



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA CRAB VE SLİM KRİTERLERİNİN PROGNOZA OLAN ETKİLERİNİN R-ISS VE ISS İLE KARŞILAŞTIRILMASI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükran Erdem Nurcan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu

İSTANBUL – 2025

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA CRAB VE SLİM KRİTERLERİNİN
PROGNOZA OLAN ETKİLERİNİN R-ISS VE ISS İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükran Erdem Nurcan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu

İSTANBUL – 2025

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkıda bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Merih Dobrucalı olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, her konuda bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiğim çalışma ve yol arkadaşlarım Dr. Melis Damla Özcan ve Dr. Tümay Ak'a

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem, babam, ablalarım ve asistanlık süresince yanıbaşımdayan ayrılmayan, her zaman bana güvenen, sevgisini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, hayattaki her zorluğu beraber aştığım kıymetli eşim Aytuğ Erol Nurcan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şükran Erdem Nurcan

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
TABLolar.....	iii
ŞEKİLLER	iv
ETİK KURUL ONAYI	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Multipl Miyelom Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	5
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Sitogenetik Anormallikler.....	6
2.5. Klinik belirtiler ve bulgular	7
2.5.1. Anemi	7
2.5.2. Kemik Tutulumu	8
2.5.3. Böbrek Hastalığı	8
2.5.4. Hiperkalsemi	9
2.5.5. Enfeksiyon	9
2.5.6. Nörolojik Belirtiler	10
2.6. Tanı.....	10
2.6.1. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri	14
2.7. Evreleme Yöntemleri.....	14
2.8. Prognoz ve Risk Sınıflandırılması.....	17
2.9. Tedavi.....	19
2.9.1. Ototog Nakile Uygun Hastalarda İndüksiyon Tedavisi	20
2.9.2. Ototog Nakile Uygun Olmayan Hastalarda İndüksiyon Tedavisi	21
2.9.3. Ototog Kök Hücre Nakli	21
2.9.4. Allojenik kök hücre nakli	22

2.9.5. Nüks Hastalık ve Tedavisi	22
2.9.6. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ.....	74
7. KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	83
İNTİHAL RAPORU.....	84



SİMGE VE KISALTMALAR

MM	: Multipl Miyelom
MGUS	: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
IMGW	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISS	: Uluslararası Skorlama Sistemi
R-ISS	: Güncellenmiş Uluslararası Skorlama Sistemi
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
GLOBOCAN	: Küresel Kanser Gözlemevi
IL-6	: İnterlökin 6
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
SDF-1	: Stromal Derive Hücre Faktör 1
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNI	: Reaktif Nitrojen Ara Maddeleri
TGF- β 1	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1
IL-7	: İnterlökin 7
IL-8	: İnterlökin 8
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa Beta
RANK	: Reseptör Aktivator Nükleer kappa Beta
RANKL	: Reseptör Aktivator Nükleer kappa Beta Ligandı
OPG	: Osteoprogenitör
FGFR3	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3
TRAIL	: TNF İlişkili Apoptoz İndükleyici Ligand
EPO	: Eritropoetin
PTHrP	: Paratiroid Hormonu İle İlişkili Protein
FLC	: Serbest Hafif Zincir

SMM	: Smoldering Multipl Miyelom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
MR	: Manyetik Rezonans
DSS	: Durie-Salmon Evreleme Sistemi
iFISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
R2-ISS	: İkinci Güncellenmiş Uluslararası Skorlama Sistemi
OS	: Genel Sağkalım
PFS	: Hastalısız Sağkalım
XPO1	: İhracatin-1
VRD	: Bortezomib+Lenalidomid+Deksametazon
DRD	: Daratumumab+Lenalidomid+Deksametazon
DARA-VRD	: Daratumumab+ Bortezomib+Lenalidomid+Deksametazon
KRD	: Karfilzomib+Lenalidomid+Deksametazon
VCD	: Bortezomib+Siklofosfamid+Deksametazon
RD	: Lenalidomid+Deksametazon
İSHOP	: İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı
TY	: Tam Yanıt
ÇİKY	: Çok İyi Kısmi Yanıt
KY	: Kısmi Yanıt
MY	: Minimal Yanıt
DH	: Durağan Hastalık
İH	: İlerleyici Hastalık
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein

TABLolar

Tablo 1. IMWG'ye göre MGUS kriterleri ve ilişkili olduğu Plazma Hücre Hastalıkları	11
Tablo 2. Miyelom ve öncülü durumların tanı kriterleri	12
Tablo 3. Miyelom Tanımlayıcı Olaylar	13
Tablo 4. Durie-Salmon Evreleme Sistemi.....	15
Tablo 5. ISS ve R-ISS kriterleri	16
Tablo 6. İkinci Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R2-ISS).....	17
Tablo 7. Multipl Miyelom için Mayo Klinik Risk Belirleme Sınıflaması (mSMART)	18
Tablo 8. Yeni tanı MM'de yüksek risk faktörleri [75].....	18
Tablo 9. Multipl Miyelom tedavi yanıt kriterleri.....	24
Tablo 10. Hastaların tanı anı laboratuvar bulguları	33
Tablo 11. Tedavi basamakları sonrası yanıt dağılımları, ölen hasta sayıları ve OKHN yapılan hasta dağılımları	61
Tablo 12. OKHN yapılan hastaların özellikleri.....	61
Tablo 13. Hastaların evre, CRAB ve SLiM kriterlerine göre tek değişkenli analiz sonuçları	64
Tablo 14. Verilere göre OS ve PFS için tek değişkenli analiz sonuçları	66
Tablo 15. Çok değişkenli Cox regresyon analizi genel sağkalım sonuçları.....	67

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yeni tanı MM tanılı hastalarda nakile uygun (a) ve nakile uygun olmayan (b) hastalarda tedavi algoritması.....	20
Şekil 2. OKHN öncesi melfalan doz belirleme algoritması.....	22
Şekil 3. İlk defa nüks eden (a) ve iki veya daha fazla nüks eden (b) hastalıkta tedavi algoritması.....	23
Şekil 4. Hastaların zamana bağlı genel sağkalım dağılımları.....	27
Şekil 5. Hastaların zamana bağlı hastaliksız sağkalım dağılımları.....	28
Şekil 6. Cinsiyete göre genel sağkalım dağılımları.....	28
Şekil 7. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	29
Şekil 8. Hastaların yaş dağılımı.....	29
Şekil 9. Hastaların yaş dağılımına göre genel sağkalım dağılımları.....	30
Şekil 10. MM alt tiplerine göre genel sağkalım dağılımları.....	31
Şekil 11. MM alt tiplerinin progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	31
Şekil 12. Eşlik eden hastalıkların dağılımı.....	32
Şekil 13. Hemogloblin değerine göre hastaların genel sağkalım dağılımları.....	34
Şekil 14. Hemogloblin değerine göre hastaların progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	34
Şekil 15. Kalsiyum değerine göre kümülatif sağkalım dağılımları.....	35
Şekil 16. Kalsiyum değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	35
Şekil 17. Kreatinin değerine göre genel sağkalım dağılımları.....	36
Şekil 18. Kreatinin değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	36
Şekil 19. LDH değerine göre genel sağkalım dağılımları.....	37
Şekil 20. LDH değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	37
Şekil 21. Albumin değerine göre genel sağkalım dağılımları.....	38
Şekil 22. Albumin değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	38
Şekil 23. β 2-mikroglobulin değerine göre genel sağkalım dağılımları.....	39
Şekil 24. β 2-mikroglobulin değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	39
Şekil 25. Hafif zincir oranlarına göre genel sağkalım dağılımları.....	40

Şekil 26. Hafif zincir oranlarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları	40
Şekil 27. Kemik iliği plazma hücre oranına göre genel sağkalım dağılımları	41
Şekil 28. Kemik iliği plazma hücre oranına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları	41
Şekil 29. Sitogenetik ve FISH anormalliklerin dağılımı	42
Şekil 30. Litik kemik lezyonu varlığına göre genel sağkalım dağılımları	42
Şekil 31. Litik kemik lezyonu varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	43
Şekil 32. Plazmasitom varlığına göre genel sağkalım dağılımı.....	43
Şekil 33. Plazmasitom varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı	44
Şekil 34. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre hasta dağılımı	44
Şekil 35. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre genel sağkalım dağılımları.....	45
Şekil 36. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre progresyonsuz sağkalım dağılımları	45
Şekil 37. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre hasta dağılımı	46
Şekil 38. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre genel sağkalım dağılımları.....	46
Şekil 39. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre progresyonsuz sağkalım dağılımları	47
Şekil 40. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre hasta dağılımı	47
Şekil 41. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre genel sağkalım dağılımları..	48
Şekil 42. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	48
Şekil 43. ISS ve R-ISS arasındaki dağılımı gösteren Sankey grafiği.....	49
Şekil 44. CRAB bulgusu olan ve olmayan hastaların genel sağkalım dağılımları	49
Şekil 45. CRAB bulgusu olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım dağılımları.....	50
Şekil 46. CRAB kriterlerine göre hasta dağılımı	50
Şekil 47. CRAB sayısına göre genel sağkalım dağılımı.....	51
Şekil 48. CRAB sayısına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı	51
Şekil 49. ARC kriterlerine göre hasta dağılımı.....	52
Şekil 50. ARC kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı	52
Şekil 51. Sadece kemik tutulumunun genel sağkalım dağılımı	53
Şekil 52. SLiM kriterlerine göre hasta dağılımı	54

Şekil 53. SLiM kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı	54
Şekil 54. SLiM kriter sayısına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı	55
Şekil 55. SLi kriter sayısına göre hasta dağılımı.....	55
Şekil 56. SLi kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı	56
Şekil 57. SLi kriter sayısına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.....	56
Şekil 58. CRAB sayısına göre ISS ve R-ISS dağılımı	57
Şekil 59. SLiM sayısına göre ISS ve R-ISS dağılımı	58
Şekil 60. Birinci basamak tedavilerinin dağılımı (n=208)	58
Şekil 61. İkinci basamak tedavilerinin dağılımı (n=76).....	59
Şekil 62. Üçüncü basamak tedavilerinin dağılımı (n=18).....	60
Şekil 63. Dördüncü basamak tedavilerinin dağılımı (n=4)	60
Şekil 64. OKHN yapılmasına göre genel sağkalım dağılımı	62
Şekil 65. OKHN yapılmasına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı	63

ÖZET

Amaç: Multipl Miyelom (MM) yeni tedavi seçeneklerine rağmen nükslerle giden bir hastalıktır. CRAB ve SLiM kriterlerinin prognostik değerlerinin belirlenmesi hastaların tedavi ve sağkalım oranları için önem teşkil etmektedir. Bu çalışma ile tanı anındaki CRAB ve SLiM varlığının, sayısının, ISS ve R-ISS'ye kıyasla hastalısız sağkalıma (PFS) ve genel sağkalıma (OS) olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: MM tanısı alan 208 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tanı anındaki CRAB ve SLiM kriterlerinin sayısı, ISS, R-ISS, laboratuvar bulguları ve bunların OS ve PFS'ye olan etkileri incelendi.

Bulgular: Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş, MM alt tipi, anemi, hiperkalsemi ve OKHN'nin genel sağ kalım üzerine etkili olduğu bulundu. Buna karşın ISS ve R-ISS'nin OS ve PFS üzerine etkisi gösterilemedi. Artan CRAB sayısına göre OS istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,035$). SLiM sayısı arttıkça ortanca OS değerinde azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,429$), ancak ortanca PFS değerinde belirgin azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$).

Sonuç: CRAB ve SLiM sayısının arttıkça hastaların ISS ve R-ISS evrelerinin ileri evre olma oranlarının arttığı izlendi. Çalışmamız gerçek yaşam verilerine dayanmakta olup CRAB ve SLiM varlığı ve sayısının ISS ve R-ISS'nin yerine geçebilecek kolay ve pratik prognostik belirteçler olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: CRAB, evre, multipl miyelom, SLiM, sağkalım,

ABSTRACT

Objective: Multiple Myeloma (MM) has become a disease with increasing survival with new treatment options, recurrence rates are still very high. This study aimed to examine the effects of the presence and number of CRAB or SLiM at the time of diagnosis on disease-free survival (PFS) and overall survival (OS) in comparison to ISS and R-ISS and to contribute to the literature.

Materials and Methods: The data of 208 patients diagnosed with MM were retrospectively reviewed. The presence and number of CRAB and SLiM factors, ISS, R-ISS at the time of diagnosis, and their effects on OS and PFS were examined.

Results: According to univariate analysis results, age, MM subtype, anemia, hypercalcemia and ASCT were found to be effective on overall survival. In contrast, the effect of ISS and R-ISS on OS and PFS could not be demonstrated. OS was found to be statistically significant according to the number of CRAB ($p=0.035$). Although a decrease in the ortanca OS value was observed as the number of SLiM factors increased, it was not found to be statistically significant ($p=0.429$), but a significant decrease in the ortanca PFS value was observed and found to be statistically significant ($p=0.049$).

Conclusion: It was observed that as the number of CRAB or SLiM increased, the rate of patients having advanced ISS and R-ISS increased. Our study is based on real-life data and emphasizes that the presence and number of CRAB and SLiM are practical prognostic indicators that can replace ISS and R-ISS.

Key Words: CRAB, multiple myeloma, SLiM, stage, survival

1. GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ile karakterize hematolojik bir kanser türüdür. Tüm kanserlerin %1'lik kısmında yer alırken, hematolojik kanserler arasında ise %10'luk bir sıklığa sahiptir [1]. Lösemi ve Hodgkin dışı lenfomalardan sonra en sık görülen üçüncü kan hastalığıdır. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, ortanca tanı yaşı 65'tir [2]. İleri yaş gruplarında risk artmaktadır, 45 yaşından önce görülme olasılığı çok düşüktür. Çevresel etkenlerden radyasyon sebep olabilese de endüstriyel, tarımsal ya da virüslere maruz kalmak gibi kesin denilebilecek kanıta dayalı bir sebep bulunamamıştır. Genetik olarak sebep olabilecek kromozomal anomaliler tespit edilmiştir ancak tek başına MM'ye sebep olabilecek bir genetik bozukluk saptanamamıştır.

Öncesinde çoğunlukla semptomların görülmediği ve tesadüfen teşhis edilen önemi belirsiz monoklonal gamopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance=MGUS) dönemi bulunmaktadır. Bu olguların MM'ye ilerleme riski yılda ortalama %1'dir [3]. Semptomatik MM aşaması öncesinde bir başka dönem ise Smoldering Miyelom aşamasıdır. MGUS ile ortak tarafı organ hasarının olmaması ile karakterizedir. Farkı ise MM'ye ilerleme riski ilk 5 yılda %10'dur ve daha yüksektir [4].

Hastalık belirti vermeyeceği, rastlantısal tanı konulabileceği gibi anemi, kemik ağrısı, sık enfeksiyon ve ya böbrek yetmezliği gibi durumlarla da ortaya çıkabilmektedir. Ortanca hayatta kalma süresi 3-5 yıl olmakla birlikte birkaç ay gibi az bir süreden 10 yıldan fazla bir süreye kadar değişken olabilen sağkalım süresi mevcuttur [5]. Tanı sırasında tedavi gerektiren olguları ayırmada kullandığımız bulgular CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) ve 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yeni eklenen SLiM (kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük

odaksal lezyon varlığı) kriterleridir. Bu kriterlerin genişletilme sebebi erken organ hasarını önlemek amacıyla tedavi edilebilir kriterleri belirlemektir [6].

Tümör yüküne, sitogenetik özelliklerine ve tedaviye yanıtı bağlı olarak MM tanılı hastaların sağkalım oranlarında farklılıklar vardır [7]. Risk sınıfını belirlemek için birçok evreleme sistemi geliştirilmiş olsa da en sık kabul gören sistemler Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) ve bu sistemin sitogenetik ve LDH verilerini de kapsayacak şekilde genişletilmesiyle oluşturulan Güncellenmiş Uluslararası Skorlama Sistemi'dir (R-ISS). Yeni tanı MM'de, standart riskli hastalık del(17p), translokasyon t(4;14) veya translokasyon t(14;16)'nın yokluğuyla karakterize edilir ve 50,5 aylık ortalama sağkalım ile ilişkilidir, yüksek riskli hastalık ise daha önce bahsedilen anormalliklerden en az birinin varlığı ile karakterize edilir ve 24,5 aylık ortalama sağkalımla ilişkilidir [8].

Tedavi indüksiyon kemoterapisi ile başlar. Modern tedavi rejimleri ile birlikte 75 yaşına kadar olan MM hastalarında 5 yıllık sağkalım %50'nin üzerine çıkarılmıştır [9]. Başlıca tedavi proteazom inhibitörleri ve deksametazondur. Ancak daha iyi etkinlik için yanına siklofosfamid tedavisi eklenir. 3-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılır ve hasta otolog kök hücre nakli (OKHN) için değerlendirilir. Nakile uygun hastalar belirlenirken yaş, performans durumu, organ fonksiyonlarına bakılır. Nakil sonrası idame lenalidomid tedavisi son dönemlerde ön plana çıkmıştır ve önemi artmaktadır.

Yeni tedavi seçenekleri sağkalımı artırsa da MM kür edilemeyen bir hastalıktır ve nüks oranları çok yüksektir. Tedavi ile sağkalım oranlarını artırmak için prognostik faktörlerin belirlenebilmesi gerekmektedir. Tedavi kararını belirlemede CRAB ve SLiM kriterleri dışında hiperviskozite bulguları, nörolojik bulgular, spinal kord basısı, protein kaçağı, nefrotik sendrom gibi bulgular da kullanılmaktadır. Başlangıç bulgularında CRAB ve SLiM kriterlerinin olup olmasına ve dağılımlarına göre kıyasladığımızda bu kriterlerin prognostik değerlerinin belirlenmesi hastaların takip, tedavi ve sağkalım oranları için önem teşkil etmektedir. Nakaya ve ark. çalışmalarına 2006-2014 yılları arasında takip edilen 113 hasta dahil edilmiş CRAB bulgularından kemik hastalığı ve hiperkalsemi varlığının kötü prognoz ilişkili olduğunu bulmuşlardır [10]. Öte yandan evrelemede kullandığımız ISS ve R-ISS, en sık tercih edilen prognostik

belirteçlerdir. Ancak R-ISS hesaplanmasındaki zorluklar, hastanelerin labaratuvar imkanlarının farklı olması ulaşılabilir, güvenilir ve kolay hesaplanabilir prognostik belirteçlere ihtiyacı doğurmaktadır.

Bu çalışma ile tanı anındaki CRAB ve SLiM kriterlerinin varlığı, sayısı, dağılımları ve alt tiplerine göre bunların evrelerle olan korelasyonun incelenmesi, ISS ve R-ISS'ye karşılık hastalısız sağkalıma ve genel sağkalıma olan etkilerinin incelenmesi ve bu şekilde literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Miyelom Tanımı ve Tarihçesi

MM plazma hücre hastalığıdır. Plazma hücreleri; kemik iliğinde olgunlaşan, bağışıklığın sürdürülmesinde görevli olan olgun antikor üreten B hücreleridir [11]. Bu plazma hücrelerinin anormal monoklonal antikor üretimi sonucu MM meydana gelmektedir. Kontrolsüz çoğalan bu plazma hücreleri çeşitli dokularda birikerek uç organ hasarına sebep olmaktadır. Osteolitik kemik lezyonları, anemi, kalsiyum yüksekliği ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir [12]. Tanı için kemik iliğinde %10'dan fazla klonal plazma hücresi veya biyopsi ile gösterilmiş plazmasitoma ek olarak bir veya daha fazla miyelom tanımlayıcı olayın varlığı gerekir [13]. Miyelom tanımlayıcı olaylar; CRAB (Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) ve SLiM (Kemik iliğinde %60'ın üzerinde plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması , MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon) kriterleridir.

Tarihte kayıtlara geçen ilk MM vakası 1844'te Samuel Solly tarafından rapor edilen Sarah Newbury vakasıdır [14]. En iyi bilinen vaka ise Thomas Alexander McBean'in vakasıdır [15]. Kemik ağrıları nedeniyle sülük tedavisi ile tedavi edilmeye çalışılan bu vakanın otopsisinde kırık kaburgalar ve kemik iliğinde kırmızı jelatinimsi bir madde bulundu. Bu maddenin incelenmesinde bir kan hücresinin iki kat büyüklüğünde parlak renkli bir veya iki çekirdek içeren oval hücreleri ortaya çıkarıldı [16]. McBean, Dr. William Macintyre tarafından görülmüş ve idrar örneği Henry Bence Jones'a gönderilmişti [15]. Jones, proteinin "albumin hidratlanmış deutoksidi" olduğu sonucuna vardı [17]. "Bence Jones protein" ilk kez 1880'de Fleischer tarafından kullanıldı. Plazma hücresi terimi ise 1875 yılında Waldeyer tarafından ortaya atılmıştır [18]. Jan Waldenström ise 1961'de elektroforezde dar bant hipergamaglobulinemisi olan hastaları monoklonal proteine sahip olarak tanımladı [15].

2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

2018 yılındaki Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) verilerine göre yaklaşık 160000 MM vakası olduğu bildirilmiştir [19]. Erkeklerde yaklaşık olarak 1,5 kat daha fazla görülmektedir [20]. Amerika, Avustralya ve Batı Avrupa'da daha sık görülmektedir [21]. Ortalama tanı yaşı 66-70 arasındadır ve MM yaşlı yetişkinlerde daha sık görülen bir kanser türüdür. Ortalama ölüm yaşı ise 75'tir ve tüm ölümlerin %80'i 65 yaşın üzerindedir [22]. Erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte erkeklerdeki sigara ve alkol tüketim sıklığı ile obezite oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak bunların hiçbiri MM için kanıtlanmış risk faktörleri değildir. Aile öyküsünün önemi vurgulanmış olsa da yatkınlığa sebep olabilecek altta yatan germ mutasyonlar henüz netlik kazanmamıştır [21].

2.3. Patogenez

MM hücreleri, post-germinal merkez plazma hücrelerine benzer ve uzun ömürlüdür. İmmunoglobulin genlerinin yaygın somatik hipermutasyonu ve IgM ekspresyonunun yokluğu ile karakterizedir [23]. Patofizyolojinin temelinde kemik iliği mikro çevresindeki hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimi ve sitokinler (İntörlekin-6 (IL-6), IGF-1, VEGF, TNF-a ve SDF-1) bulunmaktadır. Kemik iliği stromal hücreleri, endotel hücreleri, osteoblastlar ve düzenleyici T hücreleri bu etkileşimde rol oynayan hücrelerdir. Tüm bu etkileşimler sonucunda osteolitik kemik lezyonları gelişir ve kırıklar oluşur. Osteoklastik aktivite artışı sonucu gelişen kemik kırıkları sonrasında tümör büyümesi teşvik edilir ve büyüme faktörleri ve sitokinler açığa çıkar. Açığa çıkan bu sitokinler osteoklastik aktiviteyi daha da artırır ve kısır döngü meydana gelir. Tüm bu süreç başlatıcı bir somatik mutasyon ile ilişkilidir ve buna eşlik eden onkogenik mutasyonlar mevcuttur [24]. Kemik iliği mikro ortamı, aktif inflamatuvar ajanlar, reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen ara maddeleri (RNI) içerir [25]. Bu ortam tümör hücrelerinin çoğalmasının yanı sıra ilaca dirençli olmalarını sağlayan beslenme desteği de sağlar. Kemik iliğindeki mezenkimal kök hücreler, kendini yenileme, hücre sinyal iletimi, immün modülasyon gibi bir çok özelliğe sahip dinamik hücrelerdir [26]. Miyelom hücrelerinin, sitokinlerin ekspresyonlarını değiştirmek için mezenkimal kök hücrelerini değiştirdiği gösterilmiştir [27]. Ayrıca mezenkimal kök hücreler İL-8 ve NF-

κB sinyalini de artırmakta ve ilaç direncine sebep olmaktadır. IL-6, IGF-1, VEGF, TNF-α, SDF-1 ve BAFF, ilaç direncine sebep olan diğer stromal elemanlardır. MM'de osteoblastlar baskılır ve osteoklastik aktivitenin ön plana çıkmasıyla anormal kemik döngüsü ortaya çıkar. Serbest kalan RANK/RANKL/OPG (osteoprotegerin) sinyal yolu ile MM hücreleri osteoklastogenezi uyarır ve aynı zamanda stromal hücrelerde ve osteoblastlarda artan RANKL ekspresyonu da bu sistemi dolaylı yoldan etkiler [28]. Ayrıca stromal hücrelerden salgılanan anjiyojenik sitokinler mononükleer hücrelerden VEGF ve IL-6 salgılanmasına sebep olur ve miyelom hücreleri ile infiltre olan kemik iliğinin vaskülarizasyonuna ve beslenmesine katkıda bulunur [29].

2.4. Sitogenetik Anormallikler

Prognoz çok değişkendir ve çoğunlukla sitogenetik anormalliklere dayanır [30]. Bu nedenle kromozal anormalliklerin belirlenmesi risk sınıflandırması ve buna bağlı tedavi rejimi seçiminde önemlidir. Birincil ve ikincil kromozomal olaylar olarak ikiye ayrılır. Hiperdiploidi, IgH translokasyonları birincil kromozomal olaylara örnektir. 1q21 amplifikasyonu, myc translokasyonları ve del(17p) ise ikincil kromozal olaylara örnektir. Birincil kromozomal değişiklikler tanı anında %90 hastada görülmektedir ve hastalığı başlatıcı olaylardır. [31]. Hastalık ilerledikçe ikincil kromozomal bozukluklar meydana gelir ve hastalığın daha da ilerlemesine uygun alt zemin hazırlar. Hiperdiploidi özellikle tek sayılı kromozomların trizomilerine yol açan tam kromozom kazanımlarıdır [32]. Bunun mitotik bölünme sırasında anormal ayrışma sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Hiperdiploidi standart risk olarak kabul edilir ve bu hastalarda genellikle litik kemik lezyonlarının olduğu görülür ve lenalidomid tedavisine çok iyi yanıt verdikleri tespit edilmiştir. [33, 34]. Translokasyonlardan en çok IgH lokusunu (14q32) içeren translokasyonlardır. IgH'nin bir onkogen ile füzyonu sonucunda yeni bir kromozom oluşur ve bu tümör hücresine kontrolsüz büyüme avantajı sağlar. En sık t(11;14)(q13;132) translokasyonu görülür, standart risk olarak kabul edilir ve Siklin D1 aşırı ekspresyonu ile hücre döngüsünün durdurulması engellenmiş olur [35]. İkinci en sık görülen ise t(4;14)(p16;q32) translokasyonudur ve yüksek risk ile ilişkilidir. Bu translokasyon sonucunda FGFR3 aşırı eksprese edilir ve proliferasyon, apoptoz, farklılaşma mekanizmasında düzenlenme ile sonuçlanır [36].

t(14;16)(q32;q23) translokasyonu en nadir görülenidir, yüksek risk ilişkilidir, c-MAF aşırı eksprese olarak DNA sentezinin ve hücre çoğalmasının artmasına sebep olur [37]. t(14;20)(q32;q11) translokasyonu ise en az sıklıkla görülendir, MAFB'nin aşırı ekspresyonuna sebep olur, ilaca bağlı apoptozdan koruma sağlayarak ilaç direncinden sorumludur [35]. İkincil kromozal anormallikler hastalığın progresyonu sırasında ortaya çıktığı kabul edilir ve nüks sırasında klonal genişleme ile tespit edildikleri düşünülmektedir [38]. En sık görülen yapısal anomali 1q21 amplifikasyonudur [37,39]. Erken dönemlerde saptanırsa MM'ye ilerleme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Del(17p), yüksek riskli bir anormalliktir ve hayatta kalma oranını kötü etkilemektedir, nüks ve ekstrapredüller hastalık ile ilişkilidir [40].

