35,43,99]

Bunlar başlıca fizyopatogeneizde MGUS gelişimindeki temel iki yolak olan hiperdiploidi (trizomi) ve nonhiperdiploidi (translokasyon) anomalilerini ortaya koymaktadır. Yine Myelomun evrimsel gelişiminde rastlanabilen gen kopya anormallikleri (delesyon/amplifikasyon) çerçevesinde klinik olarak en anlamlılardan olan 1q amplifikasyonudur. [9,10,44])

1. kromozom q kolu amplifikasyon mutasyonu (1q) varlığı kötü klinik gidişle ilişkilidir ve risk belirleyiciliğiyle ikinci defa 2022'de revize edilen ISS (R2-ISS) sınıflamasında LDH seviyesi, del(17p) ve t(4;14) ile birlikte yer almıştır. Burada genel ve ilerlemesiz sağkalımda diğer 14. kromozomal translokasyonlara kıyasla [t(4;14) pozitifliğinin ve diğer R2-ISS bileşenlerinin varlığının rol oynadığı görülmüştür. [100] 1q amplifikasyonunun t(4;14) ile birlikte görülmesi sıklıdır. Genetik faktörlerin yanı sıra yine son yıllarda bir başka yüksek risk tanımlayıcı durumlardan biri de minimal rezidüel pozitifliktir. Genelde tanısında akış sitometrisinin rutin olarak kullanıldığı minimal rezidüel hastalık negatifliği, yine tanı ve takipteki temel araçlardan immunfiksasyon negatifliğinden dahi daha yüksek öngördürücülüğe sahip ve risk tayin edebilmemizi sağlayan bir araçtır. [101] Otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası saptanabilir hastalığı olan [minimal rezidüel hastalık (MRD)-pozitif] standart riskli hastalar, olmayanlara (MRD-negatif) kıyasla daha kötü tedavi yanıtları ve genel sağkalımla ilişkilendirilmektedir. [102] Son dekatta genetik değişikliklerin ve mutasyonların ekson dizileme, gen ifade profillemeye (GEP70) gibi araçlar ile tespiti bu grubun heterojenitesini daha da fazla ortaya koymuştur. GEP sadece MM değil tüm onkolojik hastalıklarda daha geniş tespit ve tanımlama imkanı sunmaktadır.

Yine de buradaki gen gruplarının standardizasyon ve test eşik değeri belirlenmesi gerekmektedir ve bu daha çok ve daha geniş kohort çalışmalarına duyulan ihtiyacı göstermektedir. MGUS'tan köken alan hastalıkta bazı kazanılmış genetik değişikliklerin sırasıyla SMM ve MM'ye ve sonrasında nüks ve ilerlemiş hastalık formu kazandıkça (ekstramedüller tutulum, plasma hücreli lösemi) sayısı ve görülme sıklığı artmaktadır. Örneğin tümör süpresör genlerden TP53, yeni tanı Multipl myelomda 5–8% oranında izlenirken, nüks ve dirençli hastalık grubunda 20-30% seviyelerinde olduğu, bu direncin alkilleyici ajanlara direnç ve agresif klinik gidişatla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. [44,103] Bu GEP gibi testlerin hastalık ve tedavi takibinde yeniden çalışılmasının yerini göstermiştir. Yüksek riskli myelom genetik yollarının keşfi, prognoz öngördürücülüğünün yanı sıra tedavi seçeneklerinin belirlenmesine de bir ölçüde ışık tutmaktadır. t(4;14) pozitif myelom alt tipinde aktifleşen FGFR3 and MMSET onkogenleri üzerine inhibitör etkisi nedeniyle proteozom inhibitörleri bazlı tedavinin üstünlüğü ortaya konmuştur. [104] Yeni nesil tüm genom sekanslamanın yaygınlaşmasıyla BRAF mutasyonu veya RAS–MAPK yolağı üzerinden hedefe dayalı tedavi seçenekleri geliştirilebilmesi muhtemeldir. [35]

Günümüzde, henüz aydınlatılmayan, bahsi geçen genetik moleküler değişikliklere yol açan veya onlara eşlik eden mutasyonlar öngörülmektedir. Bunların sebebi - örneğin RNA stabilitesinde değişikliklere neden olarak - etkilemeleri veya bugüne kadar multipl miyelomda kapsamlı bir şekilde dizilenmemiş olan kodlama yapmayan bölgelerdeki gen düzenleme bölgelerinde meydana gelmeleri olabilir. [44]

2.8 OKNH uygun/olmayan Myelom:

OKHN için uygun hastalarda medyan genel sağkalımın yaklaşık 10 yıl olduğu tahmin edilirken, transplantasyon için uygun olmayan hastalarda bu süre 4-5 yıldır. [97] MM hastalarının yaklaşık %40'ı tanı anında OKHN için uygun yaş ve performansla sahiptir. Kırılganlık ve hastanın performans durumu tedavide her zaman belirleyicidir, pek çok solid ve hematolojik malignite tedavisinde tedavi olanaklarını azaltmaktadır; zira Birleşik Devletlerde 70-75, Avrupada ise 65-70 yaş itibarıyla OKHN uygulanımı kısıtlıdır. [105] Uygulanabildiği takdirde OKHN'yi tedaviye dahil etme stratejisinin birçok randomize kontrollü çalışmada progresyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. [106,107]

Kök hücre toplanmasından sonra çoğu hastada OKHN, pekiştirme ve ardından idame tedavisi uygulanmaktadır. Genel olarak OKHN uygun hastalarda melfalan bazlı olmayan 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası erken OKHN, tedavide en sık uygulandığı aşama olsa da OKHN, uygun hastalarda, sonraya da bırakılabilmekte, tekrarlayan hastalıkta da uygulanabilmektedir.

Kurtarma nakli olarak adlandırılan bu durumda esas nokta, ilk OKHN sonrası erken nükste (<12 ay) ikinci OKHNnin fayda sağlamayacağı yönündeki görüş birliğidir. [58,108] Bir diğer yaklaşım, standart riskli MM'de seçilmiş hastalarda OKHN hastalık nüksedinceye kadar ertelenebilir. ASCT'yi nükse kadar erteleyen bu tür hastalar, kök hücre toplanmasını takiben birkaç kür daha indüksiyon tedavisinin ardından idame tedaviye geçilir. [109] Bunların yanı sıra ilk olarak 1997de ortaya atılan ve toplam/olaysız sağkalım avantajı sunulan tandem nakil(6 ay içinde iki OKHN) yaklaşımı mevcuttur. Tandem nakil son dekatta randomize kontrollü çalışmalar ile standart nakil ile karşılaştırılmış, sadece yüksek sitogenetik risk (17p) olan; bu alt grupta ilk nakilde kısmi yanıt elde edilen alt gruplarda avantajı gösterilmiştir. [73,110] Bu pratiğin günümüzde yeri genç ve fit hasta gruplarıyla sınırlıdır.

2.9 Risk sınıflaması:

Günümüzde myelomda risk ve prognozu etkileyen bunun yanı sıra tedavi seçimini belirlemek için kullanılacak çok sayıda biyolojik faktör doğrulanmıştır. Bu faktörler kabaca 3 grupta sınıflandırılmıştır: tümör biyolojisi, tümör yükü ve hastayla ilgili faktörler. İlk olarak 1975te tanımlanan, klinik özelliklere dayanan Durie-Salmon sınıflandırması, hastalık yükünü göstermekte, fakat gidişat açısından az miktarda bilgi sağlamaktadır. [111] 2005te Greipp ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve tanıda beta-2 mikroglobulin ve albumin ölçümüne dayanan ISS, yeni tanı konmuş MM hastaları için prognostik bilgi sağlamak üzere daha basit ve objektif bir araç olarak geliştirilmiştir.[112]

ISS daha sonra coğrafya, hasta yaşı ve tedavi türüne göre daha da doğrulanmış olsa da tedavide en temel yol göstericilerden biri haline gelen genetik sınıflandırmayı içermiyor olması, yeni veya düzenlenmiş bir araca ihtiyacı ortaya koymuş, [9] bu nedenle IMWG tarafından 2015 yılında revize ISS skalası geliştirilmiştir. [96] LDH ile birlikte yeni tanı olgularda FISH ile saptanan del17p, t(4;14), t(14;16) kromozomal translokasyonların varlığı sınıflamaya dahil edilmiştir. Yüksek riskli sitogenetik özellikleri ISS'ye dahil eden Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) kullanıldığında, ortalama ilerlemesiz sağkalım süresi R-ISS evre I için 66 ay, R-ISS evre II için 42 ay ve R-ISS evre III için 29 aydır. [96]

Mayo Kliniği (ABD) tarafından 2007 ve 2009 yıllarında myelom ve riske uyarlanmış tedavinin Mayo sınıflandırılması (*mSMART*) olarak bilinen yeni tanı konmuş MM için iki uzlaşılı kılavuzu yayınlamıştır. FISH sınıflandırmasına ek olarak GEP'e yer verilmiş ve risk grupları doğrultusunda tedavi önerileri öngörülmüş ve sunulmuştur. [115] (Tablo-2)

Yine de özellikle yaşla birlikte e-GFR'de azalma, beta-2 mikroglobulinin artmaya eğilimi ile albümin yaşla birlikte düşme eğilimi gözlenmekte olması ve bazı genetik moleküler değişikliklerin saptanma sıklığının değişmesi, bunlardan bir kısmının 70 yaş üstü grupta prognostik önemini kaybetmesi [t(4;14) ve del(17p)] hasta bazlı değerlendirmenin gerekliliğini ortaya koymakta, yeni ve daha kompleks bir ölçeğin gündeme gelebileceğini göstermektedir. [113] [114]

MM hasta grubunda ileri yaş tanı ve hastalığın morbid gidişatı göz önüne alınarak Elngelhardt ve arkadaşları tarafından ilk olarak 2017'de Myelom Komorbidite indeksi tanımlanmış, böylece hastanın geriatrik kırılma analizi ve yaş ile sitogenetik gibi subjektif ve objektif özellikler birleştirilerek bir prognostik ölçek oluşturulmuştur. [116]

Tablo 2 Mayo mSMART sınıflaması

Yüksek Riskli	Orta Düzey Risk	Standart risk
FISH	FISH	diğerleri
Del17p	t(4;14)	t(11;14)
t(14;16)	13q delesyon hipodiploidi	hiperdiploidi
t(14;20)		t(6;14)
GEP yüksek risk		

Dispenzieri ve ark. 2007*

International Myeloma Foundation. International Staging System. April 2002.

2.10. Tedavi:

MM tedavisi, hala kür sağlanamasa da, yeni ajanların ortaya konmasıyla ve hastalığın seyrini öngördürücü etmenlerin girdisiyle paradigma kayması yaşamıştır. Tarihsel olarak MM tedavisi steroidler ve alkilleyici bir kemoterapötik ajan olan melfalan kullanımını içermekteydi. [118]

1990'ların sonlarında, immünomodülatör ilaçlar (IMiD'ler) ve proteozom inhibitörleri (PI'ler) gibi yeni tedavilerde atılım yaşanmıştır. [119].

Kombinasyonların sayı ve niteliğinin çeşitlilik göstermesi ve bunlar yaş, böbrek yetmezliği, komorbid durum ve hasta tercihi gibi diğer faktörlerle birleştirildiğinde bireyselleştirilmiş tedavi gittikçe daha da öne çıkmaktadır. Aşırı veya yetersiz tedavi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Mevcut terapötik amaçlardan önde geleni uzun süreli remisyonu sağlamak ve sürdürmektir. 2000'li yıllarda, ilk yeni ajanlar olan talidomid, bortezomib ve lenalidomid hastalığın tedavisine dahil edilmiştir. 2006-2010'da, bu ajanların MM için başlangıç tedavisinde daha geniş kullanımı sağkalmında iyileşme ile sonuçlanmıştır. [3,117] 2010'larda MM tedavisi için altı ek ilaç onaylanmıştır: pomalidomid, karfilzomib, panobinostat, daratumumab, elotuzumab ve ixazomib.