2.5. Klinik belirtiler ve bulgular

Klinik belirtiler, plazma hücrelerinin ve immunoglobulinlerin birikiminden kaynaklanır. Bu birikimlerin görüldüğü organ ve dokulara göre çeşitli bulgular ve şikayetlerle hastalar hastaneye başvurur. Robert A Kyle ve ark. 1027 kişilik hasta grubundan oluşan çalışmasında başvuru sırasında sıklık sırasına göre aşağıdaki semptom ve bulgular bulunmuştur [41].

- Anemi - %73
- Kemik ağrısı - %58
- Kreatinin yüksekliği - %48
- Yorgunluk/halsizlik - %32
- Kalsiyum yüksekliği - %28
- Kilo kaybı - %24

Daha az sıklıkta görünmekle birlikte hastalarda parestezi, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve ateş de görülebilir.

2.5.1. Anemi

Kemik iliğini infiltre eden tüm hastalıklar eritropoezi baskılayarak anemiye sebep olabilirler. MM'de miyelom hücreleri tarafından infiltre olmuş bir kemik iliği mevcuttur. Bu hücreler salgıladıkları sitokinler aracılığıyla eritropoezin gerçekleştiği

eritroblastik adaların fonksiyonlarını bozarlar. FAS ligandı ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligandın (TRAIL) miyelom hücreleri tarafından ekspresyonu artırılır ve eritropoetine (EPO) bağlı progenitörlerin apoptozlarını indüklerler [42]. Bunun sonucunda anemi tetiklenmiş olur. MM'de anemi oluşum mekanizmalarından bir diğeri de hafif zincirlerin birikimi ve atılımı sonucunda gelişen böbrek hastalığına bağlı olarak böbrekten salgılanan EPO üretiminin azalmasıdır [43].

2.5.2. Kemik Tutulumu

Litik kemik lezyonları, MM'de sıklıkla görülen ve ayırt edici özelliklerinden biridir. Kemik hastalığı olan hasta grubunun yaklaşık yarısı patolojik kırıklar ya da omurilik sıkışması gibi olaylar yaşamakta ve buna bağlı ölüm riski %20-40 artmaktadır [44]. Plazma hücreleri, osteoklastların aktivasyonuna neden olur ve kemiğin destrüksiyonunu artırarak litik lezyonlar oluşur. Öte yandan plazma hücreleri osteoblastik aktiviteyi de azaltırlar. Plazma hücrelerinden salgılanan Wnt sinyal yolu inhibitörü Dickkopf1 (DKK1) osteoblast farklılaşmasını engeller [45]. Mezenkimal stromal hücrelerden salgılanan IL-7 ise Runx2/Cfba1 transkripsiyon faktörünün etkisini baskılayarak osteoblast oluşumuna engel olarak kemik yapısının bozulmasına sebep olur [46, 47]. Tümör hücrelerinden salgılanan sitokinler ile RANKL artar, OPG ekspresyonu azalır ve bu da osteoklast aktivasyonunu artırarak kemik rezorpsiyonunu artırır. RANKL/OPG dengesinin hastalık sağkalımı ile ilişkili olduğu ve MM'de olumsuz sonuçlar doğurduğu gözlemlenmiştir [48].

2.5.3. Böbrek Hastalığı

Böbrek tutulumu, plazma hücre hastalıklarının tamamında görülebilen ve artan mortalite ile ilişkili bir komplikasyondur [49]. MM'de artan hafif zincirler ve immunoglobulinler, böbrek ultrafiltratından atılmaya çalışılır ve proksimal tübül hücrelerine zarar verirler. Tübül hücrelerinden üretilen kubilin-megalin kompleksi bu hafif zincirleri fagosite eder ve proinflamatuvar ve fibrotik yolları tetikler [50]. Ayrıca hafif zincirler distal tübüldeki Tamm-Horsfall proteinlerine bağlanır ve buldukları yerde çökelti oluşturur [50]. Bu çökeltiler atrofiye, inflamasyona ve fibrozise neden olarak kast nefropatisi denilen böbrek hastalığının oluşmasına sebep

olurlar. En sık görülenler kast nefropatisi, AL amiloidoz ve monoklonal Ig depo hastalığıdır. Membranoproliferatif, diffüz proliferatif, kriyoglobulinemik ve kresentrik formda da başvuru olabilir [51].

2.5.4. Hiperkalsemi

MM'de hiperkalseminin sebebi osteoklastların neden olduğu kemik tahribatı sonucunda kalsiyumun hücre dışı sıvıya çıkmasıdır. Ayrıca paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP) tümör hücreleri tarafından aşırı salgılanması sonucu da meydana gelebilir. Aşırı immunoglobulin ve hafif zincir proteinlerinin birikimi sonucu oluşan böbrek hasarının sebep olduğu tübül fonksiyonlarının bozulmasıyla da yüksek kalsiyum meydana gelebilir [52]. Hiperkalsemi, yeni evreleme sistemlerine dahil edilmemiş olsa da çalışmalar göstermiştir ki kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir [53, 54].

2.5.5. Enfeksiyon

Genel popülasyona göre bakteriyel ve viral enfeksiyonlar MM hastalarında daha sık görülür. Blimark ve ark. yayınladığı 9253 MM hasta grubunda normale göre 7 kat daha fazla enfeksiyon riskinin olduğu gösterilmiştir [55]. Tanıdan itibaren ilk 6 ay içerisindeki ölümlere bakıldığında %45'inin enfeksiyonlara bağlı olduğu görülmüştür [56]. Enfeksiyon sıklığındaki artışın sebebi; immun yetmezlik, B hücre fonksiyonunda bozulma, NK ve T hücre anormalliklerinden kaynaklanır. Miyelom hücrelerinden salınan sitokinler, kusurlu Th1 yanıtı, kemik iliği infiltrasyonu sonucu meydana gelen nötropeni enfeksiyon sıklığındaki artışın sebeplerindedir. Hipogamaglobulinemi ve B hücre yetmezliği Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae başta olmak üzere kapsüllü bakterilerin enfeksiyon sıklığını artırır. Viral enfeksiyonlardan ise en sık herpes zoster, herpes simpleks, sitomegalovirüs görülür. Ayrıca aşırı demiri yüküne bağlı çoklu organ disfonksiyonuna bağlı da enfeksiyon riski artmaktadır [57].

2.5.6. Nörolojik Belirtiler

Nörolojik belirtiler; osteolitik kemik lezyonları sonucunda vertebral kırıklar ve buna bağlı kompresyona bağlı, infiltrasyon sonucu periferik nöropati, hiperviskozite ve hiperkalseminin sebep olduğu metabolik süreçler sonrası oluşabilir. Hastalar sırt ağrısı, alt ekstremitelerde hissizlik ve zayıflık, mesane ve bağırsak fonksiyonlarında bozulma, bulanık görme, konfüzyon, baş ağrısı, burun kanaması, çift görme gibi çeşitli şikayetlerle başvururlar. En sık görülen nörolojik komplikasyon radikülopatidir. Sinirin plazmasitom tarafından sıkıştırılması ya da çökme kırığına bağlı kompresyon sonucu oluşur. Hiperviskozite ise genellikle IgM ilişkili görülmektedir ve tıbbi acil bir durumdur [58]. Serum viskozitesi 6-7 cp'ye (normali %1,8 cp) ulaştığında semptomlar görülür ve şikayetlerin derecesine göre plazmaferez tedavisi kararı verilir [59].

2.6. Tanı

Miyelom şüphesi olan hastalarda tanıya giden yolda ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, 24 saatlik idrar örneğinin analizi, çeşitli laboratuvar testleri, kemik iliği biyopsisi ve iskelet sistemi görüntülemeleri gerekmektedir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı sık başvuru nedenleridir. MM için yeni geliştirilen tedavi seçenekleriyle beraber 2014 yılında IMWG miyelomun tanımını değiştirdi ve semptomlarla tanımlanan bir hastalıktan biyobelirteçlerle tanımlanan hastalığa giden adımları tarifledi [6]. Klinik şüphe durumunda serum protein elektroforezi, serum immunfiksasyonu, serum serbest hafif zincir (FLC) miktarları ve oranları tespit edilerek M protein varlığı açısından hasta taranmalıdır. Serumda ≥ 1 mg/dL monoklonal (M) proteini veya idrarda ≥ 200 mg/gün M proteini saptanması halinde ölçülebilir hastalık durumundan bahsedilir [60]. MM, öncesinde asemptomatik bir dönem olan MGUS döneminden geçtiği kabul edilir. MGUS, 50 yaş üzerinde %3-4 oranında görülür [61]. MGUS'nin MM'den farkı miyelom tanımlayıcı olaylardan yoksun olmasıdır. %80 MM hastası IgM olmayan MGUS'tan ve %20'si de hafif zincir immunoglobulin MGUS'tan köken almaktadır. IgM MGUS olan hastaların çoğu ileride Waldenström Makroglobulinemi'si denilen plazma hücre hastalığına dönüşmektedir. MGUS ve ilişkili olduğu plazma hücre hastalıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. IMWG'ye göre MGUS kriterleri ve ilişkili olduğu Plazma Hücre Hastalıkları

	Tanım	Progresyon Oranı	Progrese Olduğu Primer Durum
Non-IgM Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati	Serum M proteini <30 g/L Kemik iliği plazma hücresi <%10 Uç organ hasarı yokluğu	%1 yıllık	Multipl Miyelom, Soliter Plazmasitom, Amiloidoz
IgM Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati	Serum IgM proteini <30 g/L Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyon <%10 Uç organ hasarı yokluğu	%1-5 yıllık	Waldenström Makroglobulinemisi, Amiloidoz
Hafif Zincir Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati	Anormal FLC oranı Hafif zincir oranı artışı İmmunfiksasyonda ağır zincir immunoglobulinlerin saptanmaması Uç organ hasarı yokluğu Kemik iliği plazma hücresi <%10 24 saatlik idrarda <500 mg monoklonal protein	%0.3 yıllık	Hafif zincir Multipl Miyelom Hafif zincir Amiloidoz
Soliter Plazmasitom	Kemik veya yumuşak dokuda biyopsi ile gösterilmiş klonal plazma hücresi içeren lezyon Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması İskelet sistemi görüntülemesinin normal olması Uç organ hasarı yokluğu	%10 3 yıllık	Multipl Miyelom
Sistemik AL Amiloidoz	Herhangi bir amiloidoz ilişkili sistemik sendrom varlığı Organda positif kongo kırmızısının gösterilmesi Monoklonal plazma hücre artışının gösterilmesi	Bilinmiyor	Multipl Miyelom

MGUS olgularının MM'ye dönüşme riski yıllık %1-2'dir [62]. Smoldering Multipl Miyelom (SMM) ise MGUS ve MM arasındaki klinik bir evredir ve yıllık olarak MM'ye ilerleme riski %10'dur [63]. Miyelom ve öncülü durumların IMWG'ye göre sınıflandırma ve tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Miyelom ve öncülü durumların tanı kriterleri

MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)	SMM (Smoldering Multipl Miyelom)	Multipl Miyelom
<p>IgM dışı MGUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteini <3 g/dL • Kemik iliği plazma hücresi <%10 • İdrar M proteini <500 mg/24 saat <p>IgM MGUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteini <3 g/dL • Kemik iliği plazma hücresi <%10 • Anemi, hiperviskozite, organomegali, lenfadenopati olmaması <p>Hafif zincir MGUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anormal serum FLC oranı • İmmunfiksasyonda ağır zincir bulunmaması • Kemik iliği plazma hücresi <%10 • İdrar M proteini <500 mg/24 saat <p><i>ve</i></p> <p><i>Miyelom tanımlayıcı olayların (CRAB veya SLiM) bulunmaması, amiloidozun eşlik etmemesi</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Serum M proteini \geq 3 g/dL <i>veya</i> • İdrar M proteini \geq 500 mg/24 saat <i>veya</i> • Kemik iliği plazma hücresi %10-60 <i>ve</i> <i>Miyelom tanımlayıcı olayların (CRAB veya SLiM) bulunmaması, amiloidozun eşlik etmemesi</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kemik iliği plazma hücresi \geq %10 <i>veya</i> • Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom <i>ve</i> <i>Myelom Tanımlayıcı olayların (CRAB veya SLiM) bulunması</i>

MM'de tedavi başlama endikasyonu CRAB kriterlerine göre belirlenir. IMWG, 2014 yılında bu kriterleri revize etti ve bunları semptomatik miyelom hastaları da kapsayacak şekilde genişletti [6]. Kısaltmaları CRAB ve SLiM kriterleri olan bu kriterler

plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa özgü uç organ hasarı kanıtlarıdır. Bu kriterler miyelom tanımlayıcı olaylar olarak isimlendirilmiştir ve Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu biyobelirteçlere dayanarak tedavi başlatılır ve aşırı tedaviye bağlı morbiditeyi engellemek adına bu belirteçlerin prognoza olan etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir [64].

Tablo 3. Miyelom Tanımlayıcı Olaylar

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
<ul style="list-style-type: none"> • (S) Kemik iliği Plazma Hücre Oranı \geq %60 • (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı \geq 100 • (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> • (C) Serum Kalsiyum Yüksekliği: Serum kalsiyum düzeyinin laboratuvar üst sınırının en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması • (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması • (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin alt limitinin en az 2 g/dL altında veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması • (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

2.6.1. Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı, çevresel kan yayması, biyokimyasal kan testleri, serum immunoglobulin düzeyleri, beta-2 mikroglobulin, protein elektroforezi, serum immünelektroforezi, idrar immunfiksasyonu, serum serbest kapp ve lambda hafif zincir miktarları ve oranları değerlendirilmelidir. Çevresel kan yaymasında rulo formasyonu, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Miyelom hastalarında çevresel kan yaymasında plazma hücreleri çok nadir görülür ve eğer oran %20'den fazlaysa plazma hücreli lösemi söz konusudur. Serum protein elektroforezinde hastaların %80'inde M protein piki görülmektedir [41]. Serum hafif zincirlerinin normal

aralıkları 0,26 ve 1,65 arasındadır. Son dönem böbrek yetmezliği durumunda ise normal aralık 0,37 ve 3,1 olarak değerlendirilmelidir [1]. Kemik iliği biyopsisinde %10'dan fazla plazma hücresi bulunmalıdır ve sitogenetik özelliklerin belirlenmesi için akış sitometri ve FISH tekniği ile genetik özellikleri çalışılmalıdır.

2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

Revize edilen IMGW kriterlerinde iskelet sisteminin düşük doz tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) veya PET-BT ile incelenmesi önerilmiştir. Litik lezyon sayılması için 5 mm veya daha büyük lezyon olması gerekmektedir. Görüntüleme yöntemlerinden PET-BT litik lezyonlar için diğer yöntemlere göre 20-30 kat daha yüksek duyarlılığa sahiptir [65]. SLiM kriterlerinden olan tüm vücut MR ile tarama ise bir diğer seçenektir ve Hillengass ve ark. çalışmasında pelvik ve omurga MR mi yoksa tüm vücut MR mi gerekli konusunda tüm vücut MR yapılmazsa %10'luk bir hasta grubunun atlanabileceği gözlemlenmiştir [66]. Genellikle önce PET-BT çekilir ve litik kemik lezyonu görülmezse lokal alanları dışlamak için tüm vücut MR ile sağlanması yapılır.

2.7. Evreleme Yöntemleri

MM, ortalama hayatta kalma süresi 3-4 yıl olmasına rağmen 6 ay ile 10 yıl arasında değişken bir ortalamaya sahip heterojen bir hastalıktır ve genel sağkalım, tedaviye yanıt hasta grupları arasında çok değişkendir. Çoğu kanser türünde olduğu gibi miyelom hasta grubunda da risk belirleme evreleme sistemi ile yapılmaktadır. 1960-1970'li yıllarda hastalık riskini belirlemek amacıyla hemoglobin düzeyi, serum kalsiyum ve kreatinin değerleri, kemik lezyonları hasta gruplarında ayrı ayrı incelenerek bağımsız prognostik belirteçler belirlendi [67]. Bu verilerden yola çıkılarak ilk olarak yaygın şekilde kullanılan evreleme sistemi Durie-Salmon Evreleme Sistemi (DSS) oluşturuldu [68]. Bu evreleme sisteminde kullanılan parametreler ve evreler Tablo 4'te özetlenmiştir. DSS'de litik lezyonların sayısının belirtilmemesi, bunun gözlemcinin yorumuna bırakılması bu evreleme sisteminin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur.

Tablo 4. Durie-Salmon Evreleme Sistemi

Evre	Kriterler
I	Aşağıdakilerin tümü: <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobin değeri > 10.5 g/dL• Serum kalsiyum değeri normal veya ≤ 12 mg/dL• Normal kemik yapısı veya sadece soliter kemik plazmasitoma• Düşük M protein düzeyi < 5 g/dL (IgG için) veya < 3 g/dL (IgA için)• 24 saatlik idrarda < 4 g Bence-Jones Proteini
II	Evre I ve evre III kriterlerine uymayan durumlar
III	Aşağıdaki durumlardan bir veya daha fazlası: <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobin değeri < 8.5 g/dL• Serum IgG düzeyi > 7 g/dL• Serum IgA düzeyi > 5 g/dL• Serum kalsiyum değeri > 12 mg/dL• 24 saatlik idrarda >12 g Bence-Jones Proteini• Kemikte litik lezyonların bulunması

A : Serum kreatinin değeri < 2 mg/dL, **B** : Serum kreatinin değeri > 2 mg/dL

10750 kişilik bir hasta grubundan oluşan çalışmada β 2-mikroglobulin ve serum albümin düzeyleri kullanılarak genel sağkalımını tahmin etmek için yeni bir evreleme sistemi oluşturuldu ve ISS olarak isimlendirildi (Tablo 5) [67]. 2005 yılında tanımlanan bu evreleme sisteminde düşük serum albümini, tümör hücreleri tarafından salgılanan IL-6 miktarını yansıtmaktadır ve böylece yüksek tümör kitlesine sahip hastalar sınıflandırılmıştır [69]. Ortalama genel sağkalım (OS) evre 1 ISS'de 62 ay, evre 2 ISS'de 44 ay, evre 3 ISS'de 29 ay ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur [67].

Fazlar arası floresan in situ hibridizasyon (iFISH) ile saptanan kromozom anormallikleri, MM'nin biyolojisini ve doğasını tanımlamak adına önemlidir [70]. del(17p), t(4;14) veya t(14;16)'nin yokluğu standart risk hastalık olarak tanımlanır. Bu grubun OS'si 50,5 ay ortalamadır. Bu anormalliklerin saptandığı hastalar ise yüksek riskli hastalığa sahip kabul edilir ve OS 24,5 ay ortalamadır [8]. Tümör yükünü tahmin etmede kullanılan bir diğer belirteç ise serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyidir. Yüksek düzeylerinin agresif hastalıkla ve yüksek proliferasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [71]. Kromozom anormalliklerinin ve LDH'nin ayrı ayrı prognostik değerlerinin gösterilmesinin ardından bu bulguların ISS ile birleştirilmesiyle elde edilen yeni bir evreleme sistemi olan R-ISS oluşturuldu (Tablo 5). Güncel olarak en yaygın kullanılan evreleme sistemidir [69]. Giderek önemi artan bir prognostik

kromozom anormallik olan 1q amplifikasyonunu ve tp53 mutasyonunu içermese de basit ve kullanışlı bir sistemdir [72]. R-ISS evre 1'de OS'ye erişilemediği, R-ISS evre 2 OS 83 ay ve R-ISS evre 3 OS 43 ay olduğu bilinmektedir [1,76].

Tablo 5. ISS ve R-ISS kriterleri

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
I. Serum β_2 mikroglobulin düzeyi < 3.5 mg/L ve Serum Albümin düzeyi \geq 3.5 g/dL II. Evre I ve Evre III kriterlerinin karşılanmadığı durumlar III. Serum β_2 mikroglobulin düzeyi \geq 5.5 mg/L Ortanca genel sağkalım oranları: <ul style="list-style-type: none"> • Evre I: 62 ay • Evre II: 44 ay • Evre III: 29 ay 	I. ISS Evre I ve standart risk kromozomal anormallik ve normal LDH seviyesi II. Evre I ve Evre III kriterlerinin karşılanmadığı durumlar III. ISS Evre III'e ek olarak yüksek risk kromozomal anormallik ya da yüksek LDH seviyesi Standart risk: Yüksek risk sitogenetik anormalliklerin yokluğu Yüksek risk: del17p varlığı ve/veya t(4,14) varlığı ve/veya t(14,16) varlığı Ortanca genel sağkalım oranları: <ul style="list-style-type: none"> • Evre I: Erişilememiş • Evre II: 83 ay • Evre III: 43 ay

1q amplifikasyonun giderek artan önemi nedeniyle Avrupa Miyelom Ağı (EMN) HARMONY projesi ismiyle 10843 kişilik geniş bir hasta grubunu ele alarak prognostik belirteçleri detaylandırdı ve R-ISS revizyonu önerdi [73]. ISS'nin ikinci revizyonu (R2-ISS) ismini verdikleri bu evreleme sisteminde ISS, del(17p), t(4,14), 1q amplifikasyonu, LDH kullanılarak bunların OS ve hastalısız sağkalım süresine (PFS) olan etkileri puanlama sistemi haline getirildi [73]. Oluşturulan bu puanlama sistemi ve R2-ISS Tablo 6'a özetlenmiştir. Sağ kalımı daha iyi ayırt etmek amacıyla oluşturulan bu evreleme sistemiyle özellikle R-ISS evre 2 hastalarının geniş dağılımını ayırt etmede ve prognostik öngöründe daha iyi olduğu gösterilmiş oldu [73].

Tablo 6. İkinci Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R2-ISS)

Risk Sınıfı	Skor	Evre
ISS II	1	
ISS III	1.5	Evre I: Toplam skor 0
17p delesyon +	1	Evre II: Toplam skor 0.5-1
Yüksek LDH seviyesi	1	Evre III: Toplam skor 1.5-2.5
t(4,14) varlığı	1	Evre IV: Toplam skor 3-5
1q amplifikasyon varlığı	0.5	

2.8. Prognoz ve Risk Sınıflandırılması

MM hasta gruplarında son yıllardan gelişen yeni tedavi seçenekleri ve kök hücre naklinin artmasıyla genel sağkalım oranları artmaktadır. Tanı anındaki prognostik belirteçlerin ve risk sınıfının belirlenmesi tedavi yaklaşımında en önemli noktadır. Bir çok risk sınıflandırma sistemi oluşturulsa da evrelendirme sistemine rağmen bazı hasta gruplarında beklenenin tersine sonuçlar çıkması hala tek bir sınıflandırma sisteminin kullanılmamasına sebep olmuştur. Tanı anında kromozom anormalliklerine göre düşük riskli sınıflandırılrsa dahi erken nüks gözlenen bazı hasta grupları bu belirsizliğin en önemli sebebidir. ISS risk belirlemek için kullanılan en eski sistemdir [74]. İlerleyen yıllarda FISH ile tespit edilen kromozomal anormallikler yüksek ve düşük risk belirteçleri olarak sınıflandırılmıştır ve MM risk belirlenmesinde standart haline gelmiştir. Böylece güncel olarak daha çok kullandığımız risk belirleme ölçeği olan R-ISS oluşturulmuştur. R-ISS’de yüksek risk kromozomal anomali olarak sayılmasa da son yıllarda 1q+ amplifikasyonunun herhangi bir ek kopyasının daha kötü sonuçlar doğurduğu gözlemlenmiştir ve yüksek β_2 mikroglobulin düzeyleriyle yani ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [75, 76]. Mayo Klinik mSMART risk sınıflandırması bu anlamda ek ayrıntılara sahiptir ve yüksek riske sahip kromozom anomaliler R-ISS’ye göre genişletilmiştir (Tablo 7).

Genomik özellikler dışında klinik ve biyolojik özellikler de prognostik değere sahiptir. Tümör yükü risk belirlemede çok önemlidir ve bu evreleme sistemlerine dahil edilmiştir [74]. Kemik iliği plazma hücre oranı, plazma hücrelerinin proliferasyon indeksi, çevresel kandaki plazma hücre miktarı, ekstramedüller hastalık varlığı da prognozu öngörmede kullanılan bulgulardır (Tablo 8) [75].

Tablo 7. Multipl Miyelom için Mayo Klinik Risk Belirleme Sınıflaması (mSMART)

Risk	Yeni Tanı Hastalardaki Görülme Oranı
Standart Risk	
<ul style="list-style-type: none">• Trizomiler• t(11,14)• t(6,14)	%60
Yüksek Risk	
<ul style="list-style-type: none">• t(4,14)• t(14,16)• t(14,20)• del(17p)• 1q+ amplifikasyonu	%40
Double-Hit Miyelom: En az 2 adet yüksek risk faktörü	
Triple-Hit Miyelom: 3 veya daha fazla yüksek risk faktörü	

Tablo 8. Yeni tanı MM'de yüksek risk faktörleri [75]

	Yüksek risk	Olası yüksek risk
Güncel evreleme sistemleri	<ul style="list-style-type: none">• R-ISS Evre III• IMGW yüksek risk• mSMART yüksek risk	
Yüksek risk kromozomal anomali	<ul style="list-style-type: none">• t(14,16)• t(4,14)• IgL-MYC translokasyonu• 1q+ kazanımı (≥4 kopya)• 1p- kaybı• del(17p)	<ul style="list-style-type: none">• t(14,20)• t(8,14)• 1q+ kazanımı (3 kopya)• del13q
Klinik özellikler ve hastalık yükü	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek plazma hücre bölünme indeksi• Ekstramedüller miyelom• Fokal lezyonlar• Klinik kırılgenlik	

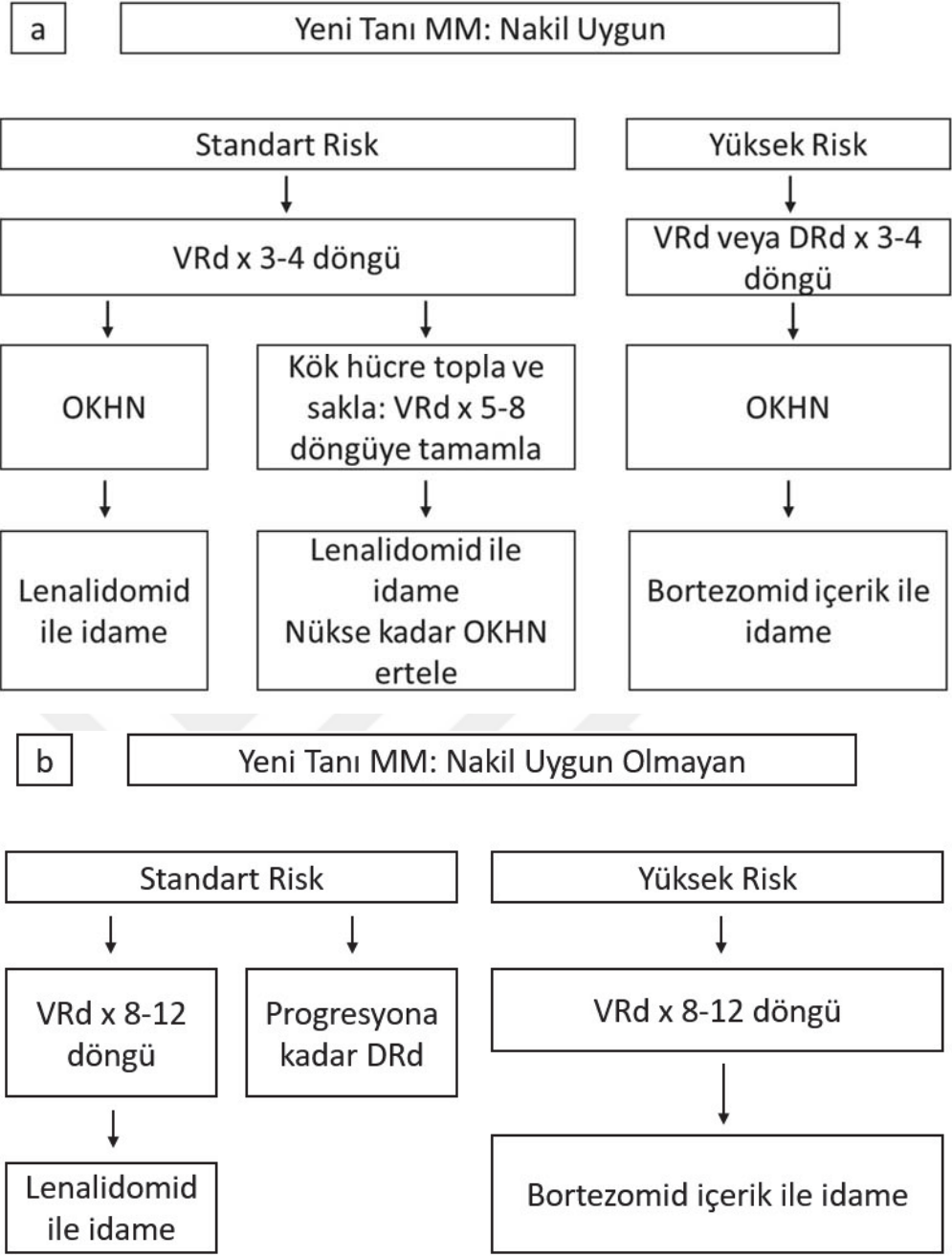
Hastayla ilgili faktörler ise yaş, kırılgenlik, eşlik eden hastalıklar ve performans durumudur [77]. Günlük yaşam aktivite skoru ≤ 4 olan hasta gruplarında ölüm oranının önemli ölçüde arttığı bir meta analizde gösterilmiştir [78]. Başlangıç tedavisine yanıt, minimal rezidüel hastalığın negatif saptanması ve uzun remisyon süresi ise en önemli prognostik belirteçlerdir [79]. Riske göre tedavi seçimlerinin belirlenmesi yüksek riskli hastalık gruplarının hayatta kalma oranı uygun tedavilerle standart risk gruba yaklaşabilir ve bu anlamda bu risklerin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir [80].

2.9. Tedavi

MM biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ve aydınlatılmasıyla birlikte yeni tedavi seçenekleri geliştirildi ve tedavide ilerlemeler sağlandı [81]. Tedavinin temelini oluşturan proteazom inhibitörleri, immunomodulatör ilaçlar ve monoklonal antikolar PFS'de uzamasını sağladı. Genel sağkalım 30 yıl önce 3,5 yıl ortalama iken şu an 10 yıldan fazla olduğu öngörülmektedir [82]. Bu uzun vadeli ve sürekli tedavi yaklaşımlarıyla ilişkilidir.

IMWG kriterlerine göre tedavi kararı verilen MM hastalarında öncelikle hastanın kök hücre nakline uygunluğu değerlendirilmelidir. MM tedavisinde yıllardır güncellemeler olmaktadır ancak değişmeyen tek seçenek yüksek doz melfalan tedavisi ile yapılan OKHN'dir. Proteazom inhibitörleri ve immunomodulatör ilaçlar ile yapılan indüksiyon tedavileri sonrası hasta uygunluğu varsa standart yaklaşım OKHN yapmaktır. OKHN'ye uygunluk durumunu belirlerken yaş, performans durumu, kardiyak, böbrek ve hastanın akciğer fonksiyonları bir bütün olarak değerlendirilerek karar verilir. Yeni tanı MM'de tedavi algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

MM'de tedavi seçenekleri melfalan ve siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar, proteazom inhibitörleri (bortezomid, karfilzomib, iksazomib), immunomodulatör ilaçlar (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) ve kortikosteroidlerdir. Monoklonal antikolardan CD38'i hedefleyen daratumumab ve isatuksimab son yıllarda önemi artan hedefe yönelik tedavilerdir. SLAMF7 antijenini hedefleyen elotuzumab, histon deasetilaz inhibitörü panobinostat ve ihracatin-1 (XPO1) inhibitörü selineksor diğer yeni tedavi seçeneklerindedir [83].



Şekil 1. Yeni tanı MM tanılı hastalarda nakile uygun (a) ve nakile uygun olmayan (b) hastalarda tedavi algoritması

2.9.1. Otolog Nakile Uygun Hastalarda İndüksiyon Tedavisi

OKHN'ye uygun kararı verilen hastaların başlangıç tedavisi 3-4 döngü indüksiyon tedavisi sonrası kök hücre nakli için hücre toplama şeklinde planlanır [83]. Toplama işlemi sonrasında risk durumuna göre standart riskliyse OKHN nükse kadar ertelenebilir.

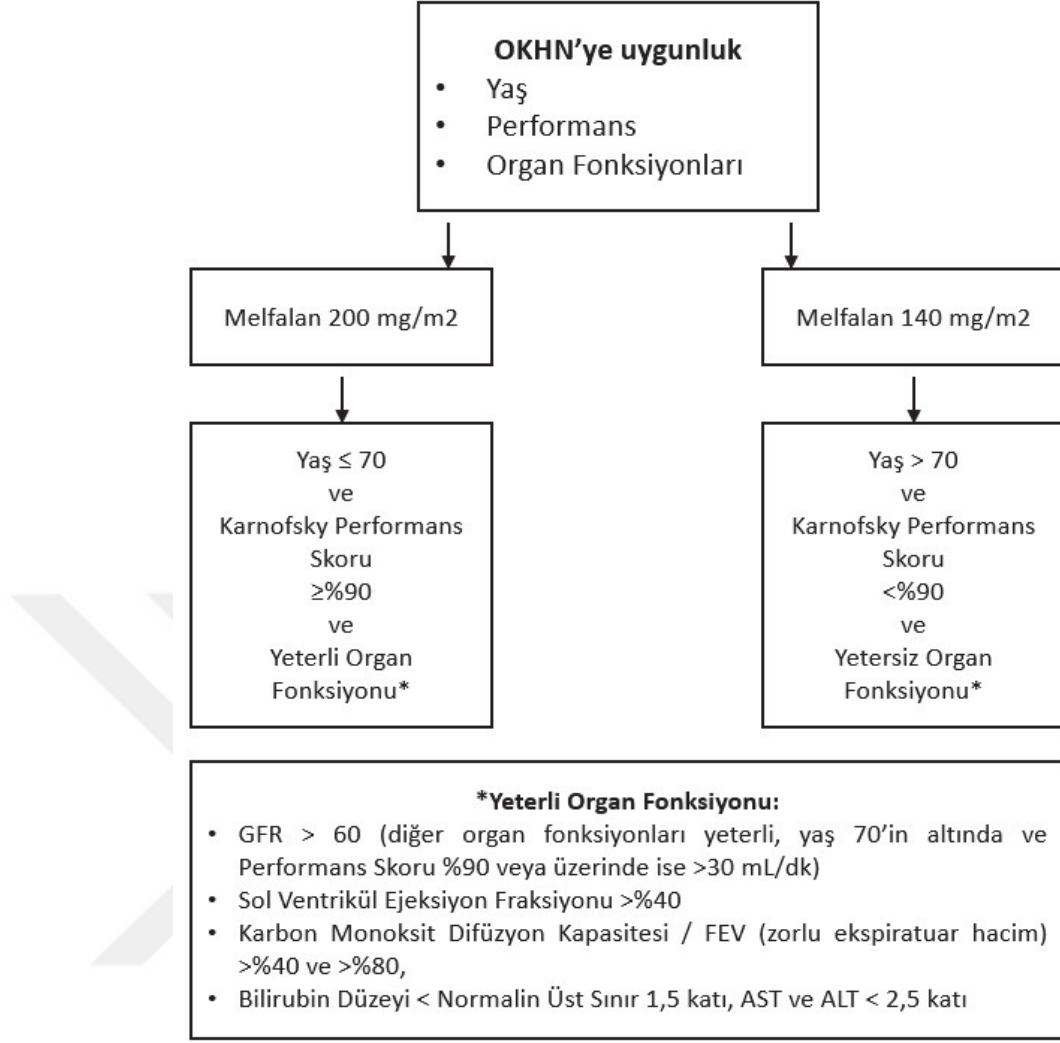
Başlangıç tedavisi yüksek tam yanıt oranları olan bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) tedavisidir. Alternatif tedavi seçeneği daratumumab, lenalidomid ve deksametazondur (DRd). Uzun vadeli sonuçları ve maliyeti göz önünde bulundurduğumuz zaman ilk seçenek VRd'dir [84]. İki veya daha fazla yüksek risk sitogenetik anormallik bulunan hasta gruplarında VRd rejiminin yanına daratumumab (dara-VRd) eklenmesi önerilmektedir [85]. Başlangıç tedavisi olarak karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon (KRd) yüksek organ toksisitesi ile ilişkili olduğu ve tedavi yanıtlarında VRd'ye kıyasla anlamlı fark bulunmadığı için önerilmemektedir [86]. Hafif zincir miyeloma bağlı akut böbrek hasarı ile tanı alan MM hastalarında başlangıç tedavisi olarak bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCd) önerilmektedir [87].

2.9.2. Otolog Nakile Uygun Olmayan Hastalarda İndüksiyon Tedavisi

OKHN uygun olmayan hastalarda başlangıçtaki tedavi seçenekleri VRd veya DRd'dir. Bortezomib ile kombinasyon tek başına lenalidomid ve deksametazon (Rd) tedavisine göre daha iyi sonuçlar vermiştir [88]. 8-12 döngü VRd tedavisi sonrası idame tedavi ile takip edilir. DRd rejiminde minimal rezidüel hastalığın negatif saptanma oranı daha yüksek olmasına rağmen temel dezavantajı daha uzun süreli tedavi gereksinimi ve maliyetinin fazla olmasıdır [84].

2.9.3. Otolog Kök Hücre Nakli

MM'de OKHN kür sağlayıcı bir tedavi değildir ancak OS'yi anlamlı bir şekilde uzattığı bilinmektedir [89, 90]. Standart hazırlık rejimi melfalandır. Melfalan doz belirlenme algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir. OKHN standart tedavi seçeneğidir ancak düşük riskli hastalıkta ilk nükse kadar ertelenebilir [91].



Şekil 2. OKHN öncesi melfalan doz belirleme algoritması

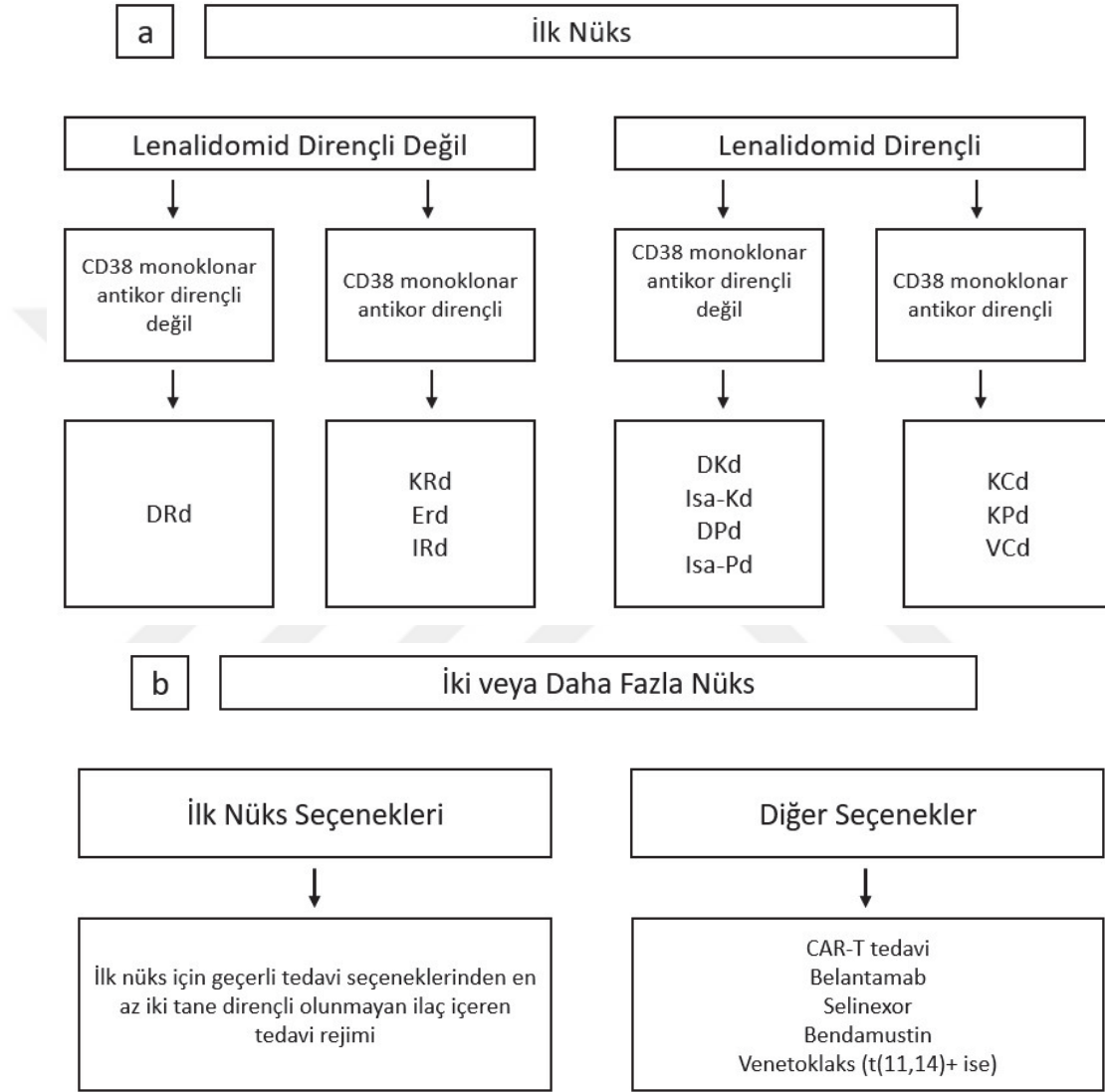
2.9.4. Allojenik kök hücre nakli

MM'de allojenik kök hücre nakli henüz araştırma aşamasındadır, yüksek riskli hastalarda ve <60 yaş altında denenmektedir. Yüksek mortalite ve yan etkiler nedeniyle deneyimli merkezlerde ve seçilmiş hastalarda yapılmaktadır.

2.9.5. Nüks Hastalık ve Tedavisi

Hastalıkta nüks sayısı arttıkça remisyon süresinin kısaldığı bilinmektedir [92]. Nüks eden hastada tedavi kararında bir çok faktöre bakılır. Önceden aldığı tedaviler, bu tedavilere olan yanıt, OKHN varlığı, hastanın yaşı ve performans durumu bu faktörlere örnektir. Medikal tedaviyi planlarken hastanın dirençli olmadığı ve en az iki

tane yeni ilaç içeren tedavi rejimleri tercih edilmelidir [93]. Önceden nakil olmayan veya nakil olmuş ve 36 aydan uzun süre remisyonda kalan hastalarda nüks sonrası medikal tedavi yanında OKHN de önerilmektedir [33]. Nüks eden hastada tedavi algoritması Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. İlk defa nüks eden (a) ve iki veya daha fazla nüks eden (b) hastalıkta tedavi algoritması

Kısaltmalar: DRd, daratumumab, lenalidomid, deksametazon; KRd, karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; ERd, elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; IRd, iksazomib, lenalidomid, deksametazon; DKd, daratumumab, karfilzomib, deksametazon; Isa-Kd, isatuksimab, karfilzomib, deksametazon; DPd, daratumumab, pomalidomid, deksametazon; Isa-Pd, isatuksimab, pomalidomid, deksametazon; KCd, karfilzomib, siklofosamid, deksametazon; KPd, karfilzomib, pomalidomid, deksametazon; VCd, bortezomib, siklofosamid, deksametazon.

2.9.6. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme

IMGW tarafından belirlenen ve standardize edilen tedavi yanıt kriterleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Multipl Miyelom tedavi yanıt kriterleri

Mükemmel Tam Yanıt	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; <ul style="list-style-type: none">• Hafif zincir oranının normal aralıkta ölçülmesi• Kemik iliğinde klonal plazma hücre yokluğunun gösterilmesi
Tam Yanıt (TY)	<ul style="list-style-type: none">• Serumda ve idrarda immunfiksasyon elektroforezinin negatif saptanması• Kemik iliğinde <%5’in altında plazma hücresi olması• Yumuşak doku plazmasitomunun tamamen yok olması
Çok İyi Kısmi Yanıt (ÇİKY)	<ul style="list-style-type: none">• Serum ve idrarda M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immunfiksasyon elektroforezinde olması veya• Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma olması ve idrar M proteinin <100 mg/gün olması
Kısmi Yanıt (KY)	<ul style="list-style-type: none">• Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve <200 mg/hün idrar M proteini olması veya• Tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincir arasındaki farkta %50 veya daha fazla olması veya• Kemik iliği plazma hücre oranının en az %30 ve üzerinde olması kaydıyla plazma hücre oranının %50 veya daha fazla azalması ve• Varsa plazmasitomda %50 veya daha fazla azalma olması
Minimal Yanıt (MY)	<ul style="list-style-type: none">• Serum M proteininde \geq%25-\leq%49 azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>$%50- $<$%90 azalma olması ve• Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomunda %50 veya daha fazla azalma olması
Durağan Hastalık (DH)	<ul style="list-style-type: none">• Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve ilerleyici hastalık kriterlerine uymayan hastalık
İlerleyici Hastalık (İH)	Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış olması; <ul style="list-style-type: none">• Serum M-komponenti veya• İdrar M-komponenti veya• Serbest hafif zincirleri arasındaki fark veya• Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış \geq%10) veya• Kemik lezyonlarının veya plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması veya eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Haziran 2022 arasında IMWG tanı kriterlerine göre MM tanısı alan ve verilerine erişilebilen 208 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Soliter plazmasitom, MGUS ve SMM tanılı hastalar, 2 yıldan daha az takip edilen ve tedavi sürecinde takipten çıkan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta bilgilerine İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP), hematoloji poliklinik arşiv dosyaları, servis yatış dosyaları ve Ölüm Bildirim Sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Laboratuvar belirteçleri olarak tanı anında saptanan hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit, kreatinin, albumin, kalsiyum, LDH, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), ferritin, vitamin B12, immunoglobulin G, A, M ve serum hafif serbest zincir düzeyleri ile oranları, β 2-mikroglobulin düzeyi, kemik iliği plazma hücre oranı, kemik iliğinin sitogenetik ve FISH analizleri incelendi. Görüntüleme yöntemi olarak PET-BT, BT veya MR kullanıldı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, MM alt tipi, ek hastalıkları, laboratuvar bulguları, serum hafif serbest zincir düzeyleri ile oranları, kemik iliği plazma hücre oranı, plazmasitom varlığı, tanı anındaki DSS, ISS ve R-ISS evreleri, CRAB ve SLiM kriterleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları ve bunların OS ve PFS üzerine olan etkileri incelendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

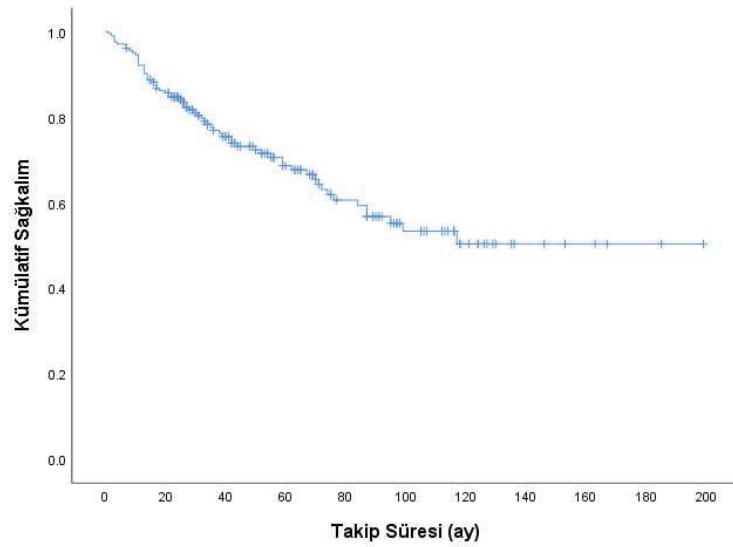
İstatistiksel analizde SPSS v.26 kullanılarak güven aralığı %95 düzeyinde tutularak ve analiz sonuçları $p < 0.05$ anlamlı kabul edilerek yorumlandı. Q-Q plot ve histogram grafikleri ile normalite değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, nitel değişkenler için sayı ve yüzde ile, nicel değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum, maksimum olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasında

kıyaslama Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. Yaşam süresi analizlerinde; medyan yaşam süresi ve yaşam eğrileri için Kaplan-Meier yöntemi, gruplar arası yaşam süresi karşılaştırmalarında Log-rank testi uygulandı. Cox curve analiz ile yaşam süresi üzerinde etkili olan bağımsız risk faktörleri incelendi.

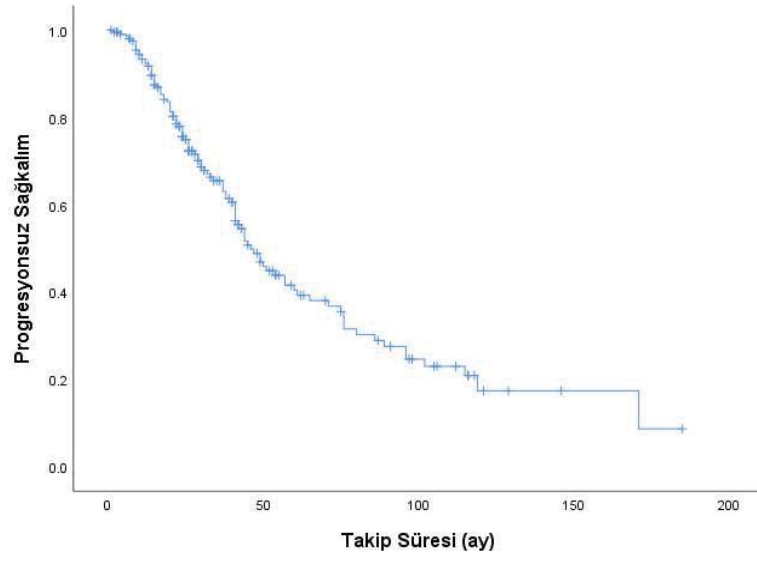


4. BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Haziran 2022 arasında IMWG tanı kriterlerine göre MM tanısı alan ve verilerine erişilebilen 208 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Toplam takip süresinin ortanca değeri 39.5 (aralık: 1-199) aydı. Progresyonsuz sağkalım süresinin ortanca değeri ise 47 aydı. Hastaların 102'si (%49.1) kadın, 106'sı (%50.9) erkekti. Tüm hastaların tanı anı ortanca yaşı 62'ydi (aralık: 30-88), kadın hastaların tanı anı ortanca yaşı 62 (aralık: 35-88), erkek hastaların tanı anı ortanca yaşı 61'di (aralık: 30-88). Takiplerde 67 (%32.2) hastada ölüm gerçekleşti. Erkek hastaların 38'i (%37.3), kadın hastaların 29'u (%32.2) takipler sırasında kaybedildi. Cinsiyetler arasında ölüm oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.217$). Tüm hastaların 5 yıllık toplam sağkalımı %67.6, kadın hastaların 5 yıllık sağkalımı %65.9, erkek hastaların 5 yıllık toplam sağkalımı %71.3 olarak saptandı. Hastaların OS ve PFS dağılımları Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

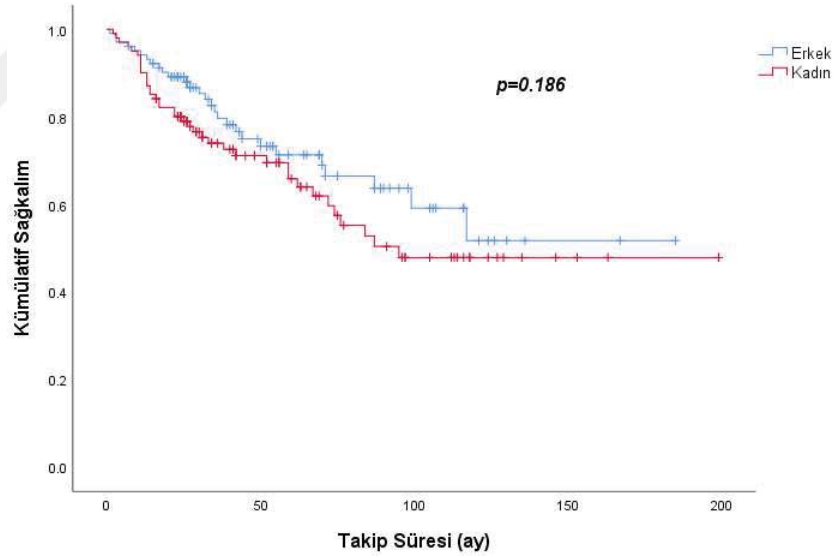


Şekil 4. Hastaların zamana bağlı genel sağkalım dağılımları

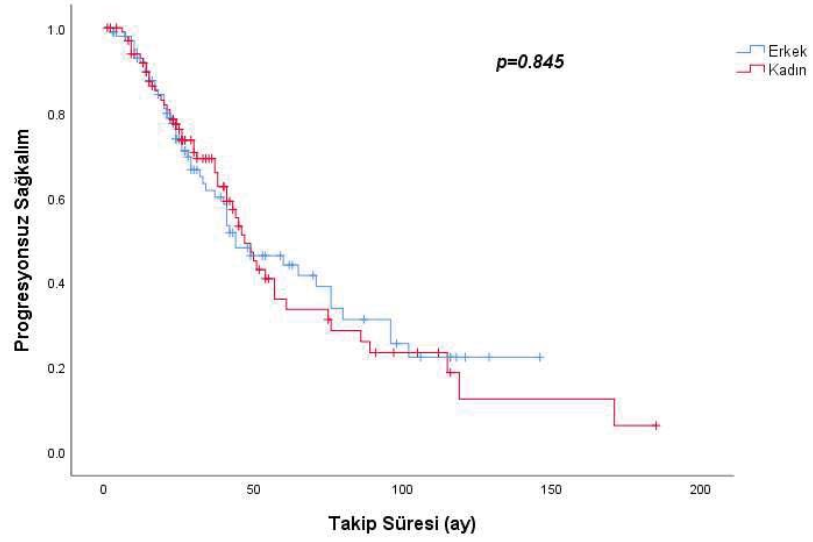


Şekil 5. Hastaların zamana bağlı hastaliksız sağkalım dağılımları

Erkek ve kadın hastaların OS ve PFS dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.186$, $p=0.845$), (Şekil 6, Şekil 7).