Şekil 4 Tedavi grupları ve özellikleri

Chemo-therapy	IMiD	Proteasome inhibitor	Steroids	MoAb	Other	CAR-T
Melphalan	Lenalidomide	Bortezomib	Dexamethasone	Daratumumab	Selinexor	Idcel
Cyclophosphamide	Thalidomide	Carfilzomib	Prednisone	Elotuzumab	Venetoclax	Ciltacel
Anthracycline	Pomalidomide	Ixazomib		Isatuximab	Clinical trials	
Bendamustine				Teclistamab		

2.10.1 Proteozom inhibitörleri:

Temel etkisi NF- κ B ve proteinlerin parçalanmasında rol oynayan ubiquitinizasyon yolağıyla ilişkilidir.

NF- κ B'nin inhibisyonu, MM hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağıllığını azaltır, böylece MM hücrelerinin parakrin yoluyla büyümesini engeller ve tedavi ajanlarına duyarlılığı artırır. Bunun dışında MM hücrelerinin apoptozunu kaspaz-8/9 ve kaspaz-3 aktivasyonu ile sağlar. RANKL ve DKK1 inhibisyonu ve osteoklast farklılaşmasını engelleyerek kemik rezorbsiyonunu sınırlar ve geriye çevirir. [120] . Kök hücre mobilizasyonu üzerine olumsuz etki göstermemekte, renal hasar halinde kullanılabilir; fakat bortezomib ile nöropati, karfilzomib ile kardiyovasküler yan etki gelişimi mevcuttur.

2.10.2. Immunmodulatörler:

Talidomid'in antianjiyogenik özellikleri ile MMde kullanım alanı bulmasının ardından önce nüks refrakter MM'da daha sonra yeni tanı MMda tek veya kombinasyon tedavilerinde ilk tercih edilen ajanlardan birisi haline gelen Lenalidomid başta olmak üzere bu grubun etkisi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi göstermesi ile ilişkilidir. [121] Lenalidomid, Talidomide göre T hücre çoğalması yönünden daha etkindir, Apoptozu hızlandırmakta, sitotoksik etki göstermekte, myelom hücrelerinin kemik iliği stromal hücrelerine bağlanmasını azaltmakta ve IL – 6, IGF – 1, VEGF yapımını engellemektedir. Adezyon molekül ekspresyonunda azalma ve başta makrofaj enflamatuvar protein1 alfa moleküler mekanizması üzerinden osteoklastik yolağı inhibe edici etkileri ön plana çıkmaktadır. Immunmodulator etkileri ile ilgili çekirdek mekanizma hala tam olarak ortaya konamasa da lenalidomid dendritik ve T hücrelerde antijen sunumunu artırıcı ve T hücrelerini B7-CD28 yolağı üzerinden uyarıcı etkileri mevcuttur. [122] Bunun yanı sıra Lenalidomid'in talidomid teratojenitesindeki hedef molekül cereblon'u (CRBN) stabilize ettiği ve kendi ubiquitinasyonunu inhibe etmesi, kullanım alanı bulmasından 10 yıl sonra keşfedilmiştir. [123]

2.10.3 Monoklonal antikor, immunoterapi ve CAR-T temelli tedavi:

Günümüzde myelom hücrelerini nişlerinde hedef alan yeni yaklaşımlar gittikçe daha da gündeme gelmektedir. Hedefe yönelik immünoterapi, çoğunlukla kanser hücrelerini doğrudan hedef almak ve onlara saldırmak için bağışıklık sisteminin kullanılmasını baz alan bir etki mekanizması sunmaktadır. MM'de bu hedefe yönelik tedaviler arasında monoklonal antikorlar son dekatta geniş kullanım alanı bulmuş, CD38 yüzey antikorunu hedefleyen rekombinant monoklonal antikor Daratumumab günümüzde ilk sıra tedavide yerini almıştır. [124] Buna ek olarak antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler), bispesifik ve tri-spesifik antikorlar (BCMA), şimerik antijen reseptörü T-hücre (CAR-T) ve BCMA temelli CAR-T tedavileri yer almakta ve klinik pratiğe girmektedir.

Özellikle CAR-T ve BCMA odaklı tedaviler T hücre rezerv yeterliliği varsa idame tedavi gereksinimi doğurmaması itibarıyla ön plana çıkmıştır. Belantamab mafodotin FDA onaylı ilk BCMA hedefli ADC'dir. BCMA hücrede sinyal akışını sağlayan miyelom hücrelerinde ve olgun B hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen molekül olup bispesifik konjugatlar da bu noktayı hedef alır. Erken faz çalışmaları, BCMA'ların daha önce en az 3 sıra tedavi alan MM hastalarında etkinlik ve güvenlik avantajlarını göstermiş olsa da mevcut ve olası toksisiteleri ve

tedavi yanıtı sürdürülebilirlikleri konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. [125,126] Bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine dayanan gelecekteki yaklaşımlar, moleküler tanı stratejileri ile birlikte ileride hedefe yönelik tedavileri içereceği öngörülmektedir.

2.11 İkincil malignite gelişimi biyolojik altyapısı:

İkincil maligniteler gittikçe artan insidansı ile kanserle yaşam süresi arttıkça daha da artan klinik önem teşkil etmektedir. Bu açıdan intrinsik risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, ırk/etnik köken, komorbiditeler, genetik yatkınlıklar gibi konak ile ilişkili faktörler, ekstrinsik risk faktörleri ise tedavi rejimi ve süresi ile sigara, güneşe maruz kalma, obezite gibi kanser riskini artırdığı bilinen yaşam tarzı faktörlerini içerir. [127] MM'de ise hastalıkla ilişkili faktörler, kendi patogenezi ve tedavide kullanılan ajanlar özel bir yere sahiptir.

Bazı genetik polimorfizmlerin MM sonrası IM risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur: Genotip çalışmaları, CDKN2A genindeki germ hattı mutasyonlarının hem MM hem de diğer kanserlere yatkınlık yaratabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra MTHFR polimorfizminin IM açısından koruyucu davranışı gösterilmiştir. [128] Bunun dışında özellikle iyi seyirli cilt kanserlerinde hastalık ve tedavide kullanılan ajanlar ilişkili immunsupresyonun altta yattığı düşünülmektedir. [129]

Günümüzde, kodlanmayan genom yapılarının da keşfi ile kromozomal kırıklar, tamir mekanizmalarındaki hatalar ve epigenetik düzenlemeler ortaya çıkarılmış, yaşam boyu biriken somatik mutasyonların rol oynadığı klonal hematopoez (KH) teorisi son dekatta ortaya atılmıştır. Klonal hematopoez, sitotoksik tedavi ajanlarının seçim baskılarına ikincil olarak önceden var olan klonların genişlemesiyle ilişkili miyeloid neoplazi için bir risk faktörü olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı hematopoetik hücrelerin klonal dominansı ve klonal hematopoezin, özellikle hematolojik neoplazmlar, bunlar içerisinde genetik yolakların daha lineer ve açık tanımlandığı myeloid neoplazmlar ile tedavi ilişkili myeloid neoplazmlarda gelişme sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir. KH, sitotoksik tedaviler ile ilişkili gelişen ikincil malignitelerde ve prognozunda rol oynamaktadır. [130]

Gen polimorfizmlerinin bir kişinin sonraki kanserlere yatkınlığına katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlar vardır [132] Bunun dışında klonal hematopoezin sitotoksik tedavi ajanlarının seçim baskılarına ikincil olarak önceden var olan klonların genişlemesiyle ilişkili miyeloid neoplazi için bir risk faktörü olarak rol oynadığı düşünülmektedir. [130]

Tablo 3: İkinci primer maligniteler üzerine önceki çalışmaların gözden geçirilmesi:

Referans	Çalışma tipi	Zaman aralığı	Hasta sayısı	İM sayı (%)	MM ttansından İM'e kadar geçen süre (yıl)	görelî kümülatif insidans (IR)	Ek notlar
Mahindra ve ark. [139]	P	1990-2010	4161	163 (2.6)	-	1.2	OKHN sonrası
Razavi ve ark. [129]	TT	1973-2008	36491	2012(5.5)	5.2	0.99 (0.95-1.04)	SEER* analizi
Tzeng ve ark. [140]	TT	1997-2009	3970	71 (1.8)	1.9		
Jonas ve ark. [141]	R	2010-2015	2745	69 (2.5)	1.4	0.65 (0.35-0.97)	
Rifkin ve ark [142]	GD	2009-2014	1493	58(4)	2	1.6	Len+ ve Len- benzer 3. yıl insidans
Mailankody ve ark. [61]	TT	1986-2005	8740	577 (6.6)	3.8	1.26 (1.16-1.36)	
Dimopaulus ve ark. [14]	GD	2002-2008	3846	52 (1.3)	-	3.62	RRMM Len** kullanılanlarda
Dong ve ark. [143]	TT	1958-1996	8656	475 (5.5)	2.9	-	
Palumbo ve ark. [66]	R	2007-2009	402	11 (2.7)			OKNN+Rd ile MPR randomizasyonu
Engelhaft ve ark. [144]	TT	1997-2011	744	49 (6.6)			
Haskarl ve ark. [145]	GD	1997-2008	589	18(3.1)	3	IR 2, 5 ve 10 . yılda sırasıyla %7,8, %10,3 ve %11,6	
Rollison ve ark. 2004-2012 [146]	GD		1653	51 (3,1)		%0.8	Lenalidomid alanlar
R†	GD	2007-2020	665	17 (2.5)	4.8		

TT: toplum tabanlı GD: Geriye dönük İM: ikincil malignite R: Tedavi kıyası barındıran randomize/faz çalışması VY: veri yok P: Prospektif

† çalışmamız

SEER*: Amerika Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar programı Len**: lenalidomid

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif dosya tarama ve klinik ve laboratuvar verilerinin yeniden incelenmesi şeklinde düzenlen çalışma etik kurallara ve yasal gerekliliklere uygun yapılmıştır. (2745 Helsinki Deklarasyonu, 2745 Helsinki Deklarasyonu'nun 2002 revizyonu)

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 2023/36-12 protokol numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1 Hastalar ve Çalışma İzlem Protokolü

İM gelişen MM hasta kohortu ile İM gelişmeyen kontrol MM hasta kohortu kıyasa tabi tutulmuş, farklı IM tiplerini tanımlamak ve İM'li hastalarda OKHN, cinsiyet, yaş, hastalık risk durumu gibi faktörlerin ve sağkalıma etkisinin belirlenmesi gibi ikincil amaçlar da analiz edilmiştir.

Yaş, cinsiyet, tanı, tanı tarihi, son takip tarihi ve varsa ölüm tarihi dahil olmak üzere temel demografik ve klinik veriler incelenmiştir.

1. Veri kaynağı:

En son Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tanı kriterlerine göre MM tanısı konan [55], 1 Ocak 2007 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında MM tanısı ve 1 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında İM tanısı alan ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde en az bir tedavinin uygulandığı hastalar dahil edilmiştir.

WHO-2022 sınıflamasına göre malign neoplaziler dahil edilmiş, bu açıdan myeloproliferatif hastalıklar ve myelodisplastik sendrom hariç tutulmuş ve diğer solid ve hematolojik maligniteler ile invaziv olmayan cilt kanserleri ile beraber değerlendirme kapsamına alınmıştır. MM dışındaki soliter plazmositom ve diğer plazma hücre diskrazileri yine dışarıda tutulmuştur.

Solid tümör tanısı histoloji ve TNM sistemine (tümör, lenf düğümleri, metastaz) göre sınıflandırılmış ve doğrulanmıştır.

Tanı anından itibaren klinik temel değişkenler kaydedilmiş, her tedavi sırası için tercih edilen ajanlar ve kombinasyonları ile kullanım süresi (kür sayısı) belirlenmiştir. Tedavi sırası IMWG kılavuzlarına göre tanımlanmıştır.

2. Çalışma dizaynı:

MM tanılı hastalarda IM gelişen grup (sayı=17), IM gelişmeyen grup (sayı=117) ile kıyaslanmıştır;

İkinci malignitesi olan her MM hastası için, MM kohortundan ikinci bir malignitesi olmayan 1-3 hasta rastgele seçilmiş ve yaş (+/- 3 yıl), cinsiyet ve MM tanı tarihine (+/- 2 yıl) göre eşleştirilmiştir.

MM ve tanı tarihinden önce kaydedilmiş herhangi bir başka kanser tanısı olan hastalar ile eş zamanlı primer tümörlerin ve MM tanı döneminde tespit edilen asemptomatik malignitelerin dışlanması amacıyla MM tanısından sonraki 6 ay içinde saptanan malignitesi olan hastalar hariç tutulmuştur.

3. İstatiksel analiz:

Tanımlayıcı analizlerde kategorik verileri ifade etmek için sayılar ve yüzdeler kullanılırken, parametrik nicel verileri ifade etmek için ortalama \pm standart sapma değerleri, yüzdeler ve histogramlar; parametrik olmayan verileri ifade etmek için ise medyan (aralık, minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır.

Sürekli verilerin parametrik ve non-parametrik sınıflandırması için Skewness-Kurtosis ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. Parametrik olmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Değişkenler kategorik özellikler için Fisher's Exact testi (ki-kare) ve sürekli özellikler için Wilcoxon-Mann-Whitney ve Student-t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için lojistik regresyon odds ratio % 95 güven aralıklarıyla birlikte kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Genel sağkalım (OS) MM tanısı ile herhangi bir nedenden ölüm arasında geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sağkalım tahminleri Kaplan-Meyer yöntemi kullanılarak hesaplanmış, gruplar arasındaki farklar log-rank testi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR:

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler:

IM gelişen 17 MM hastası, tanı yılı ve demografik özellik dağılımlarına dikkat edilerek seçilen 117 IM gelişmeyen MM hastasıyla klinik özellikler itibarıyla kıyasa tabi tutulmuştur. İkincil malignite gelişiminin kümülatif insidansı merkezimizde 2.6% olarak tespit edilmiştir: Bu grubun 78%'i invaziv kanserler iken, melanom harici cilt kanserleri 22 %'sini (bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom) oluşturmuştur.

IM gelişmeyen hasta seçiminde yaş, tanı yılı, 5 yıllık sağkalım ve cinsiyet faktörlerinin benzerlikleri önemsenmiştir. Bu açıdan şekil 8'de de izlenebileceği üzere 5. yıl sağkalım oranları iki grubun da %60'tır.

Çalışmaya dâhil edilen 117 hastanın; % 38,8'i kadın, % 61,2'si erkektir. İki grup arasında istatistiksel farka bu açıdan rastlanmamıştır. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 62,14(\pm 9,57)'dir.

Tablo 4'de bu iki grubun demografik özellikleri ile ilişkili genel bir bakış sunulmuştur.

Tablo 4: IM gelişen ve gelişmeyen grupların demografik ve klinik özellikleri

	IM (+)	IM (-)	Toplam
Cinsiyet			
E	9 (52,9%)	73 (62,4%)	82 (61,2%)
K	8 (%47,1)	44(37,6%)	52 (38,8%)
			<i>p: 0.558 χ^2</i>

Tanı yaşı	63.59 (± 10.3)	61.65(± 9.270)	62,14(±9,57)
			<i>p:0.459 (t)</i>
Tanı yıl aralığı			
2007-2011	9 (52,9%)	38 (32,5%)	47 (35,1%)
2012-2015	4 (23,5%)	51 (43,6%)	55 (41%)
2016-2020	4 (23,5%)	28 (23,9%)	32 (23,9%)
			<i>p: 0.199 χ^2</i>
ISS			
1	6 (35,3%)	28 (23,9%)	34 (25,4 %)
2	7 (41,2%)	57 (44,4%)	59 (44 %)
3	4 (23,5%)	37 (31.6%)	41 (%30,6)
			<i>p: 0.876 χ^2</i>
OKHN			
0	9 (52,9%)	47 (40,2%)	56 (%41,8)
1-2	8 (47,1)	70 (59,8%)	78 (%58,2)
			<i>p: 0.319 χ^2</i>
Tanıdan OKHN'ye geçen süre (ay-medyan)			
	7 (5-36)	9 (3-30)	
			<i>p: 0.461 (z)</i>
R/R*			
0-1	5 (29,4%)	60 (52,2%)	65 (49,2%)
2	9 (52,9%)	36 (31,3%)	45(34,1%)

3 veya daha fazla	3 (17,6%)	19 (16,5%)	22 (16,7%)
			$p:0.244 \chi^2$
MEL † (mg/m2)			
140	3 (37,5%)	8 (38,1%)	11 (37,9%)
200	5 (62,5%)	13 (61,9%)	18 (62,1%)
			$p: 0.976 \chi^2$
LDH(U/l)			
>220	4 (25%)	65 (55,5%)	69 (64,5%)
≤ 220	12 (75%)	52 (44,5%)	48 (35,5%)
			$p:0.340 \chi^2$
Melfalan maruziyeti			
	7/17(41,2%)	40/111 (36%)	47/128 (36,7%)
			$p:0,682 \chi^2$
İdame R tedavisi			
	9/17 (52,9%)	54/117 (47%)	63/132 (47,7%)
			$p: 0,645 \chi^2$

R/R: nüks veya o küre direnç

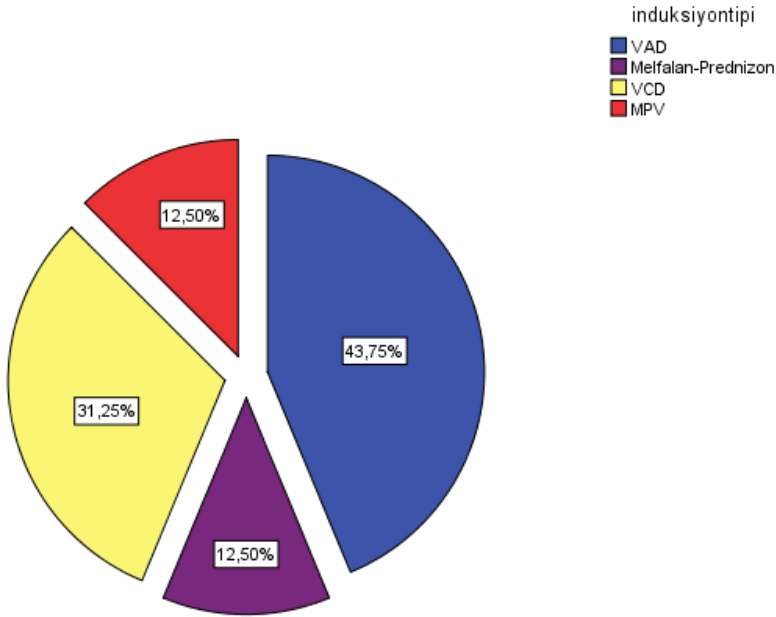
z: mann-whitney u test t: student-t testi χ^2 :ki-kare testi

4.2 IM gelişen ve gelişmeyen grup özellikleri:

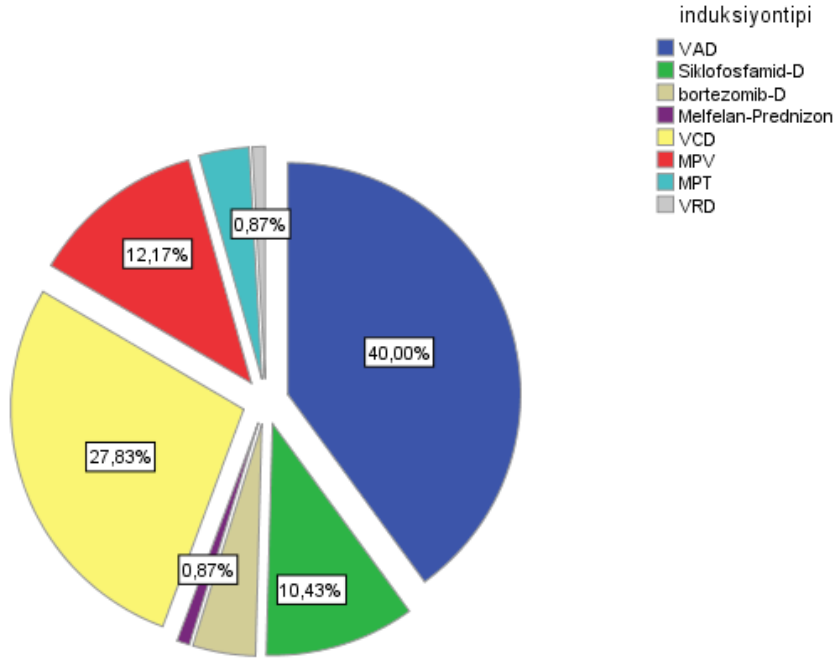
4.2.1 İndüksiyon tedavileri

İndüksiyon tedavileri tercihleri yaş, performans, organ tutulumları (ör. Böbrek hasarı) gibi hasta ile ilişkili faktörlerin yanı sıra MM ile ilişkil son yıllardaki tedavi paradigma değişikliklerinin etkisi de göz önüne alınırsa ilgili yıla göre de farklılık gösterebilmektedir. Melfalan bazlı indüksiyon rejimlerinin IM gelişen grupta %25 hastada kullanıldığı gözlenirken bu gelişmeyen grupta %15 civarındadır. ($p:0,08$) VAD (Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon) iki grupta da en sık kullanılan rejim olmuştur.

Şekil 5: İki grupta indüksiyon tedavi kombinasyonları



Şekil 5-a : IM gelişen grup indüksiyon tedavi kombinasyonları

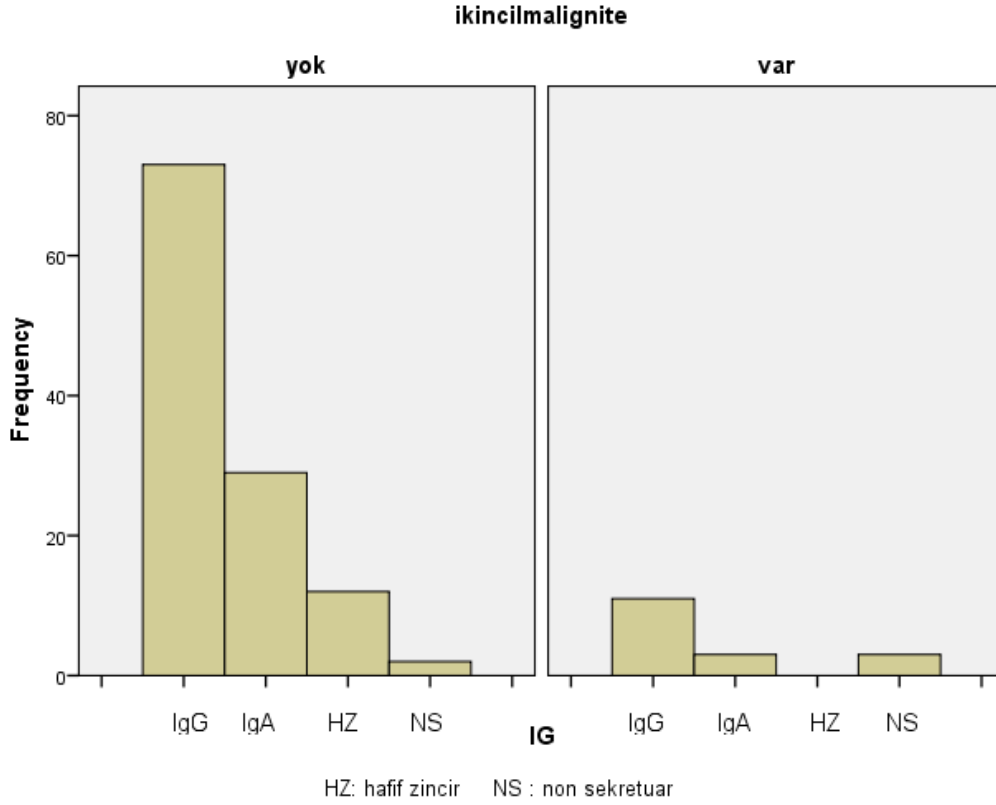


Şekil 5-b : IM gelişmeyen grup indüksiyon tedavi kombinasyonları

4.2.2 IG türüne göre dağılım

IM gelişmeyen grupta MM alt tipi dağılımına ilişkin olarak dağılım sıradaki şekildedir: IgG/IgA/hafif zincir/sekretuar olmayan 62.9%/25%/10,3%/1,7%. Buna karşılık IM gelişen grupta sırasıyla 64.7%/17,6%/0%/17,6% olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında IGG MM en sık alt tip iken, IGA MM oranının IM izlenmeyen grupta daha yüksek seyri dikkat çekmektedir. (p: 0.007) (Şekil-6) IM gelişmiş grupta hafif zincir MM saptanmamış olup yine IGM zincir MM yine her iki grupta da izlenmemiştir.