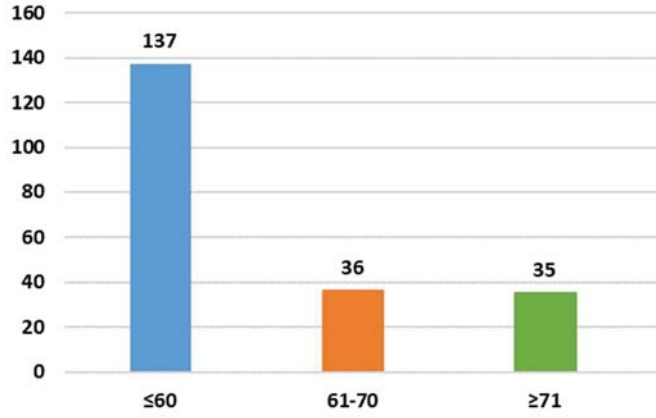


Şekil 6. Cinsiyete göre genel sağkalım dağılımları

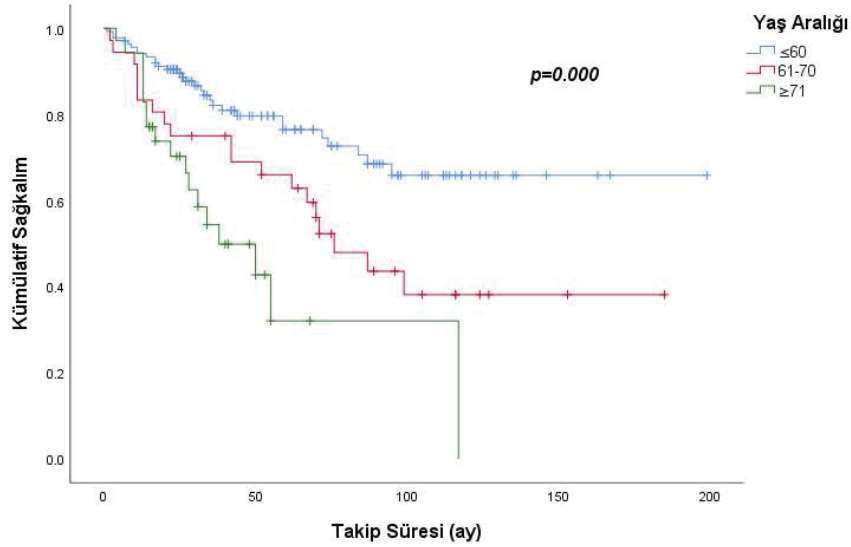


Şekil 7. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Hastalardan 137'si (%65.9) ≤ 60 yaş, 36'sı (%17.3) 61-70 yaş, 35'i (%16.8) ≥ 71 idi ve ortanca OS sırasıyla 128, 76 ve 38 aydı. Yaş dağılımı Şekil 8'de gösterildi ve artan yaş dağılımına göre azalan OS ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0.000$), (Şekil 9).

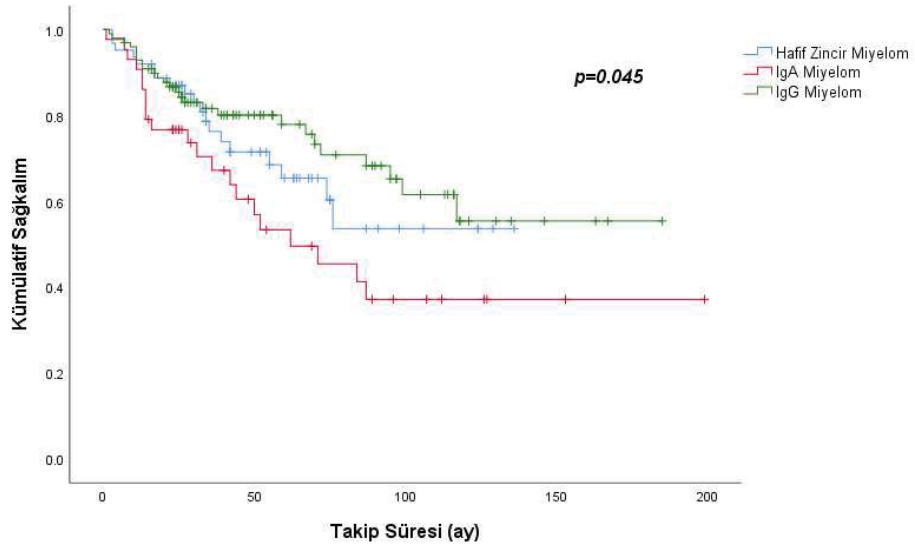


Şekil 8. Hastaların yaş dağılımı

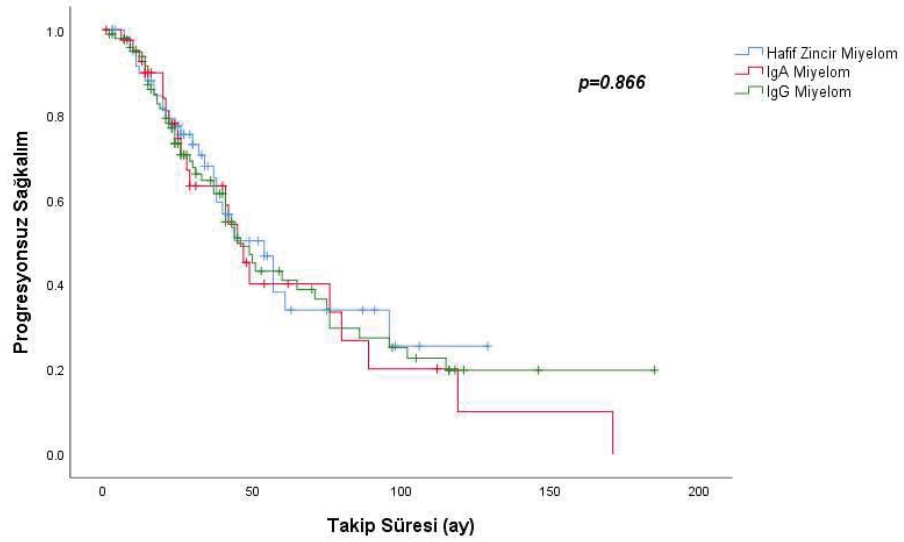


Şekil 9. Hastaların yaş dağılımına göre genel sağkalım dağılımları

MM alt tipleri incelendiğinde sıklık sırasına göre 208 hastanın 71'i IgG kappa, 36'sı kappa hafif zincir, 28'i IgG lambda, 26'sı lambda hafif zincir, 24'ü IgA kappa, 19'u IgA lambda, 2'si IgD kappa, 1'i IgD lambda, 1'i IgM lambda olarak bulundu. IgD ve IgM miyelom tanılı hastalar sayı yetersizliği nedeniyle alt tiplere göre OS ve PFS hesaplamalarına dahil edilmedi. MM alt tiplerine göre OS incelendiğinde IgG, hafif zincir için ortalama OS'ye erişilemezken IgA miyelom için ortalama OS değeri 30 ay idi ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunarak IgA miyelomun OS üzerine olumsuz etkisi gösterilmiş oldu ($p=0.045$), (Şekil 10). Hafif zincir miyelomların ortalama PFS'si 54, IgG miyelomların ortalama PFS'si 46 ve IgA miyelomların ortalama PFS'si 45 ay olarak bulundu. MM alt tiplerinin PFS üzerine etkisinin istatistiksel anlam taşımadığı görüldü ($p=0.866$), (Şekil 11).

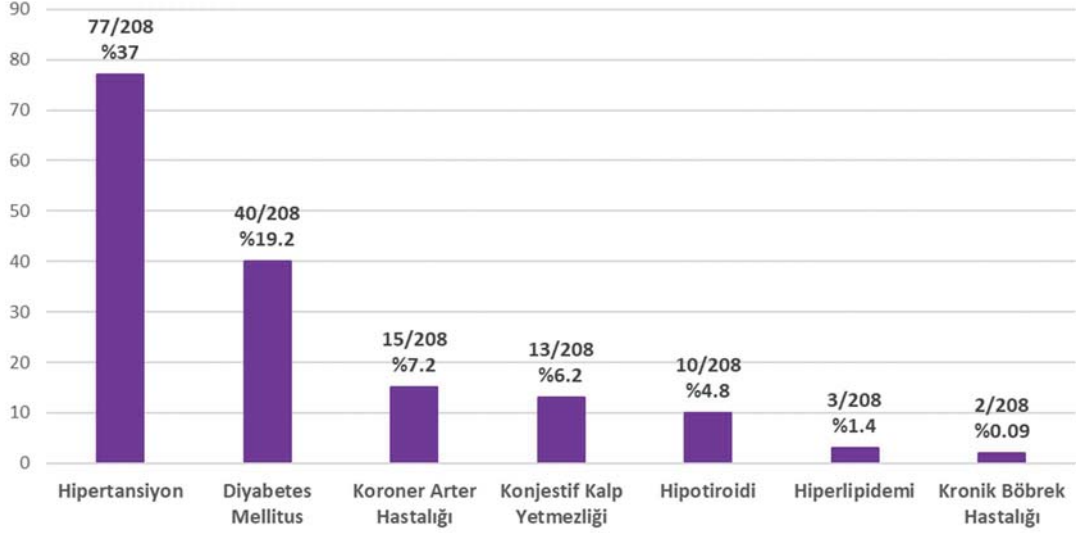


Şekil 10. MM alt tiplerine göre genel sağkalım dağılımları



Şekil 11. MM alt tiplerinin progresyonsuz sağkalım dağılımları

Hastalar eşlik eden ek hastalıkları açısından değerlendirildi. Esansiyel hipertansiyon 77 hastada (%37) saptandı ve en sık görülen ek hastalık olarak tespit edildi. Diyabetes mellitus 40 hastada (%19.2) görülürken, 15 hastada (%7.2) koroner arter hastalığı, 13 hastada (%6.2) konjestif kalp yetmezliği, 10 hastada (%4.8) hipotiroidi, 3 hastada (%1.4) hiperlipidemi, 2 hastada (%0.09) kronik böbrek hastalığı saptandı (Şekil 12).



Şekil 12. Eşlik eden hastalıkların dağılımı

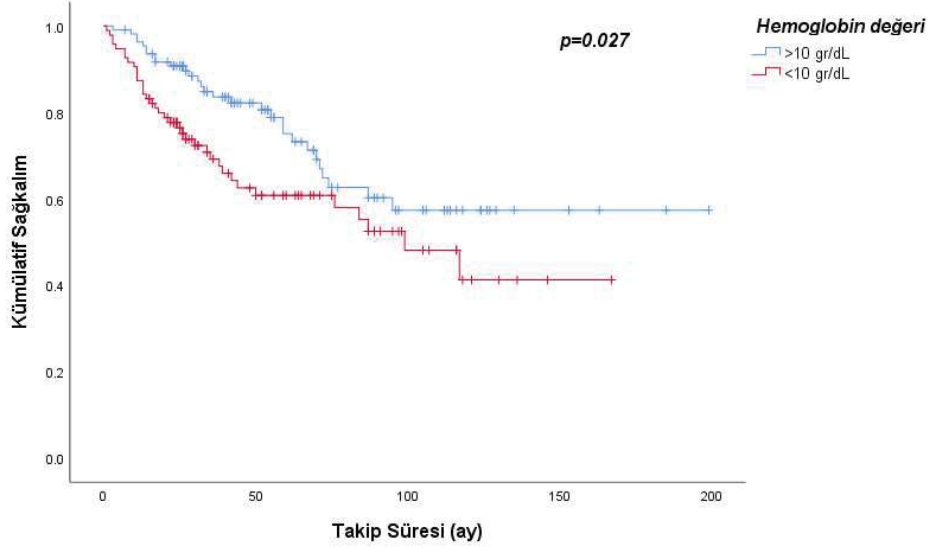
Tanı anı laboratuvar bulgularında hastaların ortanca hemogloblin değeri 10.5 gr/dL, ortanca lökosit değeri $6.3 \cdot 10^3/uL$, ortanca ESH değeri 79.5 mm/saat, ortanca CRP değeri 5 mg/dL, ortanca albumin değeri 3.98 g/dL, ortanca $\beta 2$ -Mikroglobulin 4155 $\mu g/mL$, ortanca LDH değeri 180 U/L, ortanca kreatinin değeri 0.9 mg/dL olarak saptandı ve hastaların başlangıç laboratuvar bulguları Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları

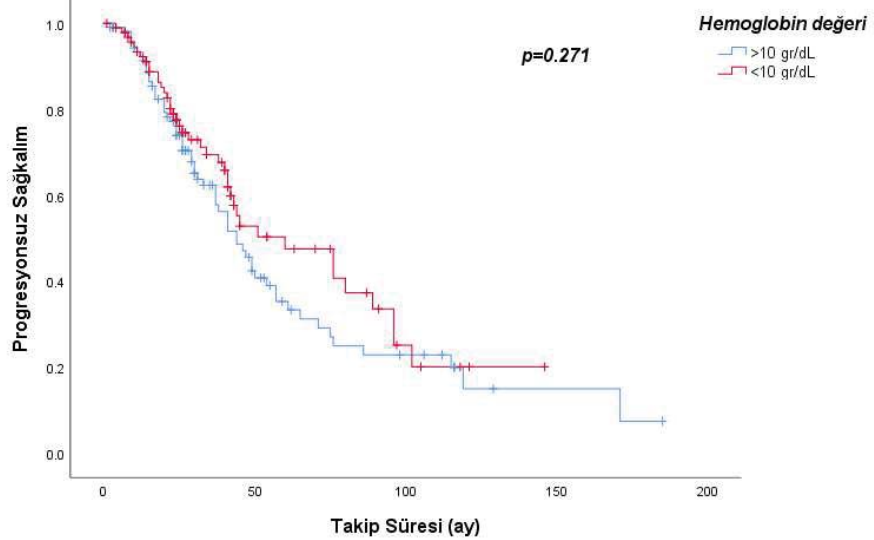
	Ortanca Değeri	Aralık	Ortalama Değeri (Standart Sapma)	%95 Güven Aralığı
Hemoglobin (g/dL)	10.5	5.7-16.5	10.7±2.25	10.38-11.02
MCV (fL)	88.4	68-106.4	88.43±6.29	87.58-89.32
Lökosit (10³/uL)	6,3	1500-19800	6863.37±2650.8	6512.69-7212.99
Nötrofil (10³/uL)	4,7	500-14400	4229.63±2294.5	3924.13-4539.12
Lenfosit (10³/uL)	1,8	100-4400	1884.09±867.5	1773.29-2001.82
Monosit (10³/uL)	0.55	100-1700	551.92±285.2	514.09-591.49
Trombosit (10³)	237,5	280-604	254.5±100.9	241.2-268.9
ESH (mm/saat)	79.5	2-148	80.58±38.4	74.86-85.91
CRP (mg/dL)	5	0.17-188	12.89±24.6	9.67-16.64
Total protein (g/dL)	8.2	4.8-14	8.43±1.8	8.19-8.70
Albumin (g/dL)	3.98	2.19-5.12	3.87±0.65	3.78-3.97
β2-Mikroglobulin (µg/mL)	4155	1180-51410	6311.03±6238.65	5588.99-7216.72
LDH (U/L)	180	84-1133	204.97±99.98	193.13-218.67
Kreatinin (mg/dL)	0.9	0.25-11.3	1.52±1.70	1.3-1.78
Kalsiyum (mg/dL)	9.4	5.2-15.5	9.72±1.35	9.56-9.91
Ferritin (ng/mL)	210	8-4836	440.09±622.39	347.5-532.68
B12 (pg/mL)	350	85-2000	496.39±421.44	433.15-559.64

IMWG'nin CRAB ve SLiM için sınır değerleri dikkate alındı ve hemoglobin değerinin <10 g/dL olması anemi olarak kabul edildi. Buna göre hastaların 98'inde (%47.1) anemi saptandı. Erkek hastaların 39'unda (%36.8), kadın hastaların 59'unda (%57.8) tanı anında anemi mevcuttu. Tüm hastaların ortanca hemoglobin değeri 10.5 g/dL olarak bulundu. Kadın hastaların ortanca hemoglobin değeri 9.75 g/dL, erkek hastaların ise 11.35 g/dL idi. Anemisi olan hastaların ortanca OS'si 99 ay, ortanca

PFS'si 60 ay olarak bulundu. Anemisi olmayan hastaların ortanca OS ve PFS değerleri hastaların ortanca OS ve PFS'si %50'nin altına düşmediği için hesaplanamadı. Anemisi olan hastaların OS değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.027$), (Şekil 13), buna karşılık PFS üzerine aneminin etkisi gösterilemedi ($p=0.271$), (Şekil 14).



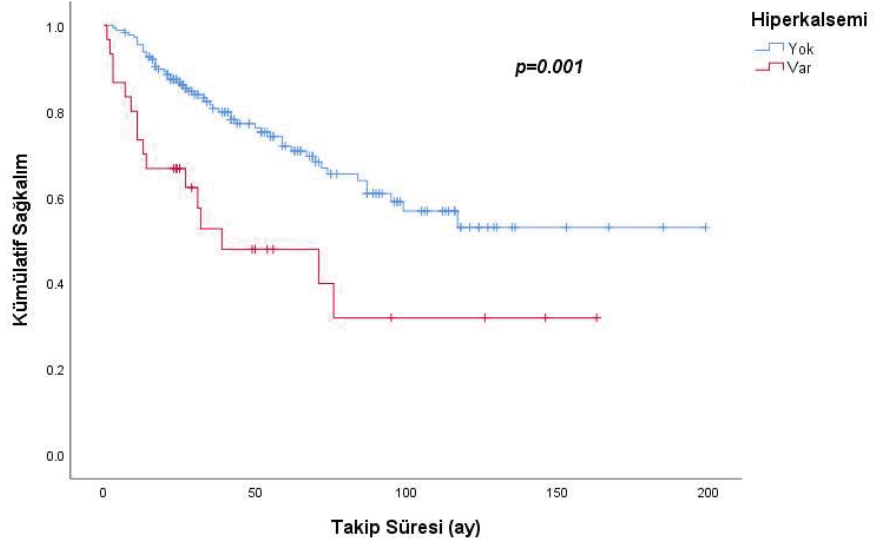
Şekil 13. Hemoglobin değerine göre hastaların genel sağkalım dağılımları



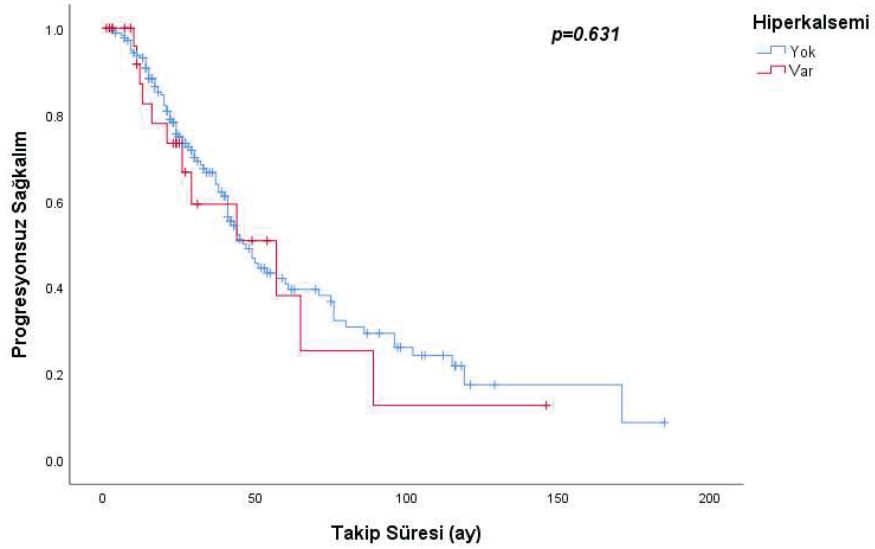
Şekil 14. Hemoglobin değerine göre hastaların progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tanı anında kalsiyum değeri >11 mg/dL olan 30 hasta (%14.4), kalsiyum değeri <11 mg/dl olan 178 hasta (%85.5) tespit edildi. Hiperkalsemisi olan hastaların ortanca OS değeri 39 ay saptanırken hiperkalsemisi olmayan hastaların kümülatif sağkalımı

%50'nin altına ulaşmadığı için ortalama OS'si hesaplanamadı. Hiperkalsemi saptanan hastaların ortalama PFS 57 ay, hiperkalsemi olmayan hastaların ortalama PFS 47 ay olarak saptandı. Hiperkalseminin etkisi OS üzerine istatistiksel anlamda etkili bulunurken ($p=0.001$), (Şekil 15); PFS üzerine istatistiksel anlamda etkisi gösterilemedi ($p=0.631$), (Şekil 16).



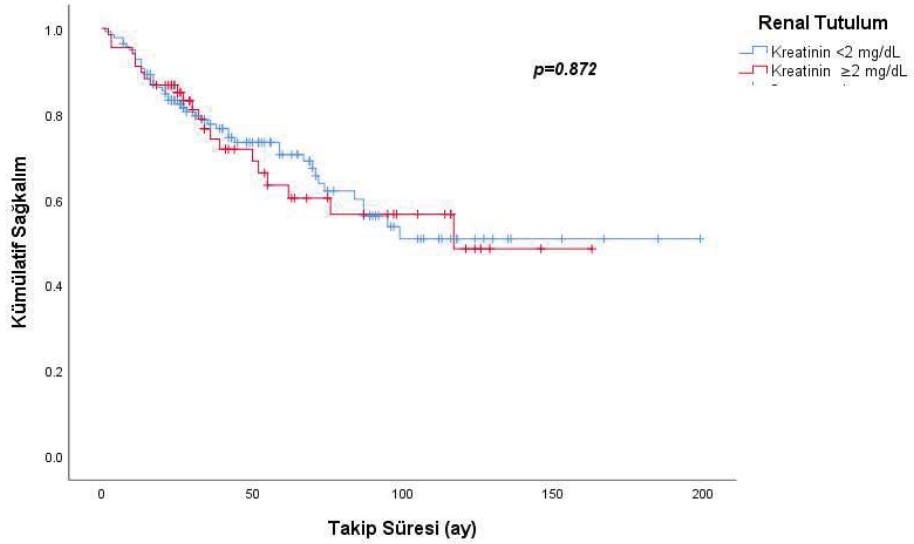
Şekil 15. Kalsiyum değerine göre kümülatif sağkalım dağılımları



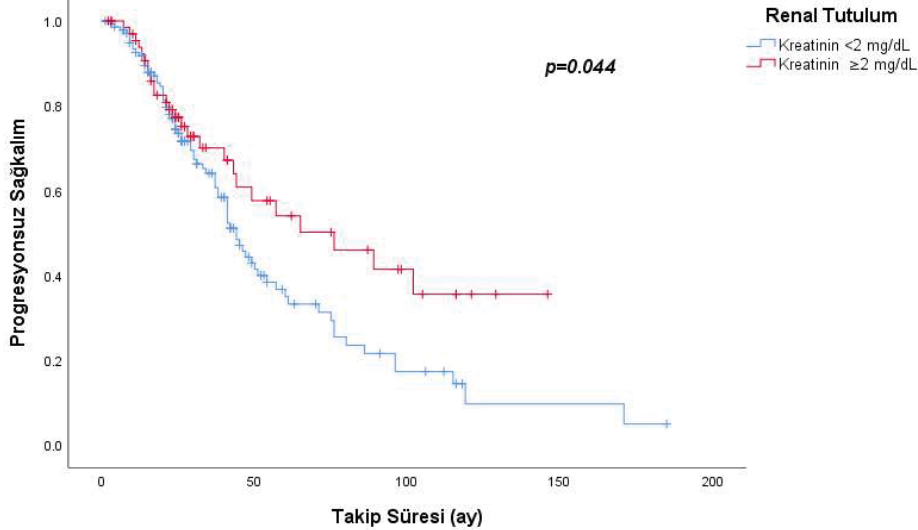
Şekil 16. Kalsiyum değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tanı anında kreatinin değeri 2 mg/dL'den büyük olan 68 hasta (%32.6), 2 mg/dL'den küçük olan 140 hasta (%67.3) tespit edildi. Kreatinin değeri >2mg/dL olan hastaların ortalama OS değeri 117 ay saptanırken <2mg/dL olan hastaların ortalama OS

değerine erişilemedi ve bu durum istatistiksel anlamda anlamlı saptanmadı ($p=0.872$), (Şekil 17). Kreatinin değeri <2 mg/dL olan hastaların ortanca PFS 76 ay, >2 mg/dL olan hastaların ortanca PFS değeri 46 ay saptandı ve progresyonsuz sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.044$), (Şekil 18).



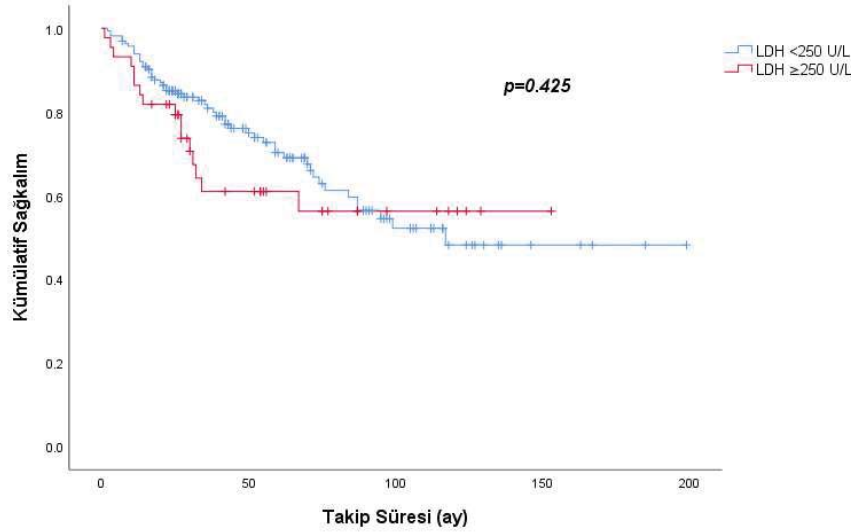
Şekil 17. Kreatinin değerine göre genel sağkalım dağılımları



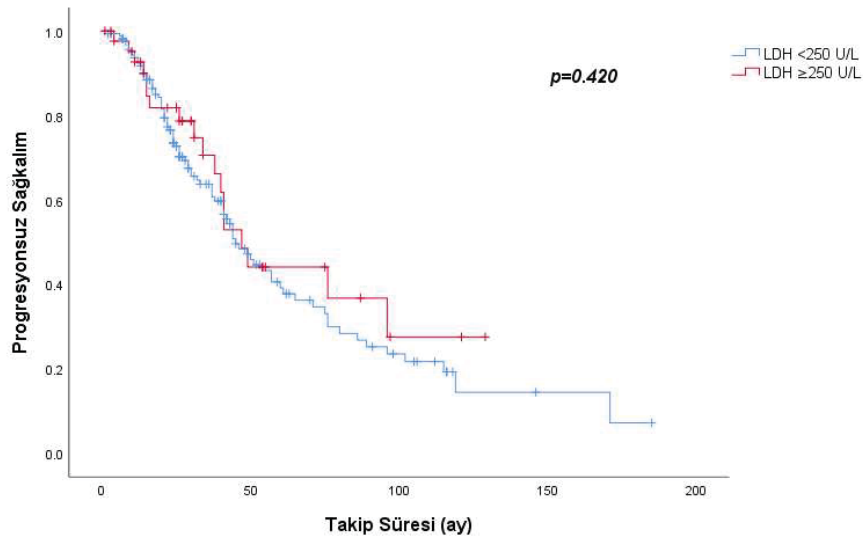
Şekil 18. Kreatinin değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tanı anında LDH değeri üst sınırın altında olan 164 hasta (%78.8), üst sınırın üzerinde olan LDH 44 hasta (%21.2) saptandı. LDH değeri düşük olan hastaların ortanca OS değeri 117 ay, büyük olan hastaların ortanca OS değeri 32 ay olarak saptandı. LDH değerine göre OS üzerine etkisi istatistiksel anlamlı bulunmadı

($p=0.425$), (Şekil 19). LDH değeri düşük olan hastaların ortanca PFS 46 ay, yüksek olan hastaların ortanca PFS 47 ay saptandı ve istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.420$), (Şekil 20).



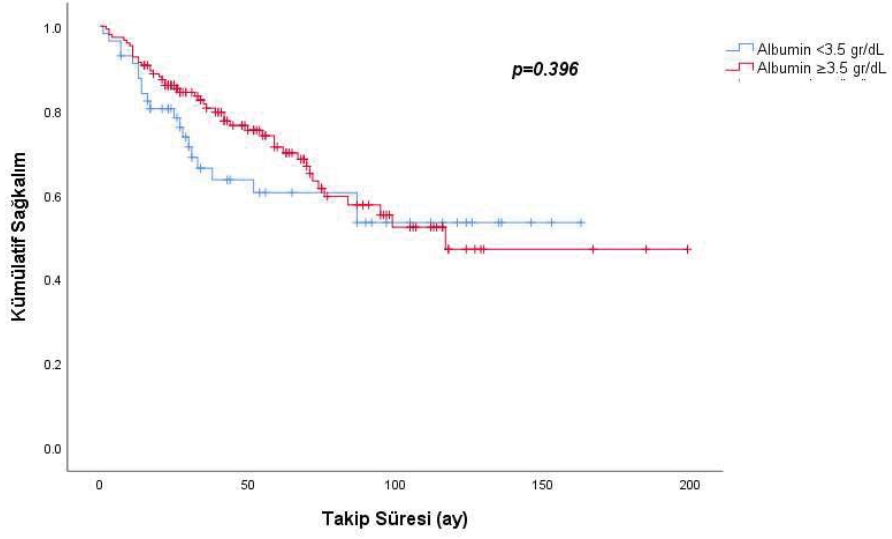
Şekil 19. LDH değerine göre genel sağkalım dağılımları



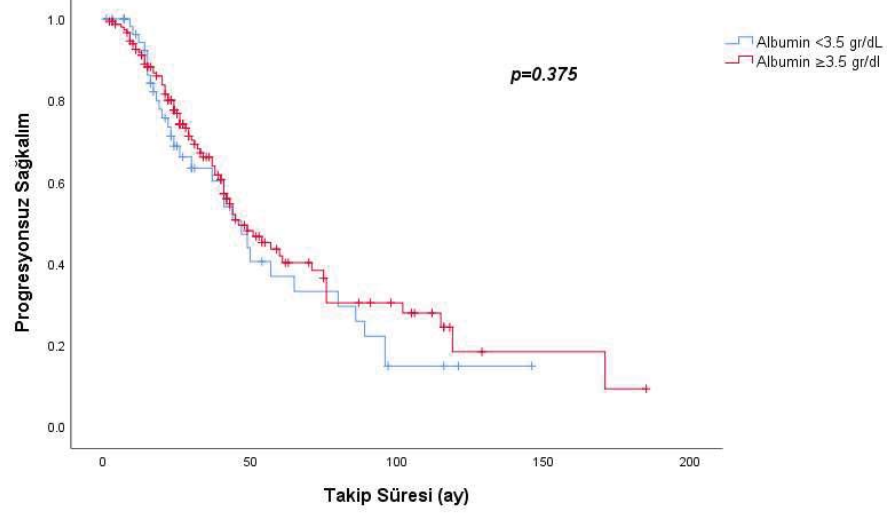
Şekil 20. LDH değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

MM'de prognostik evrelemenin temel taşlarından biri olan albumin için <3.5 g/dL olan 57 hasta (%27.4), albumin >3.5 g/dL olan 151 hasta (%72.6) saptandı. Albumin değeri >3.5 g/dL olan hastaların ortanca OS değeri 117 ay olarak saptanırken <3.5 g/dL olan hastaların ortanca OS değerine erişilemedi ve albumin değerine göre OS istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.396$), (Şekil 21). Albumin <3.5 g/dL olan

hastaların ortanca PFS'si 46 ay, yüksek olan hastaların ortanca PFS 47 ay saptandı ve bu durum istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.375$), (Şekil 22).



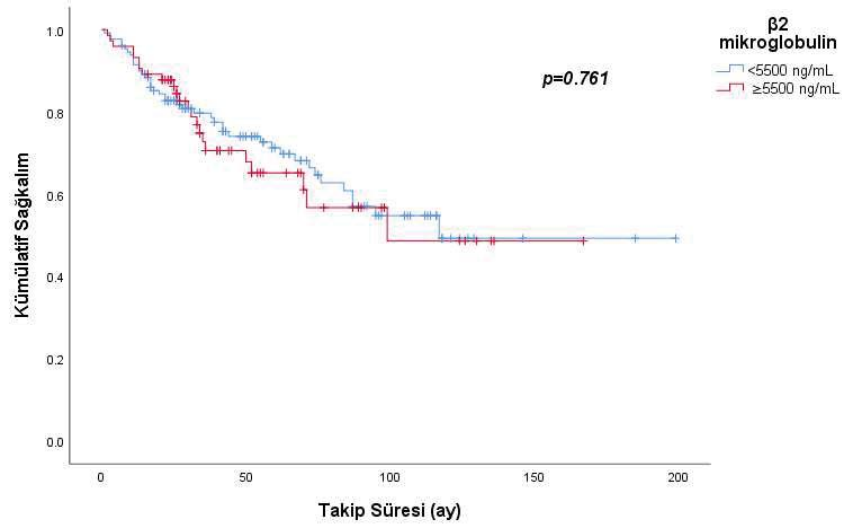
Şekil 21. Albumin değerine göre genel sağkalım dağılımları



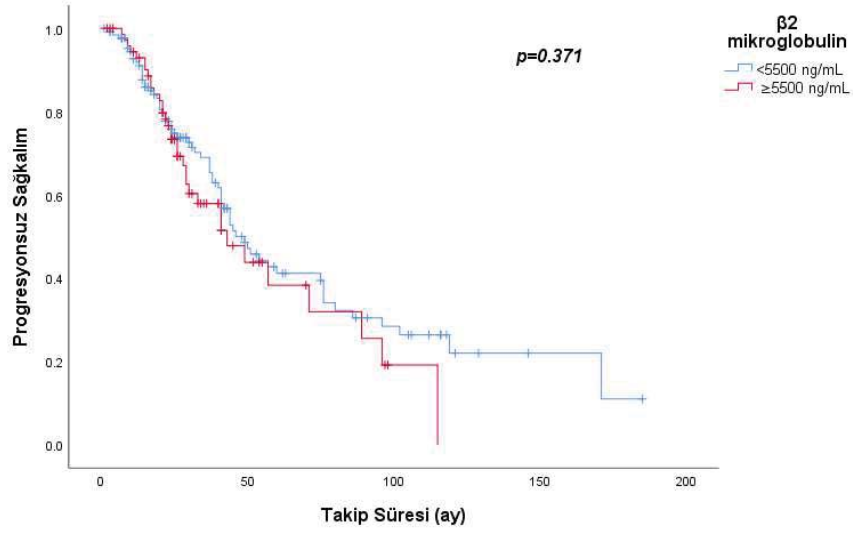
Şekil 22. Albumin değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

ISS'nin bir diğer parametresi olan β 2-mikroglobulin için <5500 ng/mL olan 130 hasta (%62.5), β 2-mikroglobulin ≥ 5500 ng/mL olan 78 hasta (%37.5) saptandı. β 2-mikroglobulin değeri <5500 ng/mL olan hastaların ortanca OS değeri 117 ay, ≥ 5500 ng/mL olan hastaların ortanca OS değeri 99 ay olarak saptandı. β 2-mikroglobulin değerine göre OS istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.761$), (Şekil 23). β 2-mikroglobulin değeri <5500 ng/mL g/dL olan hastaların ortanca PFS değeri 49 ay,

≥5500 ng/mL olan hastaların ortanca PFS değeri 43 ay saptandı ve bu durum istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.371$), (Şekil 24).

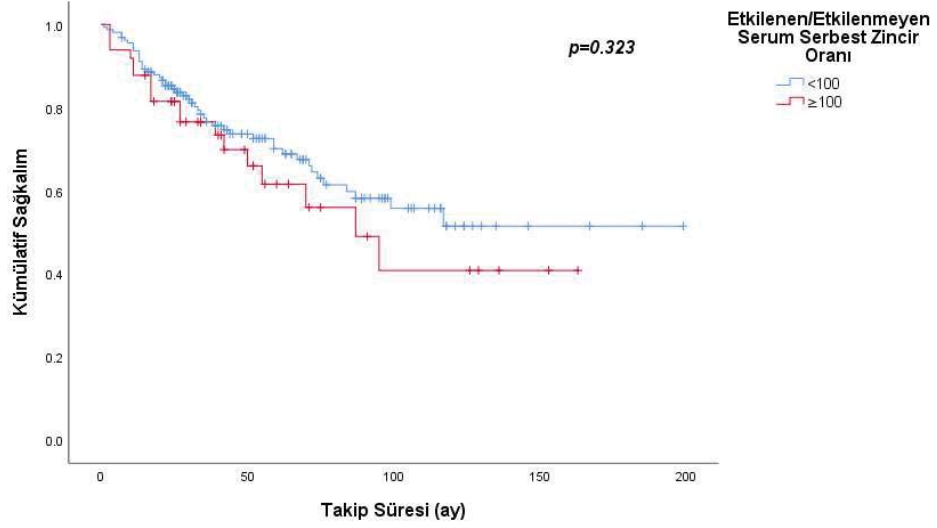


Şekil 23. $\beta 2$ -mikroglobulin değerine göre genel sağkalım dağılımları

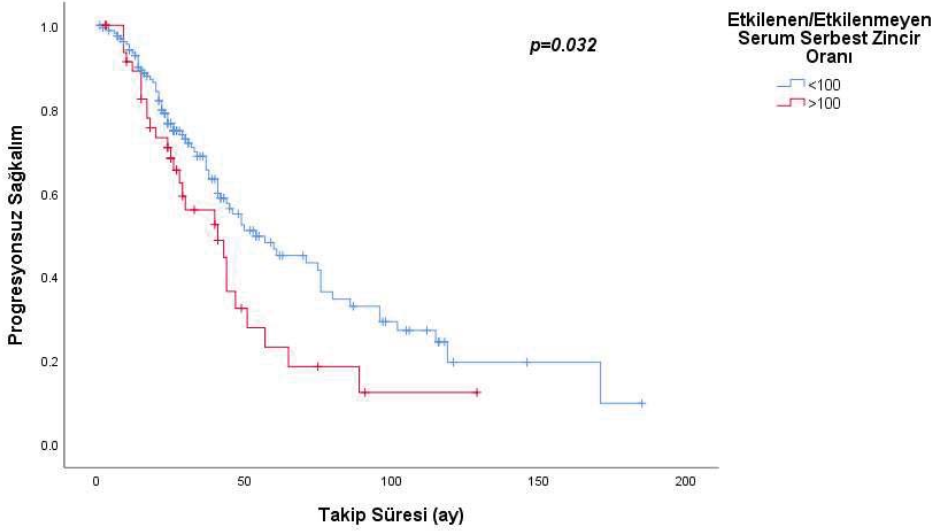


Şekil 24. $\beta 2$ -mikroglobulin değerine göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tanı anında etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı <100 olan 158 hasta (%75.9), >100 olan 49 hasta (%24.1) saptandı. Oran >100 olan hastaların ortanca OS değeri 87 ay saptandı ve istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.323$), (Şekil 25). Oranı <100 olan hastaların ortanca PFS değeri 54 ay, >100 olan hastaların ortanca PFS değeri 41 ay saptandı ve bu durum istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.032$), (Şekil 26).

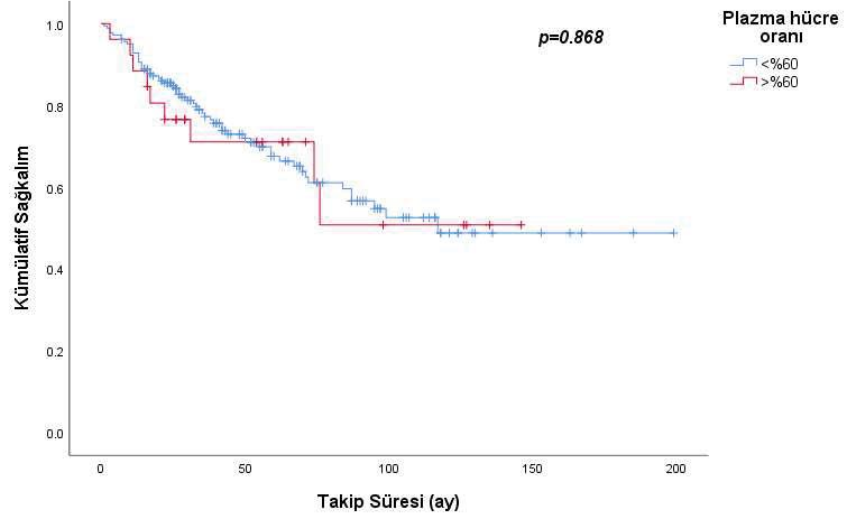


Şekil 25. Hafif zincir oranlarına göre genel sağkalım dağılımları

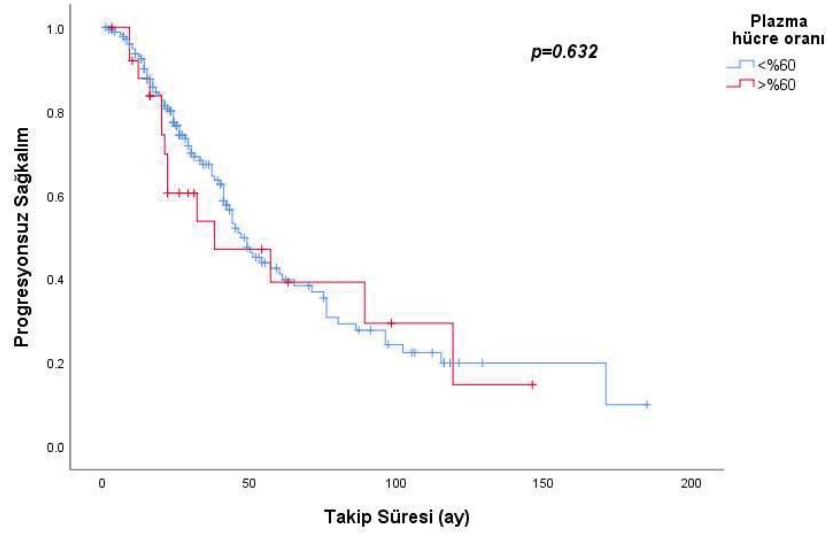


Şekil 26. Hafif zincir oranlarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tanı anında kemik iliği plazma hücre oranı <%60 olan 181 hasta (%87), >%60 olan 27 hasta (%13) saptandı. Kemik iliği plazma hücre oranı <%60 olan hastaların ortanca OS değeri 117 ay saptandı ve >%60 olan hastalarla kıyaslandığında OS açısından istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.868$), (Şekil 27). Kemik iliği plazma hücre oranı <%60 olan hastaların ortanca PFS 47 ay, >%60 olan hastaların ortanca PFS 38 ay saptandı. Kemik iliği plazma hücre oranı >%60 olması PFS süresini düşürse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.632$), (Şekil 28).

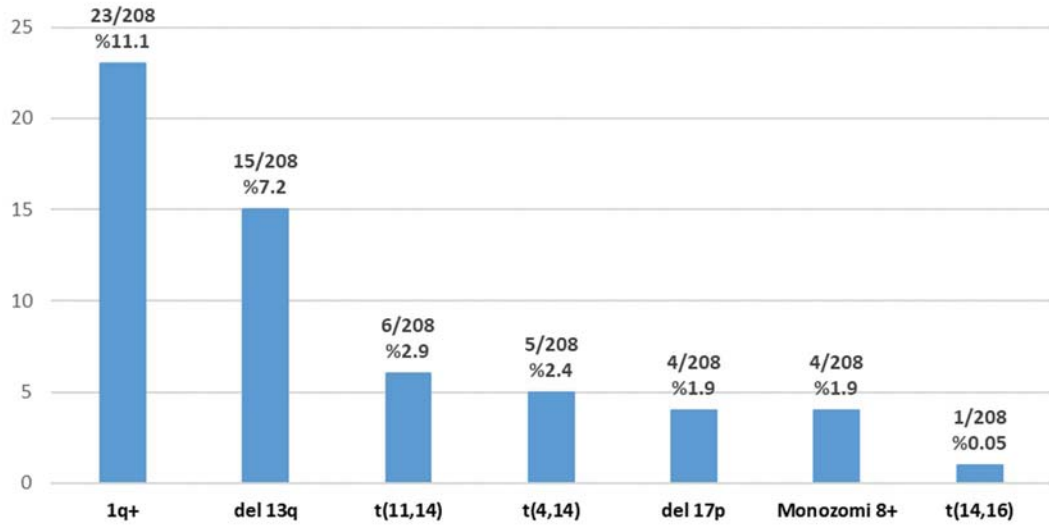


Şekil 27. Kemik iliği plazma hücre oranına göre genel sağkalım dağılımları



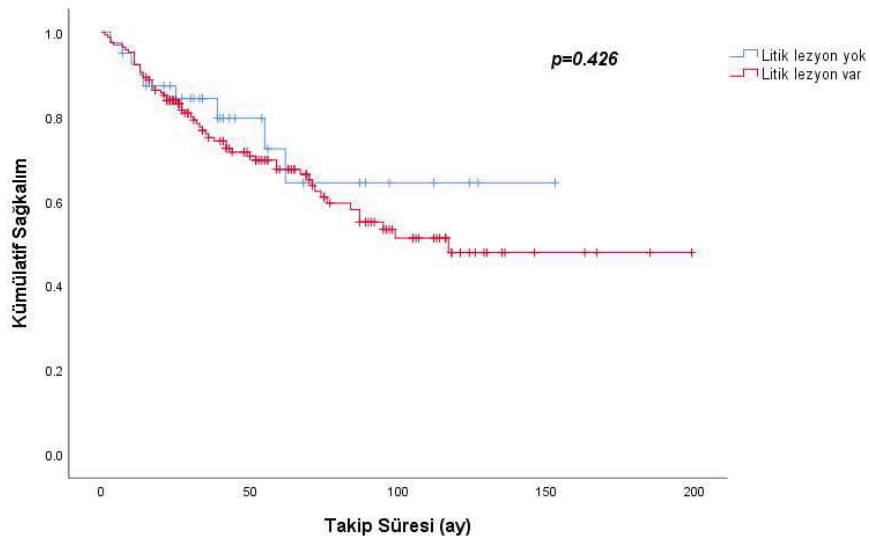
Şekil 28. Kemik iliği plazma hücre oranına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tanı anındaki FISH ve kovansiyonel sitogenetik sonuçları incelendi (Şekil 29). FISH veya sitogenetik sonuçlarına 208 hastanın hepsinde ulaşıldı. 1q amplifikasyonu 23 hastada (%11.1), 15 hastada (%7.2) 13q delesyonu, 6 hastada (%2.9) t(11,14), 5 hastada (%2.4) t(4,14), 4 hastada (%1.9) delesyon 17p, 4 hastada (%1.9) monozomi 8, 1 hastada (%0.5) t(14,16) saptandı. Bu sonuçlara göre 31 hastanın (%14.9) kötü prognostik öneme sahip sitogenetik bozuklukları olduğu görüldü.

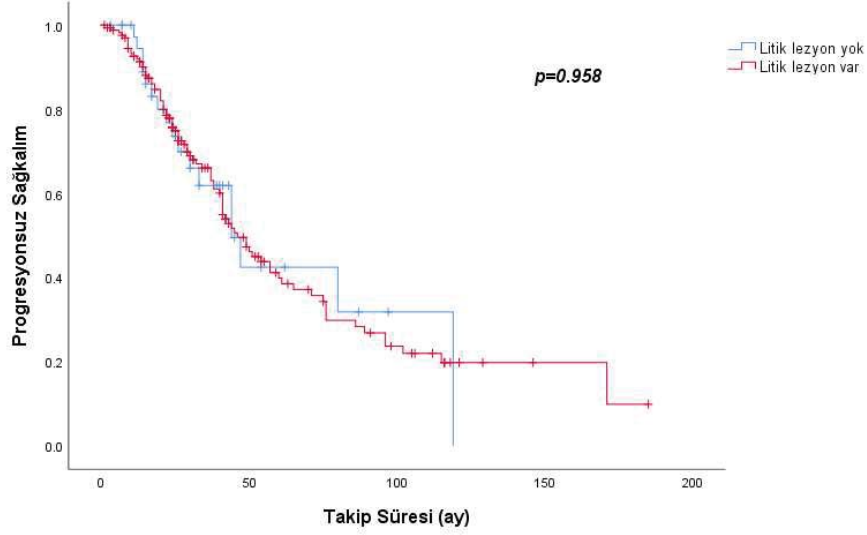


Şekil 29. Sitogenetik ve FISH anormalliklerin dağılımı

Tanı anında litik kemik lezyonu olan 169 hasta (%81.2), litik kemik lezyonu olmayan 39 hasta (%18.8) saptandı. Litik kemik lezyonu olan hastaların ortanca OS değeri 115 ay saptandı ve olmayan hastalarla kıyaslandığında OS açısından istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.426$), (Şekil 30). Litik kemik lezyonu olan hastaların ortanca PFS 46 ay, litik kemik lezyonu olmayan hastaların ortanca PFS 47 ay saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.958$), (Şekil 31).

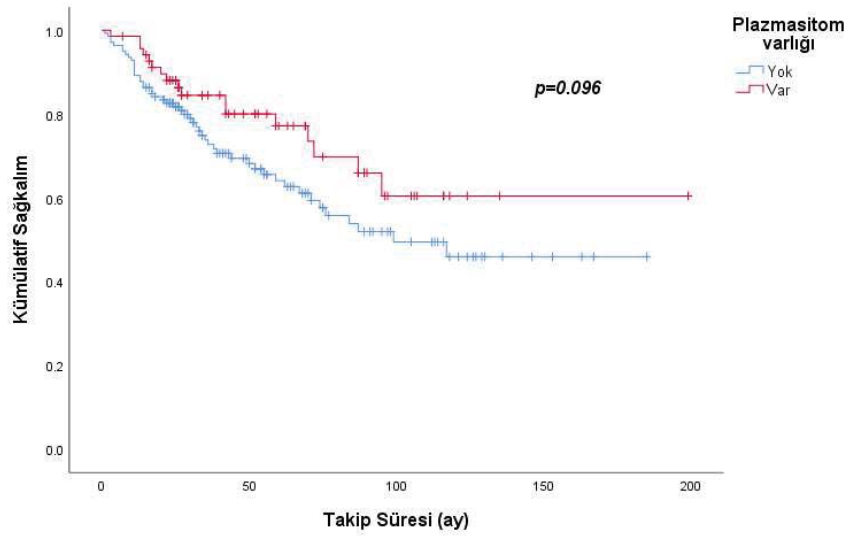


Şekil 30. Litik kemik lezyonu varlığına göre genel sağkalım dağılımları

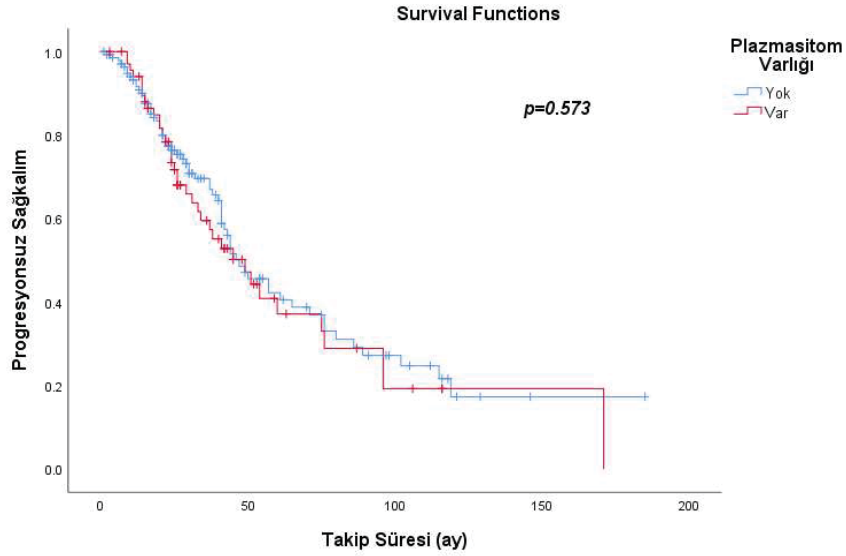


Şekil 31. Litik kemik lezyonu varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Plazmasitom eşlik eden 69 hasta (%33.1) tespit edildi. 56 hastada (%26.2) paraossöz, 10 hastada (%4.8) ise yumuşak doku plazmasitomu saptandı. Plazmasitom varlığının OS (Şekil 32) ve PFS (Şekil 33) üzerine etkisi gösterilemedi ($p=0.096$), ($p=0.573$).

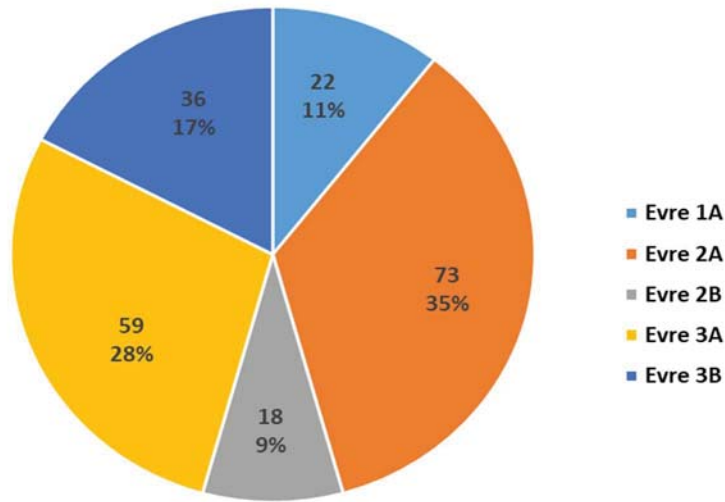


Şekil 32. Plazmasitom varlığına göre genel sağkalım dağılımı



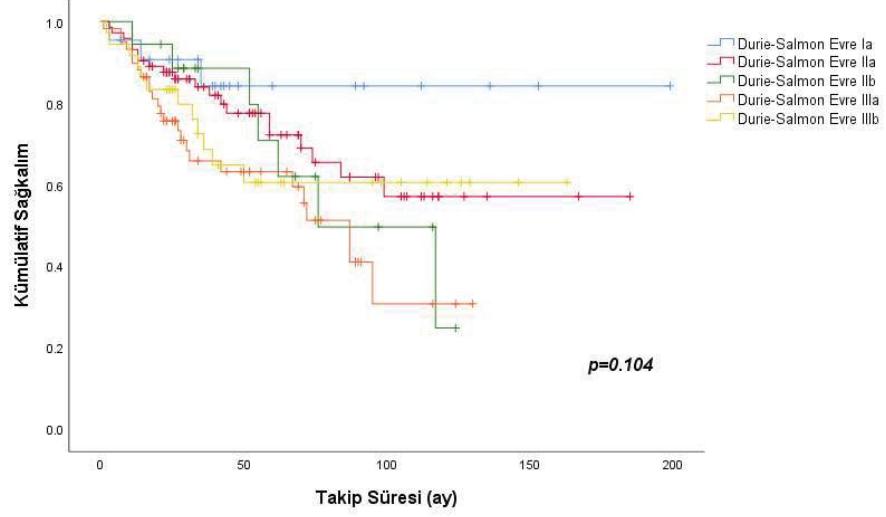
Şekil 33. Plazmasitom varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı

Eski bir evreleme sistemi olmakla birlikte hastalar Durie-Salmon Evreleme Sistemi (DSS)'ne göre de değerlendirildi (Şekil 34). Buna göre 22 hasta evre 1a (%10.6), 73 hasta evre 2a (%35.1), 18 hasta evre 2b (%8.6), 59 hasta evre 3a (%28.4), 36 hasta evre 3b (%17.3) idi. Evre 1a, 2a ve 3b'nin ortalama OS değerine ulaşamadı. Evre 2b ve 3a için ortalama OS sırasıyla 76 ve 87 ay olarak bulundu.