Şekil 6: iki grupta immunglobulin tiplerine göre dağılım

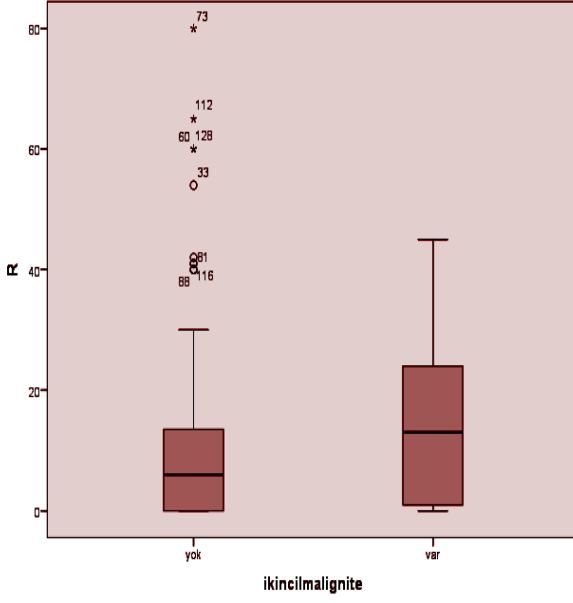


4.2.4 Tedavi ajanlarının kullanımı ve kümülatif dozları

Şekil 7'de yer alan Grafik 1-4'te ilgili ajanların kümülatif kullanım süreleri belirtilmiştir. Burada lenalidomid ve siklofosfamid kullanımının IM geçiren grupta yüksek seyretse de bu açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Melfalan kümülatif dozlamı medyan olarak eşit (1 kür) saptansa da ortalama sırasıyla IM gelişmeyen ve gelişen grupta (1,6 ila 2,35 kür) tedavi öyküsü mevcuttur.

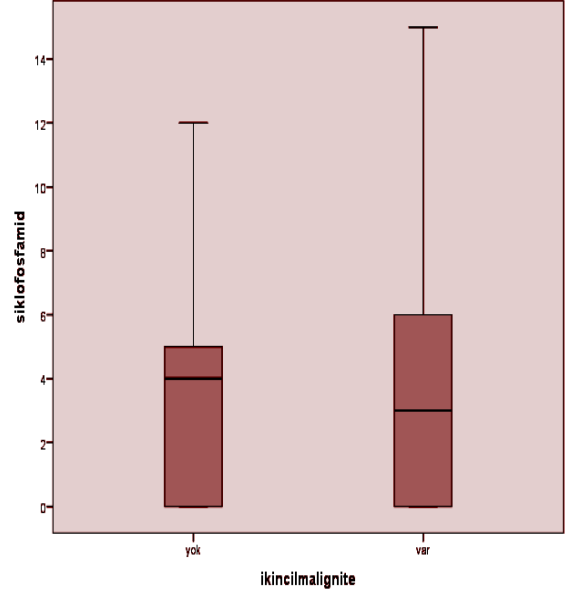
Ortanca lenalidomid kullanımı kür bazında IM gelişen grupta 13 (0-45), gelişmeyen grupta 6 (0-80) bulunmuştur.

Şekil 7 : Her iki grupta tedavi ajanlarının kümülatif dozları



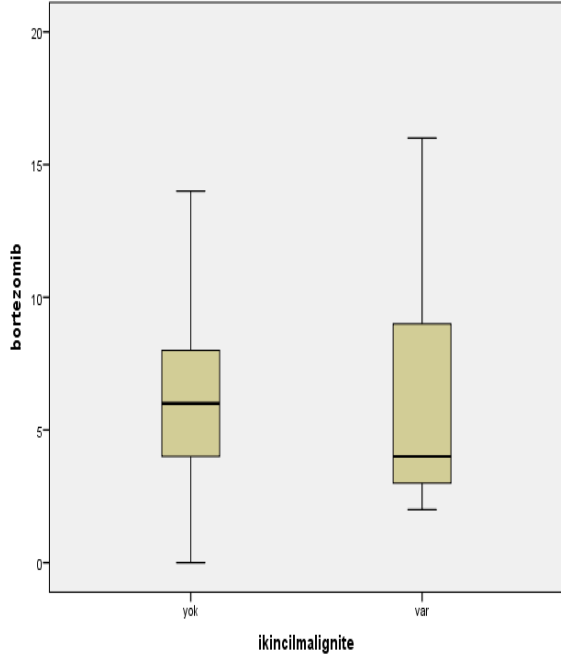
Grafik 1: IM gelişen ve gelişmeyen gruplarda lenalidomid kür sayısı

$p: 0.327$ (Mann whitney-u)

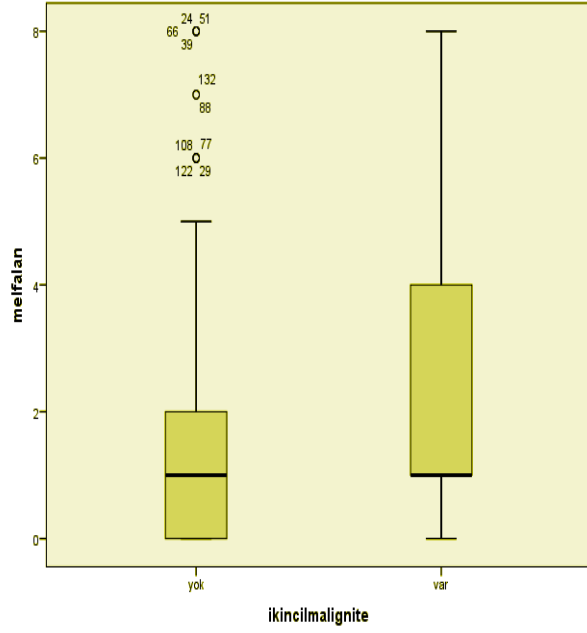


Grafik 2. IM gelişen ve gelişmeyen gruplarda siklofosfamid kür sayısı

$p : 0.591$ (Mann whitney-u)



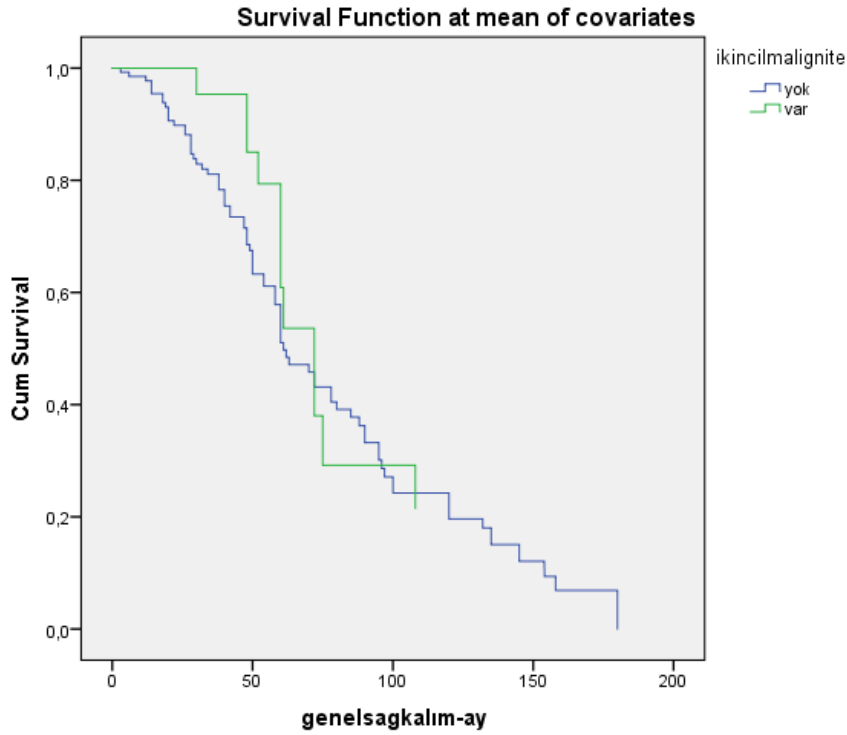
Grafik 3: IM gelişen ve gelişmeyen gruplarda Bortezomib kür sayısı
 $p: 0.520$ (Mann whitney-u)



Grafik 4: IM gelişen ve gelişmeyen gruplarda melfalan kür sayısı
 $p: 0.410$ (Mann whitney-u)

Şekil 8, 5. yıl sağkalım oranlarının seyrinin benzerliğini göstermektedir. (log-rank: 0, 965)

Şekil 8: IM gelişen ve gelişmeyen grupların sağkalım eğrileri



4.3 IM gelişen grubun klinik özellikleri

Tablo 5'te IM gelişen grup karakteristik verileri izlenmektedir. MM tanı sonrası IM gelişimine kadar geçen ortalama süre 57,65 ay(7-150) saptanmıştır. Tablo 6 ise malignite türleri ve oranlarını belirtmektedir.

Tablo 5: IM gelişen grup özellikleri

IM(+)	
Tanı anında İM evresi (TNM)	
1	1 (7,7%)
2	6 (46,2%)
3	4 (30,8%)
4	2 (15,4%)
Herhangi bir tedavi hattında radyasyon tedavisi alan	5 (29,4%)
Eşlik eden ve sağkalımı etkileyen kronik hastalık	7 (41,2%)
KBH	2 (11,8%)
KKY	3 (17,6%)
KAH	2 (11,8%)
MM'den IM gelişime kadar geçen süre (ortalama/ay)	57(7-150)
R kullanan (IM tanısı öncesi)	9 (53%)
R tedavi başlangıcı sonrasıIM gelişimine kadar geçen süre (ortalama/ay)	33(3-120)
R alanlarda MM- IM arası süre (ortalama/ay)	60 (22-120)
R almayanlarda MM- IM arası süre (ortalama/ay)	36(3-87)p:0.60

Tablo 6: İkincil maligniteler ve oranları

	Sayı	%
akciğer skuamoz hücreli karsinom	5	29,4
meme invaziv duktal karsinom	2	11,8
prostat adenokarsinomu	2	11,8
cilt bazal hücreli kanser	3	17,6
cilt skuamoz hücreli kanser	1	5,9
malign melanom	2	11,8
tiroid papiller kanseri	1	5,9
hepatosellüler karsinom	1	5,9
Total	17	

4.4 IM riskini öngördürücü değişkenler:

Tablo 7’de izlendiği üzere lojistik regresyon analizlerinde tek değişkenli analizler içerisinde tedavi olarak OKHN, risk azaltıcı görünse de istatistiksel anlamlı saptanmamıştır. Lenalidomid kümülatif IM risk artışıyla korele izlense de bu istatistiksel anlamlı değildir. (HR: 1.45 CI: 0.64-4.6, p:0,45) IM gelişimi açısından ilgili değişkenler, çok değişkenli analizler açısından istatistiksel anlamlılık kazanamadığından yer verilmemiştir.

Tablo 7 IM riskini öngördüren etmenler

Tek Değişkenli Analiz		
	OR	p
erkek cinsiyet	1.45	0.48
yaş	1.020	0.45
idame R varlığı	1.27	0.65
Lenalidomid*	1.011	0.461
Melfalan*	1.15	0.189
Siklofosamid*	0.913	0.994
OKHN	0.597	0.322
ISS	0.628	0.441
LDH	0.992	0.119

*Kür sayısı değişken olarak baz alınmıştır.

4.5. MM ve ikincil malignite gelişen hastaların özellikleri

İM türü, MM tedavisi, İM tanı yaşı, cinsiyet ve takip süresi bireysel hasta bazında tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 9: İkincil malignite gelişen hastalar ve özellikleri

MM tanı tarihi	İM	İM öncesi MM tedavisi	Cinsiyet	Tanıdan ikincil maligniteye geçen süre (yıl)	İM yaşı	İM sonrası takip (yıl)*	Sağkalım
2007	akciğer	MPV; B; Cy	E	4	80	1	Ölüm
2010	akciğer	MP; B	K	2	69	2,1	Ölüm
2014	BHK	VCD; L	K	1,2	70	3	Ölüm
2009	HSK	VCD; OKHN; L	E	13	63	1	Sağ
2010	prostat	VAD; B; L	E	5	74	1.1	Ölüm
2019	akciğer	VCD; L	E	4.2	78	0.2	Ölüm
2009	cilt SHK	VAD; OKHN; L	K	4	63	4.6	Ölüm
2013	BHK	VAD; OKHN; L, VCD	E	5.4	69	0.25	Ölüm
2013	akciğer	VAD; B; OKHNx2; L;P	K	5,7	59	0.6	Ölüm
2019	akciğer	VCD; B; L	E	2.4	79	0.4	Ölüm
2008	meme	VCD; OKHNx2; L	K	12	61	4	Sağ
2012	prostat	MPV	E	1	71	4.75	Ölüm
2018	tiroid	VCD	K	0.5	70	5	Sağ
2010	melanom	MPV;B	E	4.5	85	0,2	Ölüm
2007	BHK	VAD; OKHN; B	K	4	60	12	sağ
2016	melanom+ prostat**	VAD; VCD; L	E	3.5	59	2	ölüm
2007	meme	VAD; B; OKHN	K	10	70	7	sağ

*ikincil malignite ile takip süresi (ölmeye veya takibi sürdürülen son tarihe kadar)

**ilk ikincil malignite tanı tarihi baz alınır

MP: Melfalan+Prednizolon B: Bortezomib Cy: Siklofosamid (kurtarma tedavisi) L: Lenalidomid (kurtarma tedavisi) P: pomalidomid

OKHN: yüksek doz kemoterapi (melfalan) destekli olog kök hücre nakli

VCD:

BHK: cilt bazal hücreli karsinom HSK: hepatosellüler karsinom

5 TARTIŞMA:

ABD'de ikincil maligniteler, en yaygın üçüncü kanser teşhisidir: [147] 2010'da ABD'de genç yetişkinlerde (20-64 yaş arası) %11'den 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde %25'e kadar değişen oranlarda IM gelişimi saptanmıştır. [148] MM'da IM gelişimi, melfalan tedavi ajanı olarak ortaya çıktığından bu yana irdelenmiş, MM ile yaşam süresinin uzaması ile daha da ön plana çıkmıştır [80]. Ortalama tanı yaşının 65-70 ile yüksek seyrettiği MM'da IM, sadece morbidite ve mortalite üzerine etkisi ile değil, MM ile ilişkili optimal tedaviyi toksisite ve tolerasyon problemleriyle alamamalarına neden olabilmektedir. Yine MM ve ilişkili komorbiditeler, IM yönetimini zorlaştırabilmektedir.

IMID ve yeni ajanların kullanım alanı bulunduğu dönem öncesinde de irdelenen IM gelişiminin geriye dönük çalışmalarda ortalama insidansı 3-6% civarındadır. (Tablo-3) [145] [143] İkincil malignite riskinin MM sonrası 1 yıl itibarıyla ortaya çıkmaya başladığı ve en yüksek oranların genellikle tanıdan 5-10 yıl sonra görüldüğü izlenmektedir. [149] IM tanısı sonrası ortalama sağkalımın literatürde ve çalışmamızda 1 yıllık, AML gibi ikincil hematolojik malignite gelişenlerde daha da düşük olması bu hastaların *de novo* kanser tanısından daha mortal klinik seyrini göstermektedir. [106]

Başta proteozom inhibitörleri ve immunmodulatorlerin temsil ettiği yeni tedavi seçeneklerinin, öncesinde daha yaygın kullanılan sitotoksik tedaviler ile IM açısından temsil ettiği risk kıyası tartışma konusu olmuştur. MM ile yaşam süresinin yeni ajanlar ile uzaması IM gelişimi, öngörülebilir bir korelasyon olarak nitelendirilebilmiş, sitotoksik ve yeni ajanların performans ve yaş gruplarına göre seçilimi (ör. yeni ajanların daha kırılğan hasta gruplarına verilebilmesi) geriye dönük direkt kıyası zorlaştırmıştır. [150] Oran ve insidanslar, malignite çeşitleri ve grupları özelinde sorgulanmış, solid ve hematolojik maligniteler ile non-invaziv cilt kanserleri ve invaziv kanserler olarak sınıflandırılarak yer verilip mortalite etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

MM ile öncülü MGUS'un IM yatkınlığı yaratabileceği üzerinde durulmuştur. Burada tümör kaynaklı bozulmuş mikroçevre, kronik inflamasyon ve immunsupresyon ile yaygın tümör hücresi öncülleri de MM hastalarının IM gelişimine yatkınlığını artırmada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. [151] Fakat MGUS ve MM'in 'intrinsik' etkisini saptamak, tedavi ilişkili faktörleri hariç tutmanın zorluğu ve genellikle gözlemsel çalışmalarla analiz edilebilmesi nedeniyle güç olması kısıtlayıcıdır. Toplum tabanlı analizlerde, MGUS'a ikincil hematolojik malignite gelişim riskinin normal popülasyona göre çalışmalarda 2 ila 8 kat yüksek olduğu, fakat solid malignitelerde bu riskin gözlenmediği öne sürülmüş, ilgili hematolojik malignitelerde ortalama

risk artışı en yüksek AML/MDS insidansında saptanmıştır.(OR: 11.5) [61,129,152] Tayvan ulusal ve ABD SEER veri analizlerinde ise MM sonrası solid malignite insidansında ılımlı azalma gözlenmiştir. [140] MGUS ile takip edilen hastalarda IM riskinin, MM'daki riskten daha düşük olmakla beraber ortalamanın üzerinde olması da patofizyolojik yatkinlaştırıcı mekanizma konusunda gösterge kabul edilebilir. [61]

Multipl myelomlu hastalarının yaklaşık %40'ı hastalıkları sırasında bir süre radyoterapi ile tedavi görmektedir. Doz bağımlı kanserogenez etkisi kanıtlanmış radyoterapinin IM gelişiminde de potansiyel bir role sahip olabileceği düşünülse de bu etki MM ilişkili IM özelinde aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda IM gelişen vakaların %29,4'ünde MM tedavisi kapsamında RT uygulanmıştır. [153]

Yine de kullanılan tedavilerin diğer faktörlere kıyasla IM gelişimindeki rolü daha öne çıkmıştır:

İlk olarak 1975'te Kyle ve arkadaşlarının MM nedeniyle melfalan kullanım öyküsü olan 5 lösemi hasta ile ortaya koyduğu bu durum, 1979'da tedavisinde Melfalan, karmustin ve siklofosfamidin yer aldığı Multipl Myelomlu hastaların takiplerinde saptanan AML vakaları ile gündeme getirilmiş, kümülatif kullanım süresi ve oranının rol oynadığı da daha sonra ispatlanmıştır. [131–133] Birleşik Krallık'taki Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından 1987 yılında hazırlanan bir raporda, melfalan tedavisinin her yılı için %3 oranında hematolojik malignite gelişme riski tespit edilmiştir. [134] 2003 itibarıyla immunmodulatorlerin, özellikle Lenalidomidin kullanıma girmesi ve 2010 sonrasında kombinasyon şeklinde ve/veya yeni tanı MM grubunda da tedavide yer bulması ile yaygın kullanıma geçtiği dönem olarak görülmektedir. Persistan sitopeni ve uzun süreli kullanımında arttığı düşünülen malignite sıklığı 2011 yılında FDA'ya, akut miyeloid lösemi ve B hücreli lenfoma gibi kanserlerin gelişme riskinin arttığını tespit eden klinik çalışmalarla bir inceleme başlatmaya itmiştir. [135] 2012'de nakil yapılan ve yapılmayan MM hastalarında ilk indüksiyon tedavisinden sonra idame lenalidomid kullanımını plasebo grubuyla karşılaştıran üç yeni randomize klinik çalışma bu başlığı da ele almıştır. Bu çalışmalar IM risk artışını (OR: 3) öne sürmüş, lenalidomid idamesi ile uzun vadeli hastalık kontrolü sağlama, nüksü ve ikinci basamak tedaviye kadar geçen süreyi geciktirme (PFS) ve bazı alt gruplarda sağkalımı uzatma etkilerinin ağır bastığı ortaya büyük oranda konmuştur. [15,75,136] Lenalidomid ve melfalan ile kombine tedavi, IM riskini tek başına melfalan tedavisine göre daha fazla artırdığı saptanmıştır, 5 yıllık İM kümülatif insidansı %6,9 olarak izlenmiştir. [16] Palumbo ve arkadaşlarının 7 çalışma içeren meta analizinde Lenalidomid ve oral melfalan maruziyeti, hematolojik IM riskini tek başına melfalan ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artırmıştır. (HR: 4,86) Risk artışı Lenalidomidin siklofosfamid veya deksametazon kombinasyonlarında izlenmemiştir. [137] Myelom tanısıyla eş zamanlı ve myelom tanısından sonra MDS/AML

gelişen grupların 41 vaka serili çalışma kapsamında sitogenetik incelemesinde 5. ve 7. aberasyonları özellikle Melfalan veya Siklofosfamid gibi myeloablatif tedaviler kullanılan grupta çok daha sık olarak gözlenmiş, bu ajanların mutasyon yapıcı etkileri üzerinde durulmaya başlanmıştır. [138]

Çalışmamızda Melfalan bazlı indüksiyon rejimlerinin IM gelişen grupta daha çok hastada kullanılmış olduğu (%25 ila %15) görülmektedir. Ortanca kür sayılarında ise farklılık izlenmemiştir (p:0,410). OKHN yapılamayan hasta sayısının IM gelişen grupta daha yüksek oranda saptanmasının, melfalan temelli tedavinin (MPV, MPT vs) yine bu grupta daha çok kullanılmasını açıklayacağı düşünülmektedir. Siklofosfamid kümülatif dozlamda iki grupta farklılık gözlenmemiştir.

Randomize kontrollü analizler ile OKHN sonrası lenalidomid idamesinin IM riskini 2,5-5 kat artırdığı gösterilmiştir. [14,15,137]]Lenalidomid'in dirençli/nüks hastalıkta kullanımı üzerine yapılan klinik çalışmaları (MM-009 ve MM-010) derleyen bir analizde, melanom dışı cilt kanserleri hariç tutulduğunda malignite gelişim insidans oranları lenalidomid ile idame edilen ve plasebo tedavi grupları arasında anlamlı olarak farklı saptanmamıştır (sırasıyla 1.71% ve 0.91%). Yine burada melanom dışı cilt kanserlerinin lenalidomid kolunda artmış insidansı gözlenmiştir. (2.40% ile 0.91%) [14] Burada dikkat çekici olan, retrospektif geniş tabanlı araştırmalarda tedavi ve kullanılan ajanlardan bağımsız olarak melanom dışı cilt kanserlerinin MM hastalarında popülasyona kıyasla artmış insidansıdır. Buna rağmen merkezimizdeki invaziv olmayan cilt kanserlerinin tüm IM içindeki oranı %23 saptanmıştır; geriye dönük analiz edildiğinden histopatolojik tanının düşük temsiliyeti ve klinik çalışmalardaki tarama artışı ve yüksek temsiliyet bu farkı açıklayabilir.