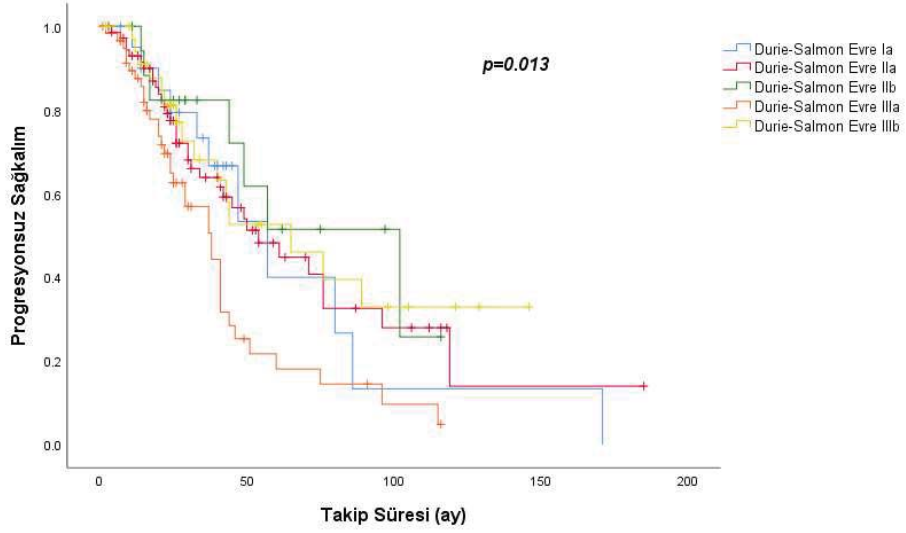


Şekil 34. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre hasta dağılımı

Buna göre DSS'de evreler arasında OS için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.104$), (Şekil 35). PFS süreleri açısından bakıldığında evre 1a, 2a, 2b, 3a ve 3b için ortalama PFS değerleri sırasıyla 57, 54, 102, 38, 65 ay olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.013$), (Şekil 36).

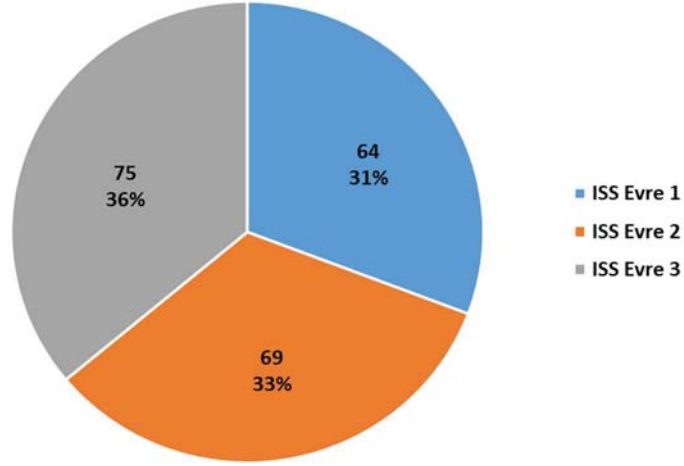


Şekil 35. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre genel sağkalım dağılımları



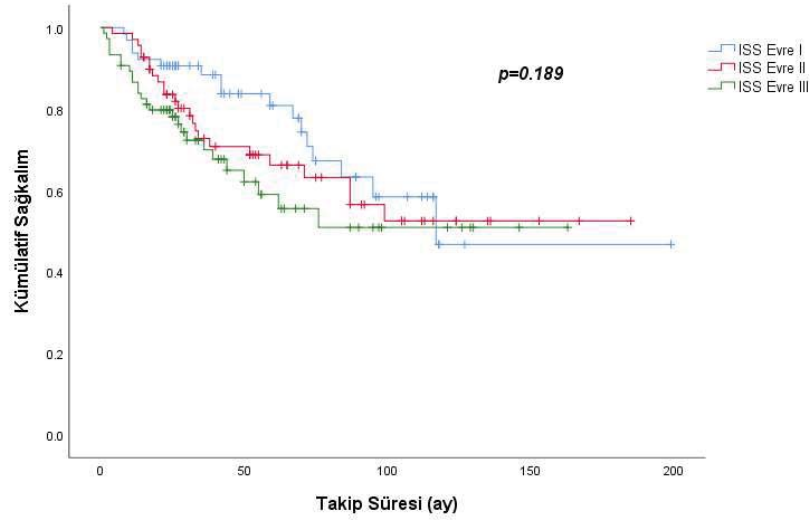
Şekil 36. Durie-Salmon Evreleme Sistemi'ne göre progressyonsuz sağkalım dağılımları

Hastalar Uluslararası Evreleme Sistemi'ne (ISS) göre değerlendirildi (Şekil 37). Buna göre 64 hasta (%30.8) ISS Evre 1, 69 hasta (%33.2) ISS Evre 2, 75 hasta (%36) ISS Evre 3 hastalığa sahipti.

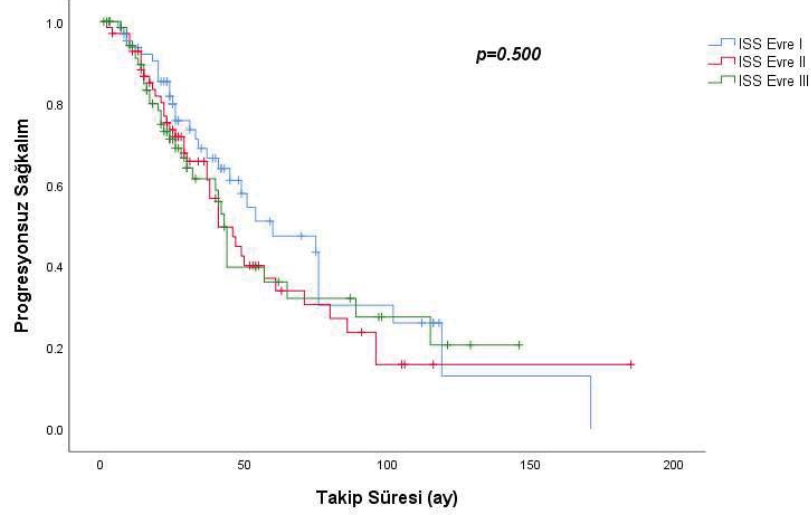


Şekil 37. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre hasta dağılımı

Evrelere göre ortanca OS değerleri evre 1 için 60 ay, evre 2 için 43 ay, evre 3 için 41 aydı. İleri evrelerde ortanca OS değeri belirgin düşmekteydi ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.189$), (Şekil 38). Evrelere göre ortanca PFS değerleri evre 1 için 60 ay, evre 2 için 43 ay, evre 3 için 41 aydı. İleri evrelere doğru PFS'nin azaldığı görülse de istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.500$), (Şekil 39).

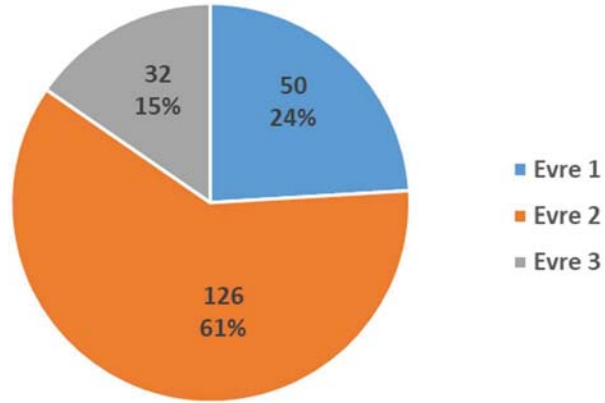


Şekil 38. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre genel sağkalım dağılımları

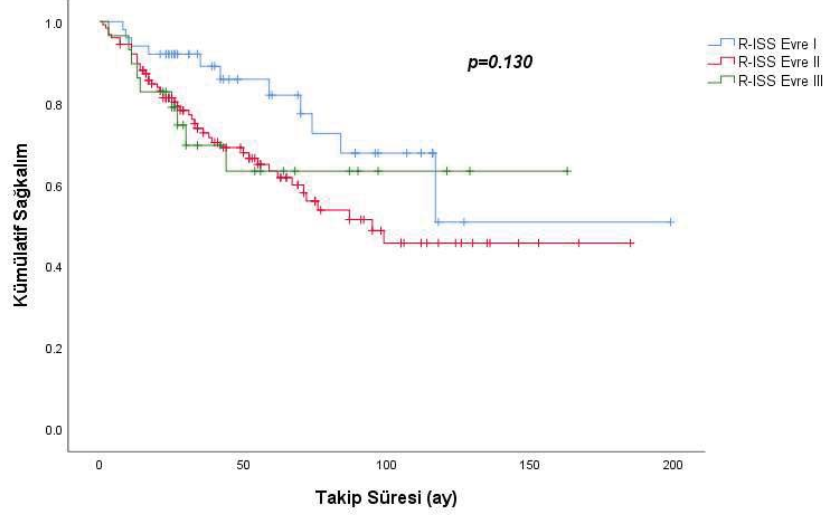


Şekil 39. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

Hastalar Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne (R-ISS) göre değerlendirildi (Şekil 40). Buna göre 50 hasta (%24) R-ISS Evre 1, 126 hasta (%60.6) R-ISS Evre 2, 32 hasta (%15.4) R-ISS Evre 3 hastalığa sahipti. Evrelere göre ortanca OS değerleri evre 1 ve 3 için hesaplanamadı, evre 2 için 95 aydı ve istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.130$), (Şekil 41).

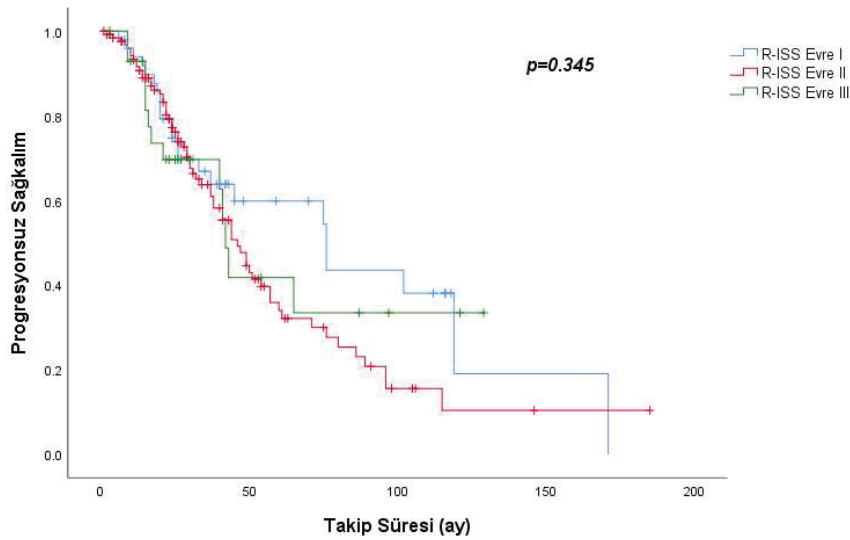


Şekil 40. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre hasta dağılımı



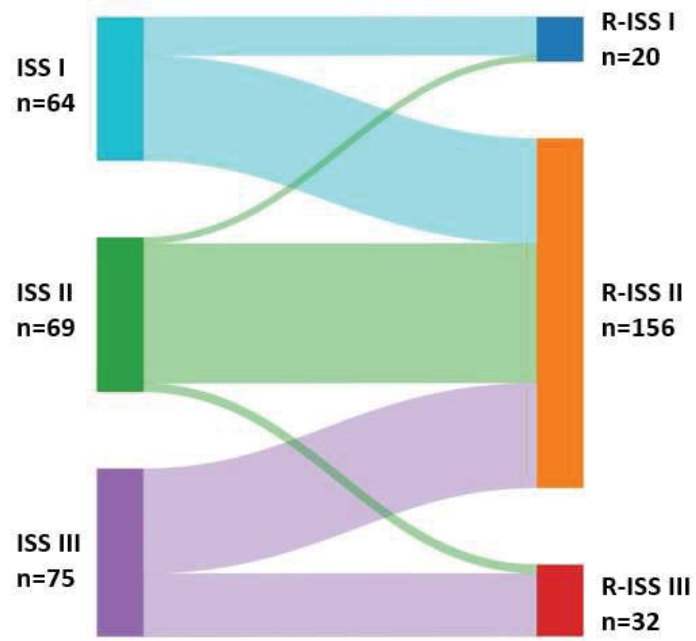
Şekil 41. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre genel sağkalım dağılımları

Evrelere göre ortanca PFS değerleri evre 1 için 76 ay, evre 2 için 46 ay, evre 3 için 41 aydır. İleri evrelere doğru hastalısız sürenin azaldığı gözlemlense de istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.345$), (Şekil 42).



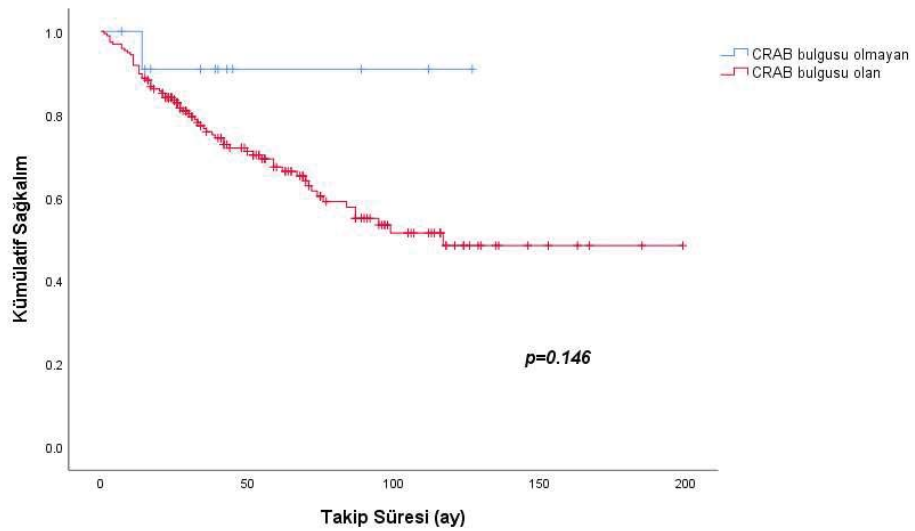
Şekil 42. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre progresyonsuz sağkalım dağılımları

ISS ve R-ISS arasındaki dağılım incelendi. ISS I olan 64 hastanın 17'si (%26.4) R-ISS I, 47'si (%73.5) R-ISS II; ISS II olan 69 hastanın 3'ü (%4.3) R-ISS I, 62'si R-ISS II (%89.9), 4'ü (%5.8) R-ISS III; ISS III olan 75 hastanın 47'si (%62.7) R-ISS II; 28'i (%37.3) R-ISS III sınıfına girdiği görüldü. Bu dağılıma göre ISS I, II, III sınıfına giren hastaların bir kısmının R-ISS II sınıfına girdiği görüldü (Şekil 43).

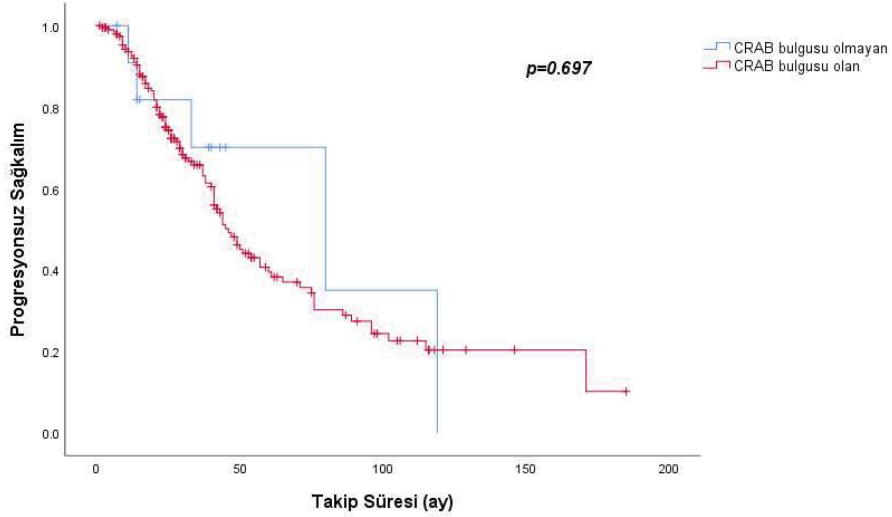


Şekil 43. ISS ve R-ISS arasındaki dağılımı gösteren Sankey grafiği

Tanı anında 196 hastada (%94.2) CRAB bulgularından herhangi biri veya birkaçı bulunmaktayken 12 hastada (%5.8) herhangi bir CRAB bulgusu saptanmadı. CRAB bulgusu olan ve olmayan hastaların OS ve PFS üzerine etkisi istatistiksel olarak gösterilemedi (Şekil 44 ve 45).

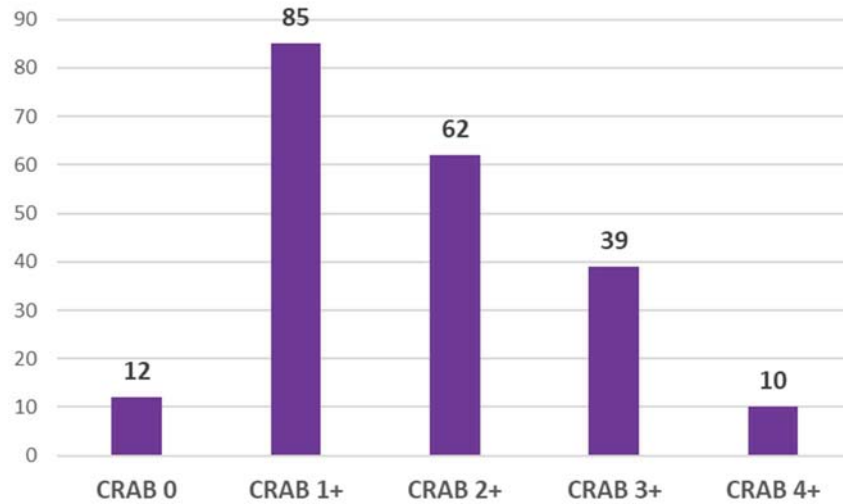


Şekil 44. CRAB bulgusu olan ve olmayan hastaların genel sağkalım dağılımları



Şekil 45. CRAB bulgusu olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım dağılımları

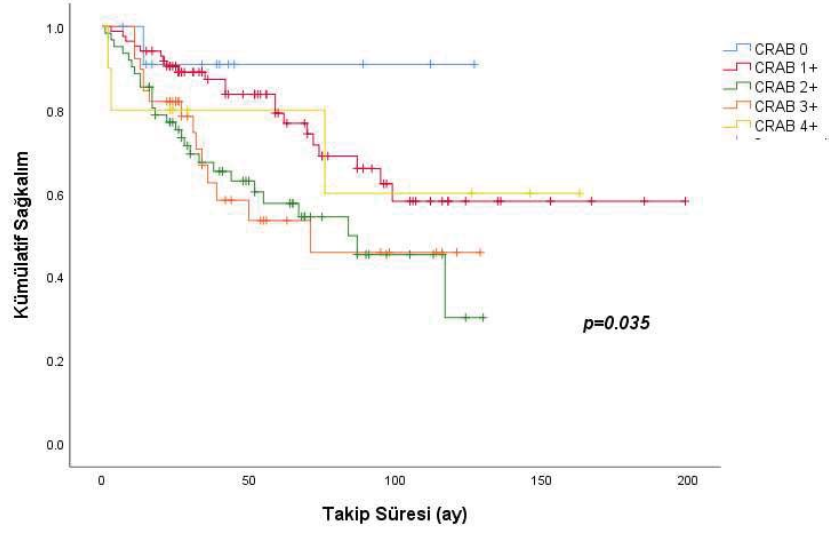
Tanı anında CRAB kriterleri IMWG kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre 12 hastada (%5.7) herhangi bir CRAB kriterine rastlanmadı. Seksen beş hastada (%40.8) 1 adet CRAB, 62 (%29.8) hastada 2 adet CRAB, 39 hastada (%18.7) 3 adet CRAB, 10 hastada 4 adet CRAB kriterine rastlandı (Şekil 46).



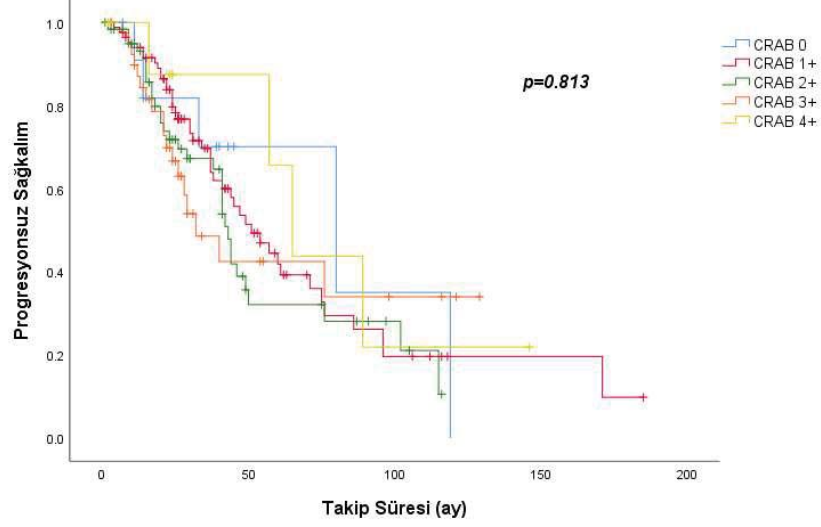
Şekil 46. CRAB kriterlerine göre hasta dağılımı

CRAB kriter sayısına göre ortanca OS'ye 0, 1 ve 4 kriterine sahip hastalar için ulaşılamaz iken 2 ve 3 kriterine sahip hastalar için ortanca OS sırasıyla 84 ve 71 ay olarak bulundu. Artan CRAB kriter sayısına için OS istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.035$), (Şekil 47). CRAB kriter sayısına göre ortanca PFS değerleri 0, 1, 2, 3 ve 4 kriter için sırasıyla 80,

51, 43, 32, 65 ay idi. CRAB kriter sayısının PFS için istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.813$), (Şekil 48).

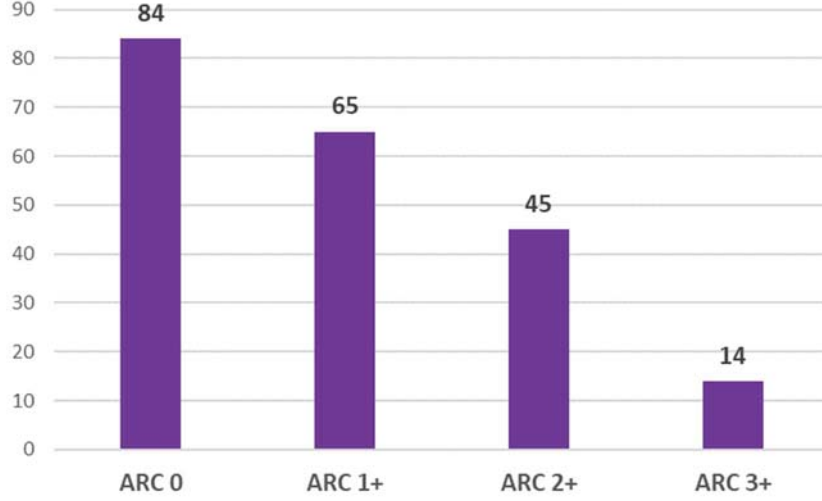


Şekil 47. CRAB sayısına göre genel sağkalım dağılımı

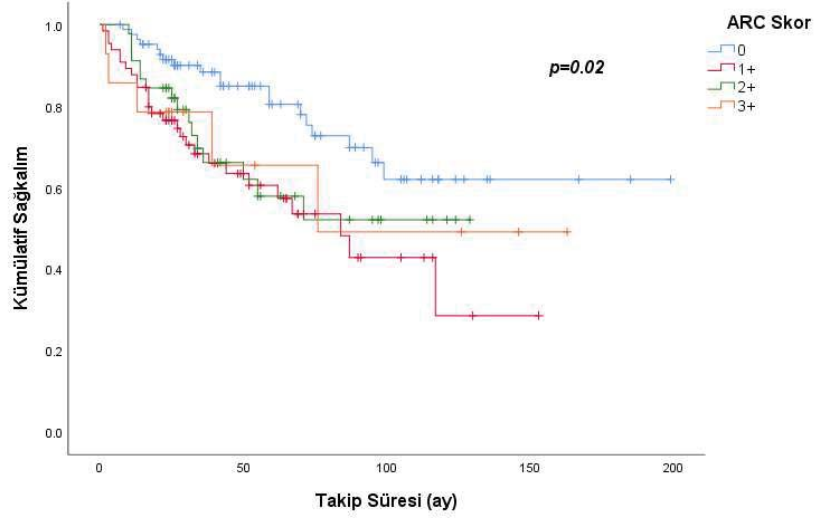


Şekil 48. CRAB sayısına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı

Litik lezyon 208 hastadan 169'unda olduğu için etkisi göz ardı edilerek hastaların ARC kriterlerine bakıldı (Şekil 49). ARC kriterine sahip olmayan hastalar ve 2 ARC kriterine sahip hastalar için ortalama OS'ye ulaşılamaz iken 1 ve 3 kritere sahip hastaların ortalama OS değeri sırasıyla 84 ve 76 ay olarak bulundu. ARC kriter sayısına göre genel sağkalım istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.020$), (Şekil 50). ARC kriterlerine göre ortalama PFS değerleri 0, 1, 2, 3 kritere sahip hastalar için sırasıyla 57, 43, 40 ve 60 ay olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.648$).

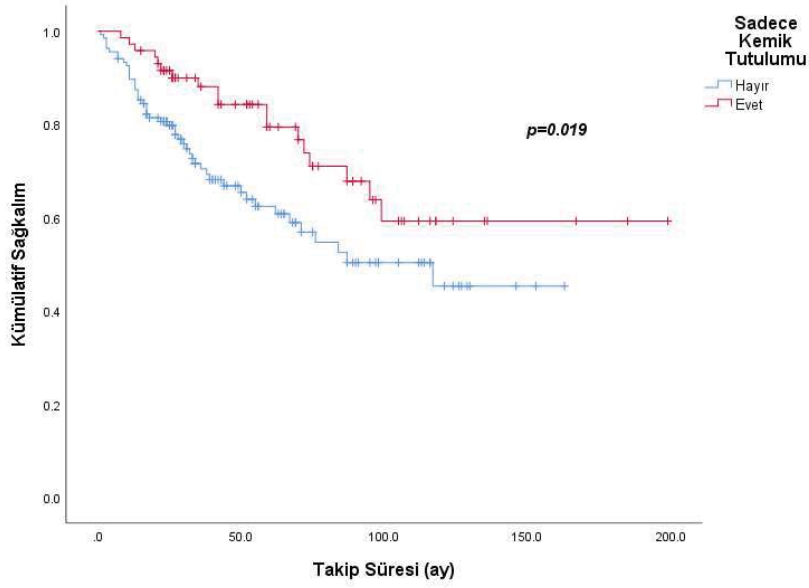


Şekil 49. ARC kriterlerine göre hasta dağılımı



Şekil 50. ARC kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı

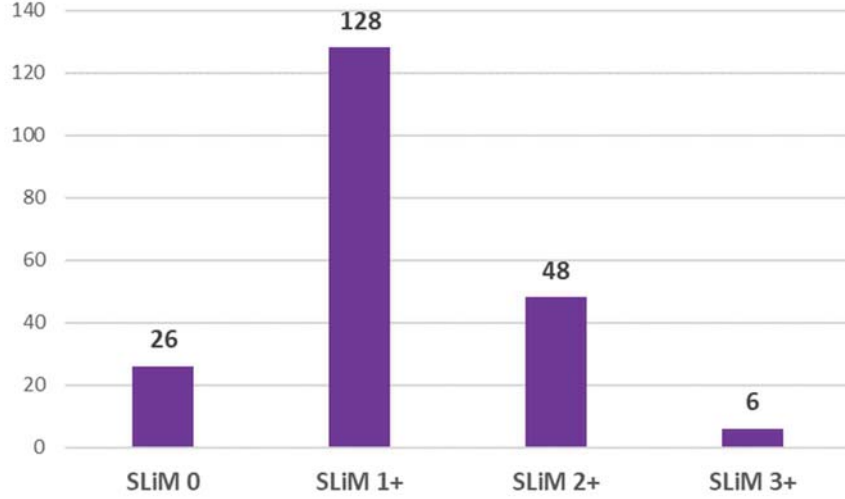
Hastaların ARC kriter dağılımına bakıldığında 208 hastanın 84'ünün kriter dağılımı dışında kaldığı görüldü. Bu hastaların 12'si herhangi bir kritere sahip değilken 72 hastaya sadece kemik tutulumu ile tanı konulduğu saptandı. Bunun OS üzerine etkisini görmek için yapılan analizde sadece kemik tutulumu ile takip edilen hastaların ortanca OS'sine ulaşamazken diğer hasta grubunun ortanca OS değeri 117 ay idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.019$), (Şekil 51). Sadece kemik tutulumu ile prezente olan hastaların sağkalımlarının diğer hasta gruplarından belirgin daha iyi olduğu gösterildi.