Randomize faz 3 IFM 2005-02 ve CALGB 100104 çalışmaları yüksek doz melfalan/OKHN sonrası lenalidomid idame tedavisinin rolünü araştırmıştır. Her iki çalışmada da, OKHN'den sonraki 3 ila 6 ay içinde verilen 10 ila 15 mg dozundaki lenalidomid, hastalık progresyonuna kadar plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda sırasıyla, lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %5,5 ve %6,5'inde ikinci maligniteler gelişirken, ilgili kontrol kollarında bu oran %1 ve %2,5 tir. [154,155]

Dimopoulos ve arkadaşlarına göre lenalidomid/deksametazon kolunda saptanan (1.71%) IM insidansı, SEER programına göre sağlıklı kişilerde saptanan insidans ile örtüşmektedir (SEER-2020: 60-64 yaş arası:1.26%, 65-69 yaş arası: 1.74%)[14]

Liu ve arkadaşları IM açısından sitotoksik kemoterapi veya yeni ajanlarla kombine kemoterapi ile karşılaştırıldığında yeni ajanlarla ilk basamak tedaviyi takiben daha az IM geliştiğini öne

sürmüştür.[150] Fakat bu çalışmada gruplar arasında yaş farklılıkları dikkat çekicidir. 2012'deki bir meta analiz lenalidomid alan ile almayan grupta 5. yılda sadece hematolojik malignite artışı açısından istatistiksel farkı ortaya koymuş, (OR 3,8, CI %95: 1,3-7,41) solid malignite gelişimi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.[156]

Son 20 yılda MM tedavisinin belkemiği haline gelen başta immunmodülatörler olmak üzere yeni ajanların kullanıma geçtiği yıllar itibarıyla MM hastalarında İM oranı artış göstermiş olsa da İM ilişkili ölüm riskinde zaman içinde artış gözlenmediği öne sürülmüştür. [149]

İkinci malignitesi olan MM hastalarında sağkalımın yıllar içinde iyileştiğini öne süren bir çalışmadaysa, 2001-2011 yılları arasında ikinci bir malignite tanısı alan MM hastalarının ölüm riski, modern myelom tedavisinin uygulanmaya başlanmasından önce (1958-2000) tanı alan ve ikinci bir malignitesi olmayan hastalara kıyasla hala daha yüksek olduğunu saptamıştır (30%). İyileşen sağkalım oranları nedeniyle ikinci bir malignitesi olan hasta sayısında beklenen artış göz önüne alındığında bunun önemli bir gözlem olduğu düşünülmektedir. [157]

2011-2018 yılları arasında melfalan hazırlığı ile OKHN uygulanan ve idame tedavi alan MM hastalarının dahil edildiği ortanca 37 aylık takipli Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi araştırmasında ise sırasıyla ikincil solid ve hematolojik malignite gelişen gruplar (sırasıyla OR 3,85 ve OR 8,13) düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir. [158]

MM'in intrinsik etkisinden bağımsız olarak lenalidomid ile ilişkilendirilen malignite gelişim sıklığının artışı mevcuttur ve hematolojik malignitelere göre daha yüksek olduğu iddia edilebilir. Lenalidomidin kombinasyon tedavilerinde ve idamede kullanımının MM'de sağkalımı ve hastalık ilerlemesiz sağkalım avantajı ise bunlara rağmen bakidir. [16] [66,159] Buna ek olarak lenalidomid ile ilgili İM risk artışının MM'de kullanımına özgü olduğunu, lenfoma, kronik lenfositik lösemi veya miyelodisplastik sendromlarda lenalidomid kullanımından sonra İM'de artış gözlenmediğini ortaya konmuştur. Mevcut verilere dayanarak, lenalidomide bağlı İM riskinin yalnızca multipl myelomlu hastalarda mevcut olduğu görülmektedir [160]

Çalışmamızda, lenalidomid kümülatif dozlamı bakımından İM gelişen ve gelişmeyen gruplarda anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ortanca lenalidomid kullanımı kür bazında İM gelişen grupta 13 (0-45), gelişmeyen grupta 6 (0-80) bulunmuştur. (p: 0,327) Bunların içerisinde lenalidomidin idame tedavi olarak kullanıma yüzdesi (sırasıyla İM gelişen ve gelişmeyen, 53% ve %47) farklılık göstermemektedir. Yine regresyon analizlerinde lenalidomid kümülatif İM risk artışıyla korele izlense de bu istatistiksel anlamlı değildir. (OR: 1.45 CI: 0.64-4.6, p:0,45)

Diğer tedavi ajanlarıyla IM ilişkisi irdeleniğinde Proteozom inhibitörleri nötr etkisi, hatta negatif korelasyonu dikkat çekmektedir: Bortezomib ile idame tedavi İM malignite riskinde azalmayla ilişkilendirilmiştir. [144] [150] Burada kullanım süresi olumlu klinik özellikler gösteren hasta grubunda verilebilmesi karıştırıcı faktör olarak göze çarpmaktadır. Çalışmamızda kümülatif dozlam açısından ortanca değerler benzerdir. Daratumumab ile ilgili henüz veriler yeterince olgunlaşmasa da ön planda IM riski görünmemektedir. [161] Alkilleyici olan melfalan maruziyetinin başta myeloid neoplazmlar olmak üzere ikincil malignite gelişimi uzun süredir bilinmektedir, kümülatif dozlarıyla artan malignite gelişimi, günümüzde bu korelasyonu teyit etmektedir. [162] Oral melfalan ve lenalidomid sıralı kullanımının getirdiği risk nedeniyle melfalan kullanım geçmişi olanlarda lenalidomid kullanımı IM açısından riskli olarak değerlendirilmiştir. [163] Alkilleyiciler içerisinde siklofosamid ise bu yönüyle melfalan kadar karsinogenetik değildir. [137]

IM insidans artışı yaş dahil birtakım dış faktörlerle de ilişkilendirilebilmiştir. Çalışmamızda IM gelişimi ile yaş pozitif korelasyon gösterse de bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (OR: 1,020 CI 1,007-1,043, p:0,45) İleri yaşın çalışma metodolojisine bağlı olarak IM gelişiminde rolü fark göstermektedir. Retrospektif serilerde nötral veya koruyucu etkisi öne sürülürken prospektif veya kontrollü çalışmalarda risk artırıcı etkisi gösterilmektedir. [144] Prognostik göstergelerin de daha olumsuz olduğu bu hasta popülasyonu onkolojik tedavi ve hastalık ilişkili komorbidlere daha yatkın olduğu düşünülebilir. Myeloma XI çalışmasında, yaş IM gelişimi için bir risk faktörü olarak saptanmış ve en yüksek IM insidansı %17,3 ile lenalidomid idamesi alan 74 yaş üstü OKHN'ye uygun olmayan hastalarda gözlenirken, yine OKHN uygun olmayan 74 yaş altı hastalarda bu oran %9,7 bulunmuştur. [164] Brink ve arkadaşlarının yaş grupları bazında, 18-65 yaş arası hastalarla karşılaştırıldığında, 66-70 yaş arası hastalarda daha yüksek IM insidansı görülürken, >70 yaş arası hastalarda daha düşük kümülatif IM insidansı görülmüştür. [165] Bunlara karşılık ilerleyen yaşın özellikle MM sonrası akciğer kanseri ve hematolojik malignitelerin gelişme riski ile zıt ilişkisinin de üzerinde durulmuştur. [129] [140] IM insidansı açısından en yüksek oranların genellikle tanıdan 5-10 yıl sonra görülmesi ile genç ve fit hasta grubunun bu 5 yıllık sağkalım değerlerinin ileri yaş gruba göre daha yüksek olması, ilerleyen yaş ve IM gelişiminin zıt ilişkisini açıklayabilir. [149] Yine tanı anından itibaren 5 yıl veya daha fazla hayatta kalma süresinin IM gelişimi için riske işaret eden bir prognostik parametre olduğunu gösterilmiştir. [166] Çalışmamızda ortanca süre 57 ay saptanmış olup bu 'latens' süresi yüksek varyasyon gösterse de tablo-9 daki benzer analizlere kıyasla uzundur. Buna karşılık MM'de IM gelişme süresinin ile tedavi edilen diğer malignitelerde (tedavi ilişkili myeloid neoplazi) tanımlananlara benzer olduğu göze çarpmaktadır. [127]

Ortanca tanı yaşı 62 olup yine her iki grupta da (IM+ ve IM-) 5 yıllık sağkalım oranlarının %50'nin üzerinde olması modern ve yoğun tedavi uygulanımı ile görece erken tanı yaşına atfedilebilir. MM ortanca tanı yaşı Avrupa ve Kuzey Amerika baz alındığında 70 kabul edilse de Asya ve diğer orta-düşük gelir indeksli ülkelerde, MM vakalarının daha erken tanı aldığı düşünülmektedir. Bu beklenen yaşam süresiyle kısmen açıklanabilmekte olup afro-amerikan bireylerdeki MM ve IM ortalama tanı yaşının normal ABD popülasyonuna göre daha düşük olduğu da gösterilmiştir. [167]

MM öncesi malignite tanısının IM gelişimindeki risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda bu grup hariç tutulmuş olup, 1951-2011 İsveç kanser veritabanı verileri ile daha önce malignite tanısı almış hastalarda, tanısı olmayan MM hastalarına kıyasla daha sonra İM gelişme riskinin önemli ölçüde arttığı ve birden fazla önceki malignitenin daha da kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. [156] Fakat yine İsveç'te yapılan daha güncel retrospektif bir çalışmada ise önce malignite geçmişi olan ve olmayan MM hastalarında daha sonra İM gelişme riski açısından fark saptanmamıştır. [168] MM öncesi malignite öyküsü olan hastalar ile IM gelişen MM hastaların retrospektif mortalite analizinde ise, ikinci grup 2 kat daha yüksek ölüm oranı ile ilişkilendirilebilmiştir [145] Bunun dışında Hollanda merkezli 18000 MM hastasının 25 yıllık kesim aralığında tarandığı bir çalışmada beklenenin aksine ikincil malignite gelişimi yüzdesinin, MM öncesi konan malignite tanısı ve onlara uygulanan kemoterapi veya radyoterapi uygulamalarından bağımsız olduğu çok değişkenli regresyon analizleriyle gösterilmiştir. [165]

Özellikle yüksek doz myeloablatif kemoterapiler ile birlikte uygulandığı da göz önüne alınırsa OKHN'nin izole olarak IM'ye yatkınlaştırıcı etkisi olup olmadığı tartışılmıştır. Öne sürülen OKHN sonrası lenalidomid idame tedavisi ile IM gelişimi birlikteliği, OKHN için uygun hasta popülasyonunun daha genç ve fit olması, dolayısıyla daha uzun yaşam ve tedavi maruziyetinin doğal sonucu olabileceğinin üzerinde durulmuştur. Zira, OKHN için uygun hastalarda medyan genel sağkalımın yaklaşık 10 yıl olduğu tahmin edilirken, transplantasyon için uygun olmayan hastalarda bu süre 4-5 yıldır. [169]

Rosenberg ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında herhangi bir IM gelişiminin 10 yıllık insidansı %6,6 (solid IM %5,7 ve hematolojik IM %0,9) saptanmıştır. Bunlar içerisinde OKHN olan ve olmayan grup kıyasında ise sırasıyla 9.1% ile 7.5% ile anlamlı farklılık saptanmamış, fakat OKHN olan grupta hematolojik malignite 2.1%'ye 0.8% ile daha sık saptanmıştır. (OR: 1.51) Yine de bu risk artışı mortalite artışı ile ilişkilendirilmemiştir. [159]

IMWG MM sonrası IM uzlaşısında OKHN ve hazırlık rejimi olarak kullanan yüksek doz melfalanı içeren myeloablative uygulama ile IM riski ilişkilendirilmemiştir. [163], [170] Yine de özellikle lenalidomid idame tedavisinin OKHN sonrası kullanımında, nakil olmayan ve benzer süre lenalidomid kullanan hastalara nazaran sekonder malignite riskinde artış saptanmıştır. [75]

IM hastaları için, daha düşük sağkalım değerleri ile ilişkili diğer faktörler arasında erkek cinsiyet, daha yüksek ISS evresi yer almıştır. Engelhardt ve arkadaşları yüksek ISS skorunu IM açısından riskli olarak tespit etmiştir. Bunun dışında IM gelişenlerde genellikle olumlu sitogenetik profil saptanması, genelleme yapmayı zorlaştırmaktadır. [144] ISS ve R-ISS bileşeni LDH, çalışmamızda bu öngördüçülüğe sahip değildir. [158] Bunun dışında, IM gelişen hasta grubunda IGG MM, IGA ve nonsekretuar MM'a nazaran daha yüksek oranda izlendiği dikkat çekmektedir. (HR:1.7, CI 0.8-2.6) Bu bulgular şimdiye kadar yapılan analizler ile tutarlıdır, zira literatürde de IM gelişen grupta, gelişmeyen gruba kıyasla daha yüksek IGG MM saptadığı izlenmektedir. [144]

5.1 Çalışmanın kısıtlılıkları

Kısıtlılıklar, çalışma ek merkez deneyimini yansıtmakta olup epidemiyolojik olarak MM veya IM gelişmeyen grup verileri detaylandırılmadığından kontrol grubu ele alınmıştır. Seçme yanlılığı, benzer klinik ve demografik özellikler taşımasına dikkat edilerek ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

2000-2010 yıllarında FISH ve sitogenetik analizin standart uygulanımının olmaması ve tüm hasta verilerinin sağlanamaması nedeniyle hariç tutulmuştur. Fish, renal veya kemik rezorpsiyonu ile ilgili klinik sonuçları yine mevcut değildir. Ama prognoza yine etkisi olan komorbid durumlar eklenmiştir.