Şekil 51. Sadece kemik tutulumunun genel sağkalım dağılımı

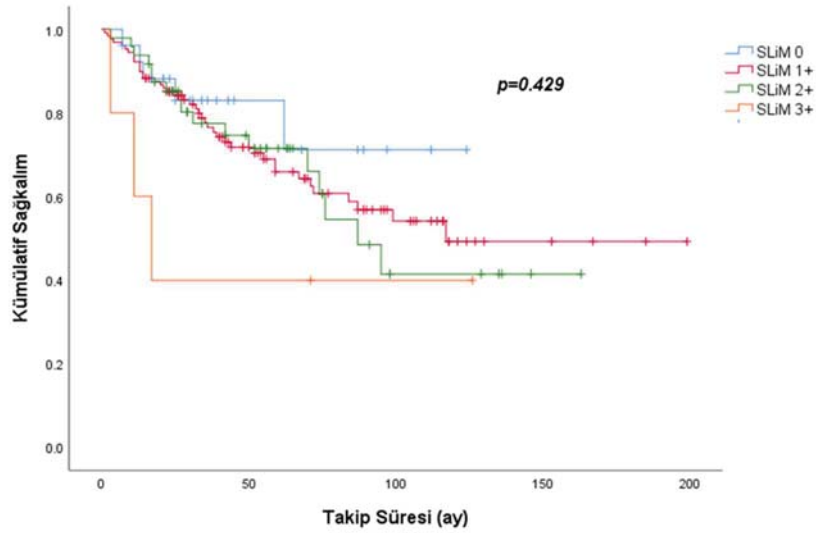
Sadece anemi ile prezente olan 8 , sadece böbrek tutulumu ile tanı konulan 5 hasta mevcuttu ve OS üzerine etkileri yetersiz hasta sayısı nedeniyle gösterilemedi. Buna karşılık sadece kemik tutulumu ile başvuran hastaların takiplerinin daha iyi gittiği gösterilmiş oldu. Öte yandan hiperkalsemi ile başvuran 30 hastanın hepsinde CRAB kriterlerinden diğerlerinin bir veya birkaçının olduğu tespit edildi. Sadece kalsiyum yüksekliği olan hasta saptanmadı. Bu 30 hastanın 7'si R-ISS III, 22'si R-ISS II sınıfında yer alıyordu ve hiperkalsemi olan hastaların neredeyse tamamı ileri evre sınıfında olduğu görülmüş oldu.

Tanı anında hastalar SLiM kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre 26 hastada (12.5) herhangi bir SLiM kriteri tespit edilmezken 128 hastada (%61.5) 1 adet, 48 hastada (%23.2) 2 adet, 6 hastada (%2.8) 3 adet SLiM kriteri tespit edildi (Şekil 51).

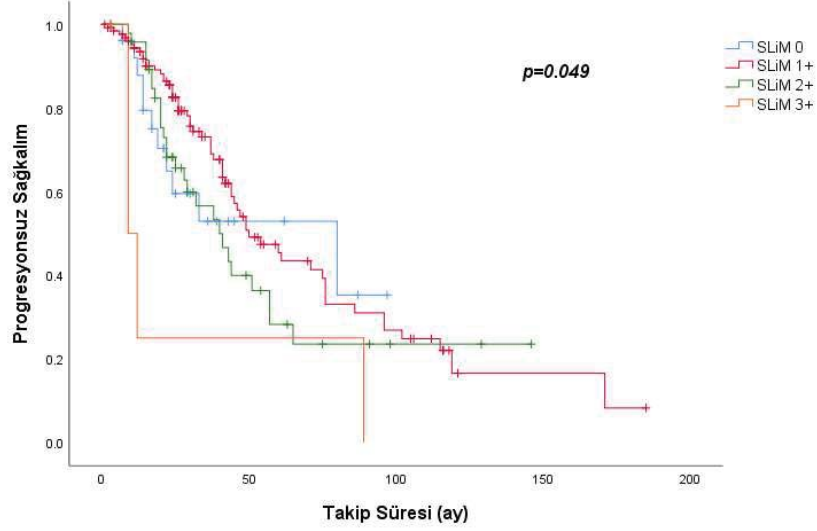


Şekil 52. SLiM kriterlerine göre hasta dağılımı

SLiM kriterine sahip olmayan hastalar için ortalanca OS değerine ulaşılamadı. 1, 2 ve 3 kriterine sahip hastalar için ortalanca OS değeri sırasıyla 117, 87 ve 17 aydı. Kriter sayısı arttıkça ortalanca OS değerinde azalma gözlemlense de sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.429$), (Şekil 52). SLiM kriter sayısına göre ortalanca PFS değerleri 0, 1, 2 ve 3 kriterler için sırasıyla 80, 50, 40 ve 9 ay bulundu. Kriter sayısı arttıkça ortalanca PFS değerinde belirgin azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.049$), (Şekil 53).

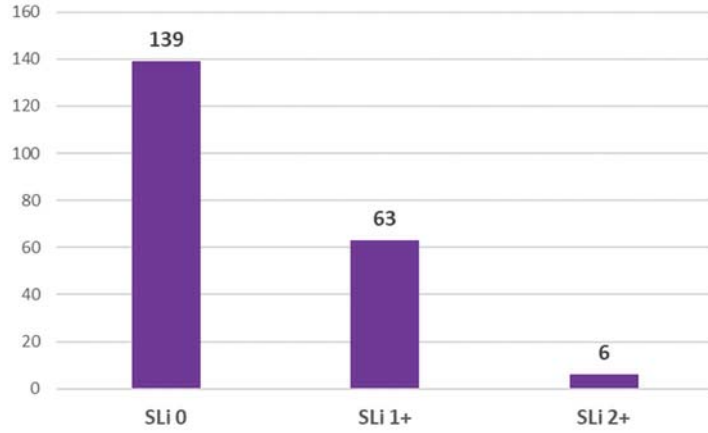


Şekil 53. SLiM kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 54. SLiM kriter sayısına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı

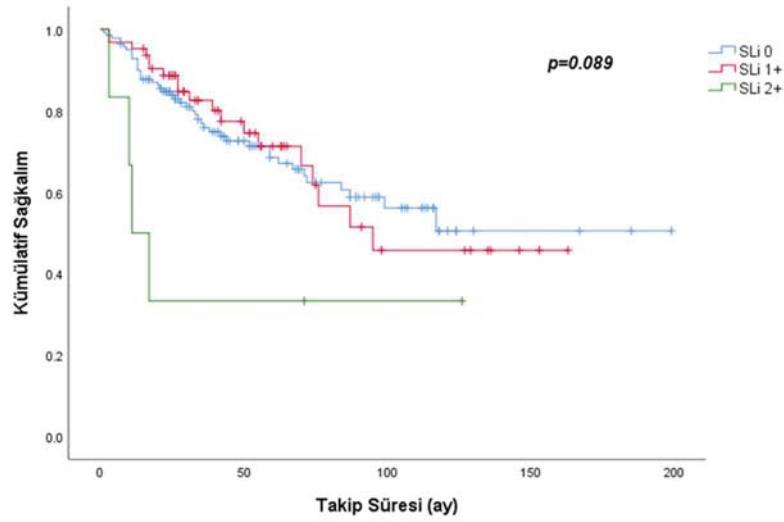
Tüm hastalar arasında 189 hastanın MR raporlarına ulaşıldı ve bunlar arasında 164 hastada (%86.8) MR’de 5 mm’den büyük lezyon tutulumu olduğu tespit edildi ve bu istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.306$). 164 hastanın MR tutulumu göz ardı edilerek hastalarda SLi kriterine bakıldı. Buna göre 139 hastada (%66.9) herhangi bir SLi kriteri tespit edilmedi. 63 hasta (%30.2) 1 adet, 6 hastada (%2.9) 2 adet SLi kriteri tespit edildi (Şekil 54).



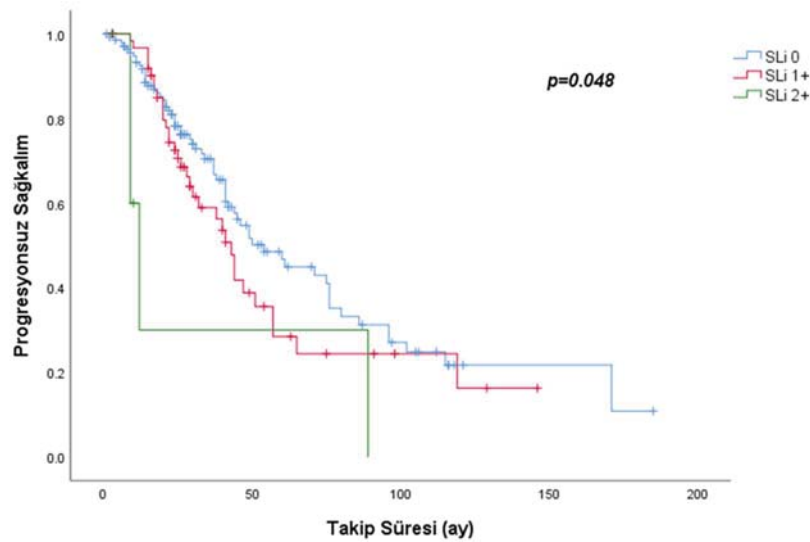
Şekil 55. SLi kriter sayısına göre hasta dağılımı

SLi 0, 1, 2 kriterine sahip hastalardan kriterlerden herhangi birine sahip olmayanlar için ortalama OS’ye erişilemezken 1 ve 2 kriterine sahip olanlar için sırasıyla ortalama OS 95 ve 11 ay olarak bulundu. Kriter sayısı arttıkça ortalama OS’nin belirgin azaldığı görüldü de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.089$), (Şekil 55). SLi kriter sayısına göre

ortanca PFS değerleri 0, 1, 2 kriterine sahip hastalar için sırasıyla 54, 43, 12 ay olarak bulundu ve bu durum istatistiksel anlamlı olduğu gösterildi ($p=0.048$), (Şekil 56).



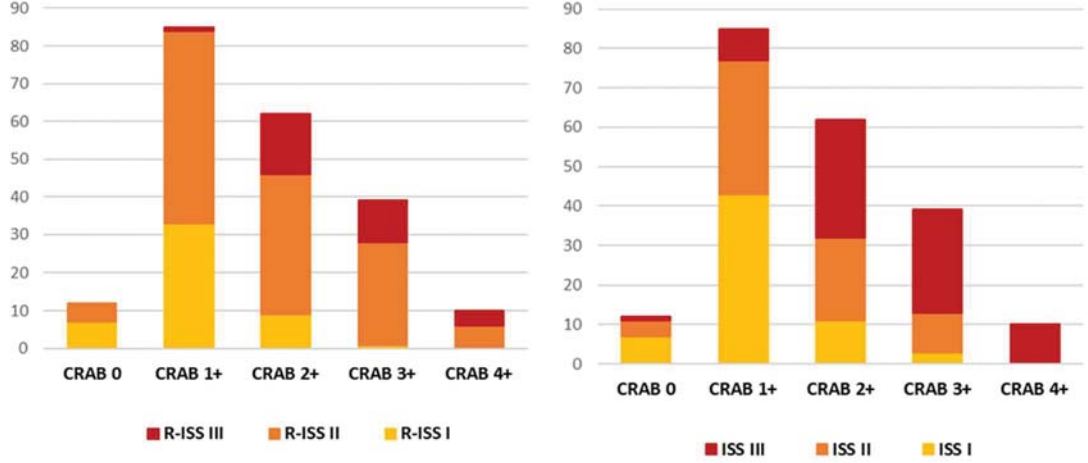
Şekil 56. SLi kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 57. SLi kriter sayısına göre progressyonsuz sağkalım dağılımı

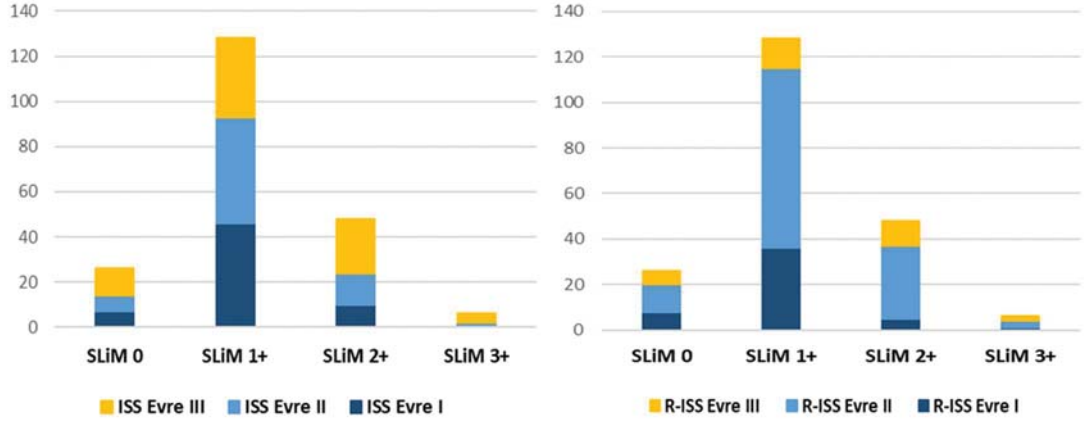
Hastaların CRAB kriter sayısı ve evre dağılımları incelendi. CRAB kriterine sahip olmayan 12 hastanın 7'si ISS I, 4'ü ISS II, 1'i ISS III idi. 1 adet CRAB kriterine sahip 85 hastanın 43'ü ISS I, 34'ü ISS II, 8'i ISS III idi. 2 adet CRAB kriterine sahip 62 hastanın 11'i ISS I, 21'i ISS II, 30'u ISS III idi. 3 adet CRAB kriterine sahip 39 hastanın 3'ü ISS I, 10'u ISS II, 26'sı ISS III idi. 4 adet CRAB kriterine sahip 10 hastanın 10'u ISS III olduğu görüldü ve CRAB sayısı arttıkça ileri evre ISS oranının arttığı gözlemlendi (Şekil 57). CRAB kriterine sahip olmayan 12 hastanın 7'si R-ISS I, 5'i R-ISS II idi. 1 adet CRAB

kriterine sahip 85 hastanın 33'ü R-ISS I, 51'i R-ISS II, 1'i R-ISS III idi. 2 adet CRAB kriterine sahip 62 hastanın 9'u ISS I, 37'si R-ISS II, 16'sı R-ISS III idi. 3 adet CRAB kriterine sahip 39 hastanın 1'i R-ISS I, 27'si R-ISS II, 11'i R-ISS III idi. 4 adet CRAB kriterine sahip 10 hastanın 6'sı R-ISS II, 4'ü R-ISS III olduğu görüldü ve CRAB sayısı arttıkça R-ISS I'in belirgin azaldığı, ileri evre yüzdesinin ise arttığı gözlemlendi (Şekil 57).



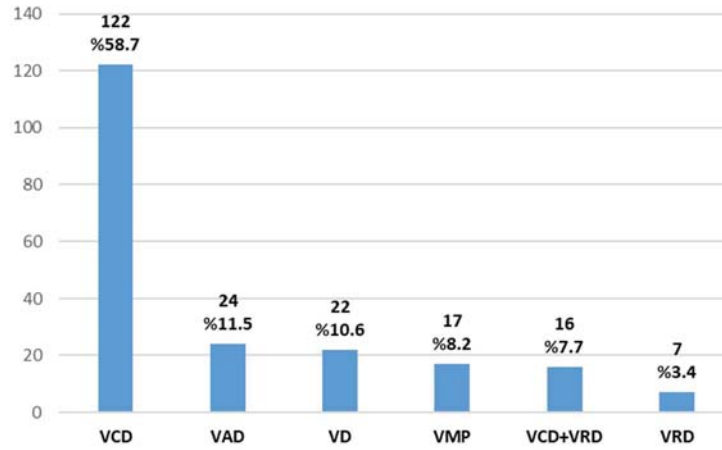
Şekil 58. CRAB sayısına göre ISS ve R-ISS dağılımı

Hastaların SLiM kriter sayısına göre evrelere göre dağılımları incelendi. SLiM kriterine sahip olmayan 26 hastanın 7'si ISS I, 7'si ISS II, 12'si ISS III idi. 1 adet SLiM kriterine sahip 128 hastanın 46'sı ISS I, 47'si ISS II, 35'i ISS III idi. 2 adet SLiM kriterine sahip 48 hastanın 10'u ISS I, 14'ü ISS II, 24'ü ISS III idi. 3 adet SLiM kriterine sahip 6 hastanın 1'i ISS I, 1'i ISS II, 4'ü ISS III idi. SLiM kriter sayısı arttıkça ileri evre yüzdesinin arttığı gözlemlendi (Şekil 58). SLiM kriterine sahip olmayan 26 hastanın 8'i R-ISS I, 12'si R-ISS II, 6'sı R-ISS III idi. 1 adet SLiM kriterine sahip 128 hastanın 36'sı R-ISS I, 79'u R-ISS II, 13'ü R-ISS III idi. 2 adet SLiM kriterine sahip 48 hastanın 5'i ISS I, 32'si R-ISS II, 11'i R-ISS III idi. 3 adet SLiM kriterine sahip 6 hastanın 1'i R-ISS I, 3'ü R-ISS II, 2'si R-ISS III idi. SLiM kriter sayısı arttıkça R-ISS I'in belirgin azaldığı görüldü (Şekil 58).



Şekil 59. SLiM sayısına göre ISS ve R-ISS dağılımı

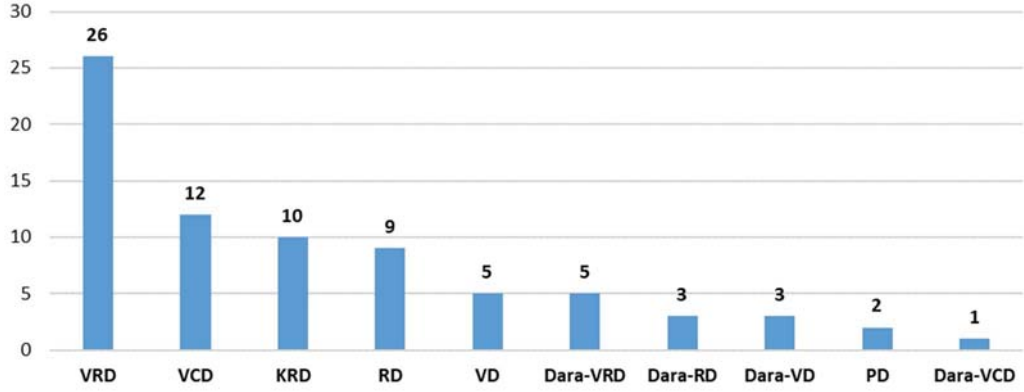
Hastaların 1. basamakta aldıkları tedaviler incelendi. 122 hasta (%58.7) VCD (bortezomib, siklofosamid, deksametazon), 24 hasta (%11.5) VAD (vinkristin, adriamisin, deksametazon), 22 hasta (%10.6) VD (bortezomib, deksametazon), 17 hasta (%8,2) VMP (bortezomib, melfalan, prednizolon), 16 hastada (%7.7) VCD ve VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), 3 hastada (%3.4) VRD kullanıldı (Şekil 59).



Şekil 60. Birinci basamak tedavilerinin dağılımı (n=208)

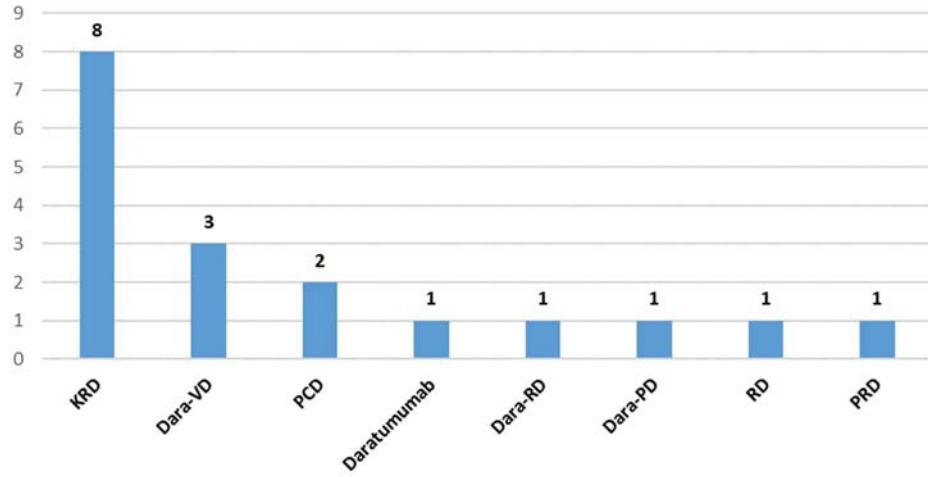
1. Basamak tedavi sonrası tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 32 hastada (%15.4) tam yanıt, 81 hastada (%38.9) çok iyi kısmi yanıt, 38 hastada (%18.3) kısmi yanıt, 20 hastada (%9.6) durağan hastalık, 35 hastada (%16.8) ilerleyici hastalık olduğu görüldü (Tablo 11). 2 hastada (%1) tedavi sürecinde ölüm gerçekleştiği için yanıt değerlendirilemedi. Birinci basamak tedavi sonrasında 82 hastaya OKHN yapıldı.

76 hastaya ikinci basamak tedavi verildi (Şekil 60). 24 hasta (%34.2) VRD, 12 hasta (%15.8) VCD, 10 hasta KRD (%13.2), 9 hasta (%11.8) RD (lenalidomid, deksametazon), 5 hasta (%6.6) VD, 4 hasta (%6.6) daratumumab ve VRD, 3 hasta (%3.9) daratumumab ve RD, 3 hasta (%3.9) Daratumumab ve VD, 2 hasta (%2.6) PD (pomalidomid, deksametazon), 1 hasta (%1.3) daratumumab ve VCD ile tedavi edildi. İkinci basamak tedavi yanıtları değerlendirildi. 5 hastada tedavi sürecinde ölüm gerçekleştiği için yanıt değerlendirilemedi. 4 hastada (%5.6) tam yanıt, 27 hastada (%38) çok iyi kısmi yanıt, 16 hastada (%22.5) kısmi yanıt, 6 hastada (%8.5) durağan hastalık, 4 hastada (%5.6) minimal yanıt, 14 hastada (%19.7) ilerleyici hastalık tespit edildi (Tablo 11). İkinci basamak tedavi sonrasında 35 hastaya OKHN yapıldı.



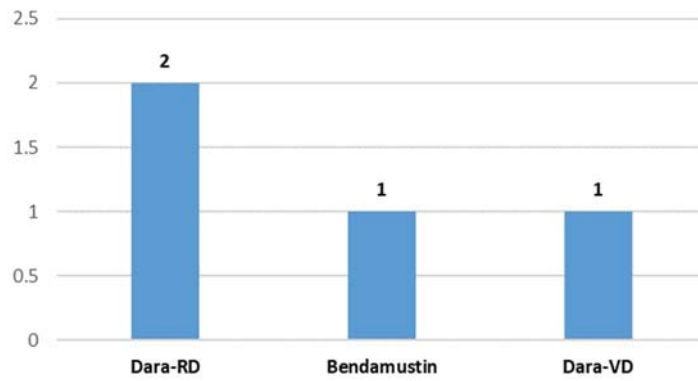
Şekil 61. İkinci basamak tedavilerinin dağılımı (n=76)

18 hastaya üçüncü basamak tedavi verildi. 8 hastaya (%44.4) KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), 3 hastaya (%16.7) daratumumab ve VD, 2 hastaya (%11.1) PCD (pomalidomid, siklofosfamid, deksametazon), 1 hastaya (%5.6) daratumumab, 1 hastaya (%5.6) daratumumab ve RD, 1 hastaya (%5.6) daratumumab ve PD, 1 hastaya (%5.6) RD, 1 hastaya (%5.6) PRD tedavisi verildi (Şekil 61). Üçüncü basamak tedavi yanıtlarında 6 hasta (%33.3) çok iyi kısmi yanıt, 4 hasta (%22.2) kısmi yanıt, 2 hasta (%11.1) durağan hastalık, 6 hasta (%33.3) ilerleyici hastalık olarak tespit edildi (Tablo 11). Üçüncü basamak tedavi sonrası 6 hastaya OKHN yapıldı.



Şekil 62. Üçüncü basamak tedavilerinin dağılımı (n=18)

4 hastaya dördüncü basamak tedavi verildi. 2 hasta (%50) daratumumab ve RD, 1 hasta (%25) bendamustin, 1 hasta (%25) daratumumab ve VD ile tedavi edildi (Şekil 62). Dördüncü basamak tedavi sonrası 1 hasta (%25) kısmi yanıt, 2 hasta (%50) durağan hastalık, 1 hasta (%25) ilerleyici hastalık olarak tespit edildi (Tablo 11).



Şekil 63. Dördüncü basamak tedavilerinin dağılımı (n=4)

Tablo 11. Tedavi basamakları sonrası yanıt dağılımları, ölen hasta sayıları ve OKHN yapılan hasta dağılımları

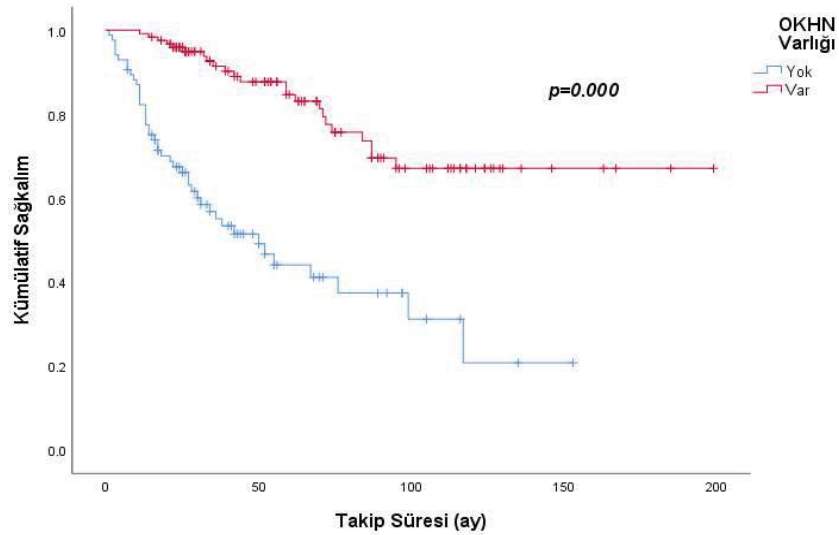
	n	TY	ÇİKY	KY	MY	DH	İH	Ölüm	OKHN
1. Sıra Tedavi	208	32	81	38	0	20	35	2	82
2. Sıra Tedavi	71	4	27	16	4	6	14	5	35
3. Sıra Tedavi	18	0	6	4	0	2	6	0	6
4. Sıra Tedavi	4	0	0	1	0	2	1	0	0

123 hastaya (%59.1) OKHN yapıldı. 82 hastaya (%66.6) birinci basamak tedavi sonrasında, 35 hastaya (%28.5) ikinci basamak tedavi sonrasında, 6 (%4.9) hastaya üçüncü basamak tedavi sonrasında OKHN yapıldı (Tablo 12). OKHN öncesi tedavi yanıtları değerlendirildi. 24 hastaya tam yanıt (TY), 77 hastaya çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), 22 hastaya kısmi yanıt (KY) sonrası OKHN yapıldığı görüldü (Tablo 12).