MM öncesi primer neoplazm oranının MM sonrası IM oranından yüksek olduğu göz önüne alındığında ele alınan IM vakalarının, primer neoplazmlı MM vakaları dahil edilmediği için temsiliyetinin zayıflayabileceği öne sürülebilir. [163]

Veritabanı kaynaklı veya ulusal çalışmalar, popülasyon düzeyinde IM gelişme riski hakkında fikir vermekte olsa da raporlama ve metodolojideki farklılıklar nedeniyle doğrudan

karşılaştırmalar gerçek değerleri yansıtmayabilir. Özellikle MM ve IM tanısı arasındaki uzun bekleme sürelerine bakıldığında, MM veya diğer komplikasyonlar nedeniyle ölüm riski zaman içinde arttığından, IM riskini yüksek tanımlanıyor olabilir. Onkolojik takip altındaki hastalarda ikincil malignitenin normal popülasyona göre daha sık ve kolay tespit edilebilirliği yine hesaba katılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Tedavide kullanılan ajanların etkisi gibi ekstrensek faktörlerin IM ile ilişkisi klinik olarak ortaya konya da bu noktada patobiyolojik altyapı tam olarak açığa kavuşturulamamıştır; yine de tedavide melfalan ile lenalidomid gruplarının kümülatif dozlam bazında IM gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer sonuçları dikkat çekmektedir. Yine de melfalan bazlı indüksiyon rejimlerinin IM gelişen grupta daha yüksek oranda kullanıldığı izlenmesi, erken maruziyetin rolüne bir ölçüde işaret etmektedir. MM ile yaşam süresi arttıkça daha da önem kazanacağı düşünülen ikincil malignite gelişiminde OKHN ve radyasyon, hastalığın moleküler alt tipleri, biklonal hastalık ve kemik iliği mikroçevresi; gen polimorfizmleri, kronik antijenik stimülasyon ve diğer malignitelere genetik duyarlılık ile tütün, obezite, alkol ve diyet gibi dış faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Yine de modern tedaviler içerisinde yer alan ajanlar ve lenalidomid idame tedavisinin rolü, kontrollü çalışmalar ile belgelenmelidir.

7. KAYNAKLAR:

- 1 Huang, J. *et al.* (2022) The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol.* 9, e670–e677
- 2 Eisfeld, C. *et al.* (2023) Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany. *BMC Cancer* 23, 317
- 3 Kumar, S.K. *et al.* (2014) Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28, 1122–1128
- 4 Kazandjian, D. and Landgren, O. (2016) A look backward and forward in the regulatory and treatment history of multiple myeloma: Approval of novel-novel agents, new drug development, and longer patient survival. *Semin. Oncol.* 43, 682–689
- 5 Raje, N. and Anderson, K. (1999) Thalidomide--a revival story. *N. Engl. J. Med.* 341, 1606–1609
- 6 Brenner, H. *et al.* (2008) Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 111, 2521–2526
- 7 (2003) Bortezomib in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 349, 1287–1288
- 8 Arora, S. *et al.* (2019) Hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma in contemporary era. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 19, 200–205
- 9 Chng, W.J. *et al.* (2014) IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 28, 269–277
- 10 Cerchione, C. *et al.* (2022) Gene Expression Profiling in Multiple Myeloma: Redefining the Paradigm of Risk-Adapted Treatment. *Front. Oncol.* 12, 820768
- 11 Zhou, S. and Wang, R. (2021) Targeted therapy of multiple myeloma. *Explor Target Antitumor Ther* 2, 465–480
- 12 Singhal, S. *et al.* (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 341, 1565–1571
- 13 Jackson, G.H. *et al.* (2019) Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 57–73
- 14 Dimopoulos, M.A. *et al.* (2012) A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119, 2764–2767
- 15 McCarthy, P.L. *et al.* (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 366, 1770–1781

- 16 McCarthy, P.L. *et al.* (2017) Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol.* 35, 3279–3289
- 17 Colditz, G. (2007) Surveillance, epidemiology, and end results (SEER). In *Encyclopedia of cancer and society* SAGE Publications, Inc.
- 18 Turesson, I. *et al.* (2010) Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin. Proc.* 85, 225–230
- 19 <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One>.
- 20 Hayat, M.J. *et al.* (2007) Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 12, 20–37
- 21 Cowan, A. *et al.* (2018) Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. *JCO* 36, e20023–e20023
- 22 Kazandjian, D. (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* 43, 676–681
- 23 Baker, A. *et al.* (2013) Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. *Blood* 121, 3147–3152
- 24 . Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition.
- 25 Perez-Andres, M. *et al.* (2010) Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin. Cytom.* 78 Suppl 1, S47-60
- 26 van der Burg, M. *et al.* (2002) Immunoglobulin light chain gene rearrangements display hierarchy in absence of selection for functionality in precursor-B-ALL. *Leukemia* 16, 1448–1453
- 27 Kräutler, N.J. *et al.* (2017) Differentiation of germinal center B cells into plasma cells is initiated by high-affinity antigen and completed by Tfh cells. *J. Exp. Med.* 214, 1259–1267
- 28 Caraux, A. *et al.* (2010) Circulating human B and plasma cells. Age-associated changes in counts and detailed characterization of circulating normal CD138- and CD138+ plasma cells. *Haematologica* 95, 1016–1020
- 29 Berek, C. *et al.* (1991) Maturation of the immune response in germinal centers. *Cell* 67, 1121–1129
- 30 González, D. *et al.* (2007) Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood* 110, 3112–3121
- 31 Plotkin S.A., Orenstein W.A., and Offit P.A.. 2008. Vaccines. Elsevier, Philadelphia. 1570. s.

- 32 Landgren, O. *et al.* (2009) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 113, 5412–5417
- 33 Kyle, R.A. *et al.* (2007) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: estimated incidence and duration prior to recognition. *Blood* 110, 246–246
- 34 Kumar, S. *et al.* (2019) Polyclonal serum free light chain elevation is associated with increased risk of monoclonal gammopathies. *Blood Cancer J.* 9, 49
- 35 Morgan, G.J. *et al.* (2012) The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat. Rev. Cancer* 12, 335–348
- 36 Iwanaga, M. *et al.* (2009) Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 113, 1639–1650
- 37 Dodlapati, J. *et al.* (2022) Agent orange exposure, transformation from MGUS to multiple myeloma, and outcomes in veterans. *Fed. Pract.* 39, S23–S29a
- 38 Kanapuru, B. *et al.* (2022) Analysis of racial and ethnic disparities in multiple myeloma US FDA drug approval trials. *Blood Adv.* 6, 1684–1691
- 39 Akkus, E. *et al.* (2024) Germline genetic variants in Turkish familial multiple myeloma/monoclonal gammopathy of undetermined significance cases. *Br. J. Haematol.* 204, 931–938
- 40 Chesi, M. *et al.* (2000) Recurrent immunoglobulin gene translocations identify distinct molecular subtypes of myeloma. *Ann. Oncol.* 11 Suppl 1, 131–135
- 41 Shaughnessy, J. *et al.* (2001) Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 98, 217–223
- 42 Kaufmann, H. *et al.* (2004) Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia* 18, 1879–1882
- 43 Avet-Loiseau, H. *et al.* (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 109, 3489–3495
- 44 Pawlyn, C. and Morgan, G.J. (2017) Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat. Rev. Cancer* 17, 543–556
- 45 Kyle, R.A. *et al.* (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 354, 1362–1369
- 46 Iwanaga, M. *et al.* (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin. Proc.* 82, 1474–1479
- 47 Landgren, O. *et al.* (2014) Racial disparities in the prevalence of monoclonal

- gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia* 28, 1537–1542
- 48 Kyle, R.A. *et al.* (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24, 1121–1127
- 49 Kyle, R.A. *et al.* (2004) Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin. Proc.* 79, 859–866
- 50 Kyle, R.A. *et al.* (2004) Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 101, 2667–2674
- 51 Kyle, R.A. and Greipp, P.R. (1980) Smoldering multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 302, 1347–1349
- 52 Kyle, R.A. *et al.* (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 356, 2582–2590
- 53 Rajkumar, S.V. *et al.* (2011) Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 365, 474–475
- 54 Larsen, J.T. *et al.* (2013) Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 27, 941–946
- 55 Rajkumar, S.V. *et al.* (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15, e538-48
- 56 Ludwig, H. *et al.* (2023) SLiM CRAB criteria revisited: temporal trends in prognosis of patients with smoldering multiple myeloma who meet the definition of 'biomarker-defined early multiple myeloma'-a systematic review with meta-analysis. *EClinicalMedicine* 58, 101910
- 57 Caers, J. *et al.* (2018) European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 103, 1772–1784
- 58 Multipl Myelom tanı ve tedavi kılavuzu 2020 Türk Hematoloji Derneği.pdf.
- 59 Boyle, E.M. *et al.* (2021) The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. *Nat. Commun.* 12, 293
- 60 Pérez-Persona, E. *et al.* (2007) New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 110, 2586–2592
- 61 Mailankody, S. *et al.* (2011) Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood* 118,

4086–4092

- 62 Caers, J. *et al.* (2018) Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J. Hematol. Oncol.* 11, 10
- 63 Kilciksiz, S. *et al.* (2012) A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *ScientificWorldJournal* 2012, 895765
- 64 Varettoni, M. *et al.* (2010) Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann. Oncol.* 21, 325–330
- 65 Rosiñol, L. *et al.* (2021) Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br. J. Haematol.* 194, 496–507
- 66 Palumbo, A. *et al.* (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 371, 895–905
- 67 The EBMT Handbook, 7th edition.
- 68 Thomas, E.D. *et al.* (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 257, 491–496
- 69 Thomas, E.D. *et al.* (1982) Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemic in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 817–821
- 70 Cailleteau, A. *et al.* (2023) Phase 1 Study of the Combination of Escalated Total Marrow Irradiation Using Helical Tomotherapy and Fixed High-Dose Melphalan (140 mg/m²) Followed by Autologous Stem Cell Transplantation at First Relapse in Multiple Myeloma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 115, 677–685
- 71 Passweg, J.R. *et al.* (2021) Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 56, 1651–1664
- 72 Kumar, S. *et al.* (2009) Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 114, 1729–1735
- 73 Cavo, M. *et al.* (2020) Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 7, e456–e468
- 74 Mina, R. and Gay, F. (2021) The role of autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma in 2021. *Curr. Opin. Oncol.* 33, 642–647