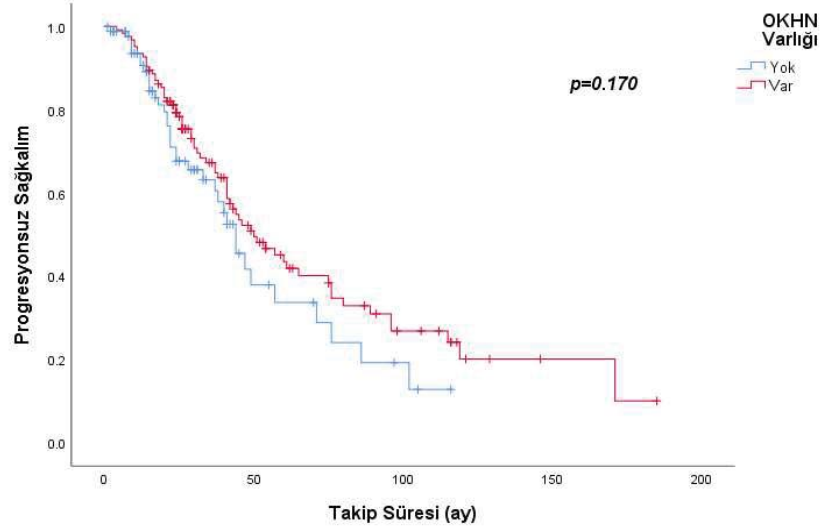
Tablo 12. OKHN yapılan hastaların özellikleri

OKHN Yapılan Hastaların Kategorik Verileri	Değer	p
OKHN Yaşı (yıl), ortanca (aralık)	57 (29-72)	
Tanı Anı Evre		
ISS I/II/III	46/44/33	0.330
R-ISS I/II/III	35/70/18	0.050
CRAB Sayısı (0/1/2/3/4)	5/61/30/20/7	0.465
SLiM Sayısı (0/1/2/3)	12/76/33/2	0.515
OKHN'ye Kadar Geçen Süre (ay), ortanca (aralık)	8 (4-30)	
Tanıdan OKHN'ye Kadar Geçen Süre (ay)		
≤12	101	0.044
>12	22	
OKHN Öncesi Tedavi Yanıtı		
Tam Yanıt	24	
Çok İyi Kısmi Yanıt	77	0.434
Kısmi Yanıt	22	
Hazırlık Rejimi		
Mel140	19	0.674
Mel200	104	
ECOG Performans Durumu (0/1/2/3)	78/41/3/1	0.112

OKHN yapılmayan hastaların ortanca OS değeri 50 ay olarak bulunurken OKHN yapılan hastalarda ortanca OS'ye ulaşamadı. OKHN yapılan hastaların nakil anındaki yaşlarının ortancası 57 olarak bulundu. Nakil yapılan hastaların tanı anı evrelerine bakıldığında ISS I/II/III evreler için sırasıyla 46/44/33 kişi, R-ISS I/II/III için sırasıyla 35/70/18 kişiydi. Nakil yapılan hastaların tanı anında sahip oldukları CRAB kriter sayılarına baktığımızda 0/1/2/3/4 kriter için sırasıyla 5/61/30/20/7 kişiydi, SLiM kriterleri için 0/1/2/3 sırasıyla 12/76/33/2 kişiydi. Tanı anından OKHN'ye kadar geçen sürenin ortancası 8 aydı. 19 hastada melfalan 140 rejimi, 104 hastada melfalan 200 rejimi kullanıldı. Nakil sonrası 53 hastaya idame lenalidomid tedavisi verildi. OKHN yapılan 123 hastadan 64 kişide (%52) nüks izlendi. Nüks gelişen hastaların 16'sında ilk 12 ayda, 48'inde 12. aydan sonra nüks gelişti. 17 hastaya indüksiyon tedavisi sonrasında 2. OKHN yapıldı. Bu hastalardan 8'inde nüks gözlemlendi. Tedaviler sonrasında 1 hastaya allojenik kök hücre nakli tedavisi verildi. OKHN yapılması genel sağkalım için istatistiksel belirgin anlamlı bulundu ($p=0.000$), (Şekil 63). Ortanca PFS değeri OKHN yapılan hastalarda 50 ay, yapılmayan hastalarda 44 aydı. OKHN progresyonsuz sağkalımı belirgin arttırdığı görülse de istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.170$), (Şekil 64).



Şekil 64. OKHN yapılmasına göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 65. OKHN yapılmasına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı

Hastaların verileri OS ve PFS için tek değişkenli analiz sonuçlarına göre inceleme sonuçlarına göre DSS ve SLiM kriter sayısı OS üzerine etkili bulunmazken PFS için istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.013$, $p=0.049$). OS üzerine etkiler incelendiğinde ISS ve R-ISS ileri evrelerde ortanca OS'nin düştüğü gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Buna karşılık CRAB kriter sayısı arttıkça hastaların OS süresinin belirgin azaldığı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.035$), (Tablo 13). Litik kemik lezyon ve MR'da >5 mm lezyon varlığı hastaların çoğunda bulunduğu için bu parametrenin etkisi göz ardı edilerek bakılan ARC ve SLi kriter sayılarına göre tek değişkenli analiz sonuçları sırasıyla p değerleri OS için 0.020, 0.089 olarak tespit edildi ve SLi kriter sayısının OS üzerinde etkisi tek değişkenli analizde istatistiksel olarak gösterilemedi ($p=0.089$).

Tablo 13. Hastaların evre, CRAB ve SLiM kriterlerine göre tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	n	Ortanca OS (ay)	p Değeri	Ortanca PFS (ay)	p Değeri	
Durie-Salmon Evresi	1A	22	NS	57		
	2A	73	NS	54		
	2B	18	76	0.104	102	<u>0.013</u>
	3A	59	87		38	
	3B	36	NS		65	
ISS	Evre I	64	60		60	
	Evre II	69	43	0.189	43	0.500
	Evre III	75	41		41	
R-ISS	Evre I	50	NS		76	
	Evre II	126	95	0.130	46	0.345
	Evre III	32	NS		41	
CRAB	0	12	NS		80	
	1+	85	NS		51	
	2+	62	84	<u>0.035</u>	43	0.813
	3+	39	71		32	
	4+	10	NS		65	
ARC	0	84	NS		57	
	1+	65	84	<u>0.020</u>	43	0.648
	2+	45	NS		40	
	3+	60	76		60	
SLiM	0	26	NS		80	
	1+	128	117	0.429	50	<u>0.049</u>
	2+	48	87		40	
	3+	6	17		9	
SLi	0	139	NS		54	
	1	63	95	0.089	43	<u>0.048</u>
	2	6	11		12	

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre p değeri <0.05'ten küçük olan değerler anlamlı kabul edildi. Buna göre genel sağkalım üzerine ileri yaşı, MM alt tipi, anemi varlığı, hiperkalsemi varlığı, OKHN yapılması anlamlı bulundu ve sırasıyla p değerleri 0.000, 0.045, 0.027, 0.001, 0.000 saptandı (Tablo 14). PFS için ise kreatinin >2 mg/dL olması, Serum FLC oranının >100 olması, OKHN'nin tanıdan sonra ilk 12 ayda yapılması istatistiksel anlamlı bulundu ve sırasıyla p değerleri 0.044, 0.032, 0.046 saptandı (Tablo 14).



Tablo 14. Verilere göre OS ve PFS için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken		n	Ortanca OS (ay)	p Değeri	Ortanca PFS (ay)	p Değeri
Cinsiyet	Kadın	102	95	0.186	49	0.845
	Erkek	106	NS		44	
Yaş	≤60	137	128	<u>0.000</u>	51	0.555
	61-70	36	76		43	
	≥71	35	38		44	
MM Alt Tipi	Hafif Zincir Miyelom	62	NS	<u>0.045</u>	54	0.866
	IgA Miyelom	43	30		45	
	IgG Miyelom	99	NS		46	
Anemi	<10 g/dL	98	99	<u>0.027</u>	60	0.271
	≥10 g/dL	110	NS		NS	
Litik Lezyon	Var	169	115	0.426	46	0.958
	Yok	39	NS		47	
MR > 5 mm Lezyon	Var	164	117	0.306	47	0.947
	Yok	25	NS		46	
Kreatinin	≥2 mg/dL	68	117	0.872	46	<u>0.044</u>
	<2 mg/dL	140	NS		76	
Kalsiyum	≥11 mg/dL	30	39	<u>0.001</u>	57	0.631
	<11 mg/dL	178	NS		47	
Albumin	≥3.5 g/dL	151	117	0.396	47	0.375
	<3.5 g/dL	57	NS		46	
LDH	≥250 U/L	44	32	0.425	47	0.420
	<250 U/L	164	117		46	
Serum FLC Oranı*	≥100	49	87	0.323	41	<u>0.032</u>
	<100	158	NS		54	
Kemik İliği PH Oranı*	≥%60	27	NS	0.868	38	0.632
	<%60	181	117		48	
β2-Mikroglobulin	5500 ng/dL	78	99	0.761	43	0.371
	<5500 ng/dL	130	117		49	
OKIT	Var	123	NS	<u>0.000</u>	50	0.170
	Yok	85	50		44	
İlk 12 Ayda OKIT	Var	101	NS	0.072	80	<u>0.046</u>
	Yok	22	NS		42	

Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, genel sağkalım üzerine etkili bulunan CRAB kriter sayısı ($p=0.035$), yaş ($p<0.001$), MM alt tipi ($p=0.045$), anemi varlığı ($p=0.027$), hiperkalsemi varlığı ($p=0.001$) ve OKHN varlığı ($p<0.001$) için genel sağkalım üzerine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı. Bu sonuçlara göre CRAB varlığı tek başına bağımsız risk faktörü olarak saptanamazken ($p=0.244$) sayısal olarak değerlendirildiğinde 2 adet CRAB kriterine sahip olmak ($p=0.030$), IgA miyelom ($p=0.005$), hiperkalsemi varlığı ($p=0.003$) ve OKHN yapılması ($p<0.001$) genel sağkalım üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Çok değişkenli Cox regresyon analizi genel sağkalım sonuçları

Değişken	B	p Değeri	Exp(B)	95.0% GA for Exp(B)	
				Lower	Upper
CRAB Varlığı		0.244			
CRAB 1+	1.582	0.128	4.862	0.636	37.186
CRAB 2+	2.684	<u>0.030</u>	14.638	1.302	164.567
CRAB 3+	2.55	0.071	12.805	0.807	203.159
CRAB 4+	2.022	0.23	7.556	0.278	205.456
Yaş		0.393			
≤60	1.177	0.123	3.245	0.727	14.475
61-70	1.318	0.085	3.734	0.835	16.696
≥71	1.231	0.163	3.425	0.608	19.288
MM Alt Tip					
IgA Miyelom	0.6	<u>0.005</u>	1.823	0.925	3.592
Hafif Zincir Miyelom	-0.45	0.083	0.638	0.336	1.21
IgG Miyelom		0.169			
Anemi varlığı	0.065	0.867	1.067	0.499	2.281
Hiperkalsemi varlığı	1.309	<u>0.003</u>	3.701	1.58	8.674
OKHN Varlığı	-1.431	<u>0.000</u>	0.239	0.128	0.445

5. TARTIŞMA

MM, hematolojik kanserlerin yaklaşık %10'unu kapsayan ve ileri yaşlarda görülme sıklığı artan bir plazma hücre bozukluğudur. Hastaların çoğu asemptomatik MGUS döneminden geçmektedir ve bu dönemin en önemli özelliği miyelom tanımlayıcı olaylar olarak belirlenen CRAB veya SLiM kriterlerinden herhangi birinin olmamasıdır. Tanı ve tedavi kararını vermeden önce bu kriterlerin varlığına bakılır. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG), 2014 yılında miyelom tanımlayıcı olayları genişletti ve SLiM kriterlerini ortaya koydu. Bu kriterlerin amacı uç organ hasarının varlığını gösteren CRAB kriterlerinden önce hastalığı tanımlamak ve erken tedavi şansını yakalamaktır. Çalışmalarda gösterildi ki CRAB kriterlerinin yokluğunda SLiM kriterlerinden bir veya birkaçının olması %80 uç organ hasarına ilerleme riskini göstermektedir. Evreleme sisteminde en sık kullanılan ISS tanı anındaki albumin ve β_2 -mikroglobulin düzeyine bakılarak belirlenir ve tümör yüküne dayalı bir evreleme sistemidir. Son yıllarda MM'nin doğasını aydınlatmada büyük öneme sahip sitogenetik anormalliklerin ortaya koyulmasıyla beraber tümör yüküyle bu risk faktörleri birleştirilerek yeni bir evreleme sistemi olan R-ISS daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın seyrini ve risk faktörlerini belirlemek için kullanılan bu evreleme sistemleri ve yeni tedavi seçenekleriyle birlikte sağkalımda belirgin iyileşme sağlansa da MM günümüzde kür elde edilen bir hastalık değildir. Hastalığın aydınlatılmamış doğası, bilinmeyen risk faktörleri ve yüksek riskli hastalığın tam olarak belirlenememesi buna sebep olarak gösterilebilir. Bu nedenle hastalık için evreleme ve prognostik belirteçler tedavi kararında ve sağkalımı öngörmede son derece önem arz etmektedir. Sitogenetik özelliklerin önemi her geçen gün daha da anlaşılrsa da R-ISS sınıflaması için gerekli iFISH ile kromozomal inceleme her merkezde mümkün değildir ve iFISH yönteminin yol gösterici olması için gerekli olan plazma hücre ayrıştırma yöntemi birçok yerde uygulanamamaktadır. FISH sıklıkla kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerde değerlendirilmekte ve bu durum yöntemi

doğruluğunu azaltmaktadır. Bu nedenle mevcut prognostik değerler uygulamada güvenilir olamayabilmektedir. Başlangıçta tüm hastalarda teşhis için değerlendirdiğimiz CRAB ve SLiM kriterleri ise klinisyenler için ulaşımı kolay ve sitogenetik özelliklerin tespitine kıyasla maliyet açısından avantajlı bir konumdadır. Bu çalışma ile tanı anındaki CRAB ve SLiM kriterleri sayı ve alt tiplerine göre değerlendirilmiş, bu kriterlerin evrelerle olan ilişkisi incelenmiştir. ISS ve R-ISS'den bağımsız genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma olan etkilerinin incelenmesi ve literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Manyega ve arkadaşlarının 2021'de yayınladığı ve %56.1'inin erkek olduğu 221 hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı 61 olarak bulunmuştu ve 5 yıllık genel sağkalım %21, medyan sağkalım ise 29 ay idi [94]. Bizim çalışmamıza 2010-2022 yılları arasında tanı konulan ve tedavi edilen 106'sı (%50.9) erkek olan 208 hasta dahil edildi. Tanı anı ortalama yaş literatürle uyumlu bulundu ve 61 idi. 5 yıllık toplam sağkalım %67.9 ve ortalama sağkalım 39.5 aydı. 5 yıllık sağkalımın ve genel sağkalımın daha uzun bulunması literatürde başlangıç kemoterapi rejiminin %65.2'sini Td (talidomid, deksametazon) oluşturmuşken bizim çalışmamızda başlangıç tedavinin %58.7'si VCD olmak üzere tamamının bortezomib temelli rejimlerden oluşması olarak değerlendirildi.

MM, ileri yaşlarda sıklığı artan ve erkeklerde daha sık görülen bir hematolojik malignitedir. Elsbah ve arkadaşlarının MM'nin epidemiyolojik ve prognostik verilerine ilişkin 192 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada erkeklerin ölüm oranı %67.2, kadınların %32.8 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.37$) [95]. Bizim çalışmamızda erkek hastaların 5 yıllık sağkalımı %71.3, kadın hastaların %65.9 olarak bulundu ve literatürle uyumlu olarak cinsiyetler arasında OS ve PFS açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.186$, $p=0.845$). Leleu ve arkadaşlarının MM genel sağkalımına etki eden prognostik faktörlerin incelendiği 14309 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada hastaların %54'ü ≤ 60 , %34.4'ü 61-70 ve %11.7'si ≥ 71 yaş grubundaydı ve ortalama OS sırasıyla 85, 57.9, 40 aydı ($p<0.001$), [96]. Bizim çalışmamızda, hastaların %65.9'u (137/208) ≤ 60 , %17.3'ü (36/208) 61-70 ve %16.8'i (35/208) ≥ 71 yaş grubundaydı. Ortalama OS sırasıyla 128, 76, 38 aydı ve literatürle benzer şekilde yaş genel sağkalım için negatif korelasyon göstermekteydi ($p=0.000$).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık görülen ağır zincir IgG (%55.2), ikinci sırada IgA (%22) vardı. Hafif zincir miyelom ise %17.9 idi. Ortanca OS IgG, IgA ve hafif zincir için sırasıyla 52, 43, 43 ay idi ve istatistiksel anlamlıydı ($p=0.002$), [97]. Bizim çalışmamızda hastaların %47.6'sı (99/208) IgG miyelom, %20.7'si (43/208) IgA miyelom, %31.7'si (62/208) hafif zincir miyelomdu. Ortanca OS sırasıyla 99, 62 ve 136 aydı ($p=0.045$). Literatürle uyumlu bir şekilde IgA miyelom hastalarının ortanca OS değeri belirgin azdı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı.

Anemi, MM hastalarında başlangıç bulgusu olarak sık karşımıza çıkmaktadır ve belirgin semptomlara neden olabileceğinden tanı aşamasındaki önemli ipuçlarından biridir. Hem bir semptom hem de uç organ hasarı belirteci olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde bir çalışmada 113 semptomatik miyelom hastası değerlendirilmiş ve hastaların %57'sinde anemi saptanmış, ortanca OS anemisi olan hastalarda 101 ay , anemisi olmayan hastalarda 96 ay bulunmuş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıkmış [97]. 836 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada hastaların %43'ünde tanı anında anemi saptanmış ve anemi genel sağkalım için negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.001$) [98]. Çalışmamızda 98 hastada anemi saptanırken 110 hastada anemi yoktu. Anemisi olan hastaların ortanca OS'si 99 ay iken anemisi olmayan hastalar için ortanca OS'ye ulaşamadı ve anemisi olan hastaların ortanca OS değerinin daha düşük olduğu gösterilerek aneminin OS üzerine etkisi literatür ile uyumlu şekilde bulundu ($p=0.027$).

Acquah ve arkadaşlarının 169 hasta serisinden oluşan bir çalışmasında hiperkalsemisi olan hastaların ortanca OS'leri 17 ay, olmayan hastaların 41 ay imiş ve hiperkalseminin genel sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştü ($p=0.004$) [99]. Zagouiri ve arkadaşlarının hiperkalsemin negatif prognostik faktör olmasıyla ilgili yaptıkları geniş bir kohortu içeren çalışmada hiperkalsemisi olan hastaların ortanca OS değeri belirgin olarak azdı ve istatistiksel anlamlıydı ($p<0.001$) [100]. Çalışmamızda hiperkalsemisi olan 30 hasta (%14.4) vardı ve hiperkalseminin literatürle uyumlu bir şekilde kötü prognostik faktör olduğu bulundu ($p=0.001$).

Böbrek tutulumu, MM hastalarında görülen yaygın bir uç organ komplikasyonudur ve MM hastalarının yaklaşık %10'unda kast nefropatisine bağlı

diyaliz tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı oluşmaktadır [101]. Mohty ve arkadaşları böbrek yetmezliği olan hastalarda olmayan hastalara göre genel sağkalım açısından fark olmadığını göstermişlerdir ($p=0.317$) [102]. Bizim çalışmamızda, literatüre benzer şekilde kreatinin >2 mg/dL olan hastaların genel sağkalım açısından diğer hastalardan farkı yoktu ($p=0.872$). Ancak progresyonsuz sağkalım için böbrek yetmezliği olan hastaların ortanca PFS değeri 46 ay iken böbrek yetmezliği olmayan hastaların ortanca PFS değeri 76 ay idi ve PFS açısından bu fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.044$). Böbrek yetersizliği olan hastaların $\beta 2$ -Mikroglobulin klirensindeki azalma ve $\beta 2$ -Mikroglobulinin ISS ve R-ISS'de kullanılması nedeniyle ileri evre hastalar olduğu bilinmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalardaki PFS değerinin belirgin düşmesini ve bunun istatistiksel anlamlı bulunmasını bu hastaların ileri evre olmaları ve tedavi yanıtlarındaki farklılıklarla ilişkilendirdik. Öte yandan OS'ye etki etmemesini böbrek yetmezliği olan hastaların daha tümör yükünün fazla olduğu dönemde tanı konulmasıyla açıkladık.

Çalışmamızda serum serbest hafif zincir (FLC) oranının OS ve PFS'ye etkisini değerlendirdik. SLiM kriterlerinde dikkate alınan kesme değeri olan 100'e göre değerlendirdiğimizde serum FLC oranı ≥ 100 olan 49 hasta, <100 olan 158 hasta vardı ve bu parametrenin OS'ye etkisi görülmezken ($p=0.323$), PFS için ortanca değerleri sırasıyla 41 ve 54 aydı ($p=0.032$). Tacchetti ve arkadaşlarının 128 hastanın dahil edildiği bir çalışmada serum FLC oranı ≥ 100 olan 64 hasta (%42.5) bulunmaktaydı [102]. Serum FLC oranı yüksek olan hastaların ortanca OS değeri 76 ay idi, <100 olan hastalar ile karşılaştırıldığında bu durum istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0.488$). Buna karşılık bizim çalışmamızda da olduğu gibi PFS açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0.028$). Hastalık yükünü gösteren FLC oranının PFS üzerine etkiliyken OS üzerine etkili olmamasının hastaların farklı tedavi protokollerine erişimin farklı olmasıyla ilgili olduğu düşünüldü.

Güncel tedavi seçeneklerine rağmen günümüzde OKHN, MM'nin standart tedavisi olmaya devam etmektedir. Yeni ajanların birinci basamak tedavide kullanılma sıklığının ve tedavi yanıtlarının iyileşmesine karşılık OKHN'nin hastalarda hem OS hem PFS verilerini iyileştirdiği gösterilmiştir [103]. Tang ve arkadaşlarının bir çalışmada OKHN olan hastalar için hem OS ($p<0.01$) hem PFS ($p<0.01$) OKHN

olmayanlara kıyasla anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [104]. Bizim çalışmamızda 123 hastaya OKHN yapıldı. OKHN yapılan hastaların genel sağkalımının yapılmayanlara göre daha iyi olduğu gösterildi ($p<0.01$). Nakil yapılan hastaların tanıdan nakile kadar giden süreleri incelendi. İlk 12 ay içerisinde nakil yapılan hastaların PFS açısından (0.046) daha iyi sonuçlar elde ettiği görüldü. Bunu OKHN'nin hastaların tedavi yanıtlarını artırmasıyla ilişkilendirdik.

MGUS veya SMM dönemindeki hastaların tedavi başlangıç zamanını belirlemek MM tedavi başarısı açısından üzerinde durulan bir yaklaşımdır. SMM ilk kez 1980 yılında Kyle ve Greipp tarafından tanımlandı [105]. O dönemden beri SMM tanılı hastalar için yüksek risk faktörlerini belirlemeye yönelik bir çok çalışma yayımlandı. SMM'nin 2 yıl içerisinde MM'ye ilerleme riskinin yüksek olduğu risk faktörleri üzerine duruldu. Kemik iliği plazma hücre oranının >60 , serum FLC oranının >100 olması ve MR'da 1'den fazla >5 mm lezyon varlığı SMM'li hastalarda ilk 2 yıl içerisinde MM'ye ilerleme riskinin $\%80$ 'den fazla olduğunu gösterdi [106, 107, 108]. Bu çalışmalardan yola çıkarak Rajkumar ve arkadaşları 2014 yılında üç yeni kriteri ekleyerek CRAB ile beraber SLiM kriterleri de MM tanısı koymada ve tedavi kararı alınmasında kullanılmaya başlandı [6]. SLiM kriterlerinin tanı ve tedavi kararına eklenmeleriyle birlikte MM'nin gidişatının önemli ölçüde iyileştiği bir meta analiz çalışmasıyla gösterilmiş oldu [109]. Nakaya ve arkadaşları bir çalışmada CRAB kriterlerinin MM hastalarında genel sağkalıma etkilerini araştırmışlar ve hiperkalsemi ve kemik tutulumunun olmasının hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde düşürdüğünü görmüşlerdir [10]. Başka bir çalışmada ise CRAB özelliklerinin varlığı OS için etkili değilken ($p=0.130$), tanı anında böbrek tutulumunun ve aneminin olması genel sağkalım için negatif belirteç olduğu gösterilmiştir [110]. Ren ve arkadaşlarının çalışmasında hızlı progresyon olan hastaların özelliklerine baktıklarında hiperkalsemi, anemi ve böbrek hasarı olan hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü [111]. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde tanı anında anemi varlığı, hiperkalsemi olması OS için anlamlı bulundu. Öte yandan böbrek hasarı olmasının PFS'yi negatif yönde etkilediği görüldü. Kemik tutulumunun olması ise hem OS hem PFS üzerine etkili değildi. Buna karşılık sadece kemik tutulumunun olduğu hastaların OS dağılımları incelendiğinde bunun OS üzerine etkisini görmek için yapılan analizde sadece kemik tutulumu ile

takip edilen hastaların ortanca OS'sine ulaşamazken diğer hasta grubunun ortanca OS değeri 117 ay idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.019$). Sadece kemik tutulumu ile prezente olan hastaların sağkalımlarının diğer hasta gruplarından belirgin daha iyi olduğu gösterildi. SLiM kriterlerinden ise sadece serum FLC oranının PFS üzerine etkili olduğu gösterildi ($p=0.032$). Çalışmamızda literatüre ek olarak CRAB ve SLiM kriterlerinin tek tek OS ve PFS üzerine etkilerine bakmanın yanı sıra artan kriter sayısına göre OS ve PFS etkileri de incelendi. Buna göre CRAB kriter sayısındaki artış genel sağkalım üzerine, SLiM kriter sayısındaki artış ise progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olarak bulundu ($p=0.035$, $p=0.049$). Bunu aslında tanıda kullanılan bu kriterlerin uç organ hasarını yansıtmaları ve artan kriter sayısının hastalık yüküyle ilişkili olmasıyla açıkladık.

MM prognozu için günümüzde en çok ISS ve R-ISS kullanılmaktadır. Hastalığın biyolojisi anlaşıldıkça sitogenetik anormalliklerin prognoz tayinindeki önemi artmıştır. Tümör yükü belirteci olan LDH ile birlikte R-ISS geliştirilmiştir. Scott ve arkadaşlarının bir çalışmasında R-ISS evresi ilerledikçe nüks sıklığının arttığı gözlemlenmiştir [112]. Aynı çalışmada ortanca OS değerlerinin ISS ve R-ISS için benzer, ortanca PFS için R-ISS'nin daha iyi olduğu görüldü [112]. Başka bir çalışmada ISS ve LDH yüksekliğinin daha düşük OS ile ilişkili olduğu görüldü ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi [110]. Gupta ve arkadaşlarının bir çalışmasında R-ISS hem OS hem de PFS'yi negatif yönde etkilediği gösterildi [113]. Bizim çalışmamızda ISS evre I, II, III için ortanca OS sırasıyla 60, 43, 41 ay idi ve ileri evrelerde OS'nin belirgin azaldığı görüldü ancak istatistiksel anlamlı değildi. R-ISS için de aynı şekilde hem OS hem de PFS için istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. DSS'de ise OS için anlamlı fark oluşmasa da PFS'nin ileri evrelerde belirgin azaldığı görüldü ve istatistiksel anlamlıydı ($p=0.013$). Bunu DSS'de CRAB kriterlerine