- 75 Attal, M. *et al.* (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 366, 1782–1791
- 76 Attal, M. *et al.* (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 349, 2495–2502
- 77 Paiva, B. *et al.* (2012) High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 119, 687–691
- 78 Burzynski, J.A. *et al.* (2009) Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 50, 1442–1447
- 79 Bilgin, Y.M. (2021) Use of plerixafor for stem cell mobilization in the setting of autologous and allogeneic stem cell transplantations: an update. *J. Blood Med.* 12, 403–412
- 80 McElwain, T.J. and Powles, R.L. (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 2, 822–824
- 81 Auner, H.W. *et al.* (2018) Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica* 103, 514–521
- 82 Greil, C. *et al.* (2021) Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 14,
- 83 Hu, C. *et al.* (2023) Advances in the pathogenesis of multiple myeloma bone disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 48, 1403–1410
- 84 Teramachi, J. *et al.* (2023) Myeloma bone disease: pathogenesis and management in the era of new anti-myeloma agents. *J. Bone Miner. Metab.* 41, 388–403
- 85 Leung, N. and Nasr, S.H. (2014) Myeloma-related kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 21, 36–47
- 86 Steiner, N. *et al.* (2018) Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 9, 2344–2356
- 87 Liu, L. *et al.* (2020) Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment. *Sci. Rep.* 10, 20508
- 88 Mittelman, M. (2003) The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma* 4 Suppl 1, S23-9
- 89 Kristinsson, S.Y. *et al.* (2008) Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 112, 3582–3586
- 90 Palumbo, A. *et al.* (2008) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22, 414–423

- 91 Cesarman-Maus, G. *et al.* (2012) Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology* 17 Suppl 1, S177-80
- 92 Jenner, E.L. *et al.* (2017) Serum free light chain (FLC) analysis: A guiding light in monoclonal gammopathy management. *J. Appl. Lab. Med.* 2, 98–106
- 93 Awada, H. *et al.* (2021) A comprehensive review of the genomics of multiple myeloma: evolutionary trajectories, gene expression profiling, and emerging therapeutics. *Cells* 10,
- 94 Zamagni, E. *et al.* (2019) Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood* 133, 644–651
- 95 Barlogie, B. *et al.* (2014) Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 124, 3043–3051
- 96 Palumbo, A. *et al.* (2015) Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J. Clin. Oncol.* 33, 2863–2869
- 97 van de Donk, N.W.C.J. *et al.* (2021) Multiple myeloma. *Lancet* 397, 410–427
- 98 Sonneveld, P. *et al.* (2016) Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 127, 2955–2962
- 99 Paiva, B. *et al.* (2020) Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 38, 784–792
- 100 D'Agostino, M. *et al.* (2022) 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.* 40, 3406–3418
- 101 Paiva, B. *et al.* (2008) Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 112, 4017–4023
- 102 Royle, K.-L. *et al.* (2022) Risk and response adapted therapy following autologous stem cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (RADAR (UK-MRA Myeloma XV Trial): study protocol for a phase II/III randomised controlled trial. *BMJ Open* 12, e063037
- 103 Weinhold, N. *et al.* (2016) Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood* 128, 1735–1744
- 104 Neben, K. *et al.* (2012) Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 119, 940–948
- 105 Rajkumar, S.V. (2011) Treatment of multiple myeloma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, 479–491
- 106 Kristinsson, S.Y. *et al.* (2014) Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia* 28, 1346–1348
- 107 Child, J.A. *et al.* (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 348, 1875–1883
- 108 Corre, J. *et al.* (2020) Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated

- with poor survival regardless of cytogenetic risk. *Haematologica* 105, e480-483
- 109 Rajkumar, S.V. and Kumar, S. (2020) Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 10, 94
- 110 Stadtmauer, E.A. *et al.* (2019) Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J. Clin. Oncol.* 37, 589–597
- 111 Durie, B.G. *et al.* (1980) Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. *Blood* 55, 364–372
- 112 Greipp, P.R. *et al.* (2005) International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 23, 3412–3420
- 113 Pawlyn, C. *et al.* (2020) The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. *Leukemia* 34, 604–612
- 114 Ross, F.M. *et al.* (2005) Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. *Leukemia* 19, 1634–1642
- 115 Mikhael, J.R. *et al.* (2013) Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin. Proc.* 88, 360–376
- 116 Engelhardt, M. *et al.* (2017) A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* 102, 910–921
- 117 Kumar, S.K. *et al.* (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111, 2516–2520
- 118 Palumbo, A. *et al.* (2005) Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. *Cancer* 104, 1428–1433
- 119 Richardson, P.G. *et al.* (2005) New treatments for multiple myeloma. *Oncology (Williston Park, NY)* 19, 1781–92; discussion 1792, 1795
- 120 Landowski, T.H. *et al.* (2005) Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res.* 65, 3828–3836
- 121 Holstein, S.A. and McCarthy, P.L. (2017) Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Drugs* 77, 505–520
- 122 LeBlanc, R. *et al.* (2004) Immunomodulatory drug costimulates T cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* 103, 1787–1790
- 123 Ito, T. *et al.* (2010) Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327, 1345–1350
- 124 Facon, T. *et al.* (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for

- Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 380, 2104–2115
- 125 Sammartano, V. *et al.* (2023) Anti-BCMA novel therapies for multiple myeloma. *Cancer Drug Resist.* 6, 169–181
- 126 Ali, S.A. *et al.* (2016) T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* 128, 1688–1700
- 127 Poh, C. *et al.* (2021) Second primary malignancies in multiple myeloma: A review. *Blood Rev.* 46, 100757
- 128 Camp, N.J. *et al.* (2008) Familial myeloma. *N. Engl. J. Med.* 359, 1734–5; author reply 1735
- 129 Razavi, P. *et al.* (2013) Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer J.* 3, e121
- 130 Wong, T.N. *et al.* (2015) Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 518, 552–555
- 131 Bergsagel, D.E. *et al.* (1979) The chemotherapy of plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 301, 743–748
- 132 Thomas, A. *et al.* (2012) Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood* 119, 2731–2737
- 133 Kyle, R.A. *et al.* (1975) Multiple myeloma and acute leukemia associated with alkylating agents. *Arch. Intern. Med.* 135, 185–192
- 134 Cuzick, J. *et al.* (1987) A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. A report to the Medical Research Council's working party on leukaemia in adults. *Br. J. Cancer* 55, 523–529
- 135 Badros, A.Z. (2012) Lenalidomide in myeloma--a high-maintenance friend. *N. Engl. J. Med.* 366, 1836–1838
- 136 Palumbo, A. *et al.* (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 366, 1759–1769
- 137 Palumbo, A. *et al.* (2014) Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 15, 333–342
- 138 Reddi, D.M. *et al.* (2012) Myeloid neoplasms secondary to plasma cell myeloma: an intrinsic predisposition or therapy-related phenomenon? A clinicopathologic study of 41 cases and correlation of cytogenetic features with treatment regimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 138, 855–866
- 139 Mahindra, A. *et al.* (2015) New cancers after autotransplantations for multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 21, 738–745
- 140 Tzeng, H.-E. *et al.* (2013) Time trend of multiple myeloma and associated secondary

- primary malignancies in Asian patients: a Taiwan population-based study. *PLoS ONE* 8, e68041
- 141 Jones, J. *et al.* (2015) Guidelines for the correct determination of second primary malignancies in myeloma trials. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 15, e175–e176
- 142 Rifkin, R.M. *et al.* (2016) Connect MM® - the Multiple Myeloma Disease Registry: incidence of second primary malignancies in patients treated with lenalidomide. *Leuk. Lymphoma* 57, 2228–2231
- 143 Dong, C. and Hemminki, K. (2001) Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br. J. Cancer* 85, 997–1005
- 144 Engelhardt, M. *et al.* (2015) Large registry analysis to accurately define second malignancy rates and risks in a well-characterized cohort of 744 consecutive multiple myeloma patients followed-up for 25 years. *Haematologica* 100, 1340–1349
- 145 Hasskarl, J. *et al.* (2011) Association of multiple myeloma with different neoplasms: systematic analysis in consecutive patients with myeloma. *Leuk. Lymphoma* 52, 247–259
- 146 Rollison, D.E. *et al.* (2017) Subsequent primary malignancies among multiple myeloma patients treated with or without lenalidomide. *Leuk. Lymphoma* 58, 560–568
- 147 Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007., Based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2010 Accessed August 8, 2011 Bethesda, MD National Cancer Institute http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007.
- 148 Sung, H. *et al.* (2020) Association of First Primary Cancer With Risk of Subsequent Primary Cancer Among Survivors of Adult-Onset Cancers in the United States. *JAMA* 324, 2521–2535
- 149 Costa, L.J. *et al.* (2018) Second primary malignancy after multiple myeloma-population trends and cause-specific mortality. *Br. J. Haematol.* 182, 513–520
- 150 Liu, Y. *et al.* (2020) Is the risk of second primary malignancy increased in multiple myeloma in the novel therapy era? A population-based, retrospective cohort study in Taiwan. *Sci. Rep.* 10, 14393
- 151 Dasanu, C.A. (2012) Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 18, 257–263
- 152 Chakraborty, S. *et al.* (2012) Increased incidence of a second lymphoproliferative malignancy in patients with multiple myeloma--a SEER based study. *Anticancer Res.* 32, 4507–4515
- 153 Featherstone, C. *et al.* (2005) Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence: part II-leukemia and myeloma.

Cancer 103, 393–401

- 154 McCarthy P, Anderson K. Phase III Intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma CALGB ECOG BMT-CTN 100104.13th International Myeloma Workshop2011.
- 155 Attal M, Cances Lauwers V. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 trial.13th International Myeloma Workshop2011Paris.
- 156 Jonsdottir, G. *et al.* (2016) Survival in multiple myeloma patients who develop second malignancies: a population-based cohort study. *Haematologica* 101, e145–e148
- 157 Turesson, I. *et al.* (2010) Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J. Clin. Oncol.* 28, 830–834
- 158 Ragon, B.K. *et al.* (2023) Impact of second primary malignancy post-autologous transplantation on outcomes of multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood Adv.* 7, 2746–2757
- 159 Rosenberg, A.S. *et al.* (2021) Effect of autologous hematopoietic stem cell transplant on the development of second primary malignancies in multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 11, 5
- 160 Saleem, K. *et al.* (2022) Second primary malignancies in patients with haematological cancers treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 9, e906–e918
- 161 Htut, T.W. *et al.* (2019) Incidence of Second Primary Malignancies and Peripheral Sensory Neuropathy in Patients with Multiple Myeloma Receiving Daratumumab Containing Regimen. *Blood* 134, 5550–5550
- 162 Jonsdottir, G. *et al.* (2021) Cumulative exposure to melphalan chemotherapy and subsequent risk of developing acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 107, 275–282
- 163 Musto, P. *et al.* (2018) Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann. Oncol.* 29, 1074
- 164 Jones, J.R. *et al.* (2016) Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. *Blood Cancer J.* 6, e506
- 165 Brink, M. *et al.* (2022) Increased mortality risk in multiple-myeloma patients with subsequent malignancies: a population-based study in the Netherlands. *Blood Cancer J.* 12, 41
- 166 Fenk, R. *et al.* (2012) Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 156, 683–686

- 167 Ailawadhi, S. *et al.* (2014) Variable risk of second primary malignancy in multiple myeloma patients of different ethnic subgroups. *Blood Cancer J.* 4, e243
- 168 Jónsdóttir G.Lund S.H.Bjorkholm M.*et al.*A prior cancer diagnosis is not a risk factor for the development of subsequent cancers in multiple myeloma patients.Haematologica (EHA Meeting Abstracts). 2015;
- 169 Rosinol Dachs, L. *et al.* (2018) VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) as pretransplant induction therapy for multiple myeloma: definitive results of a randomized phase 3 pethema/gem study. *Blood* 132, 126–126
- 170 Musto, P. *et al.* (2017) Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann. Oncol.* 28, 228–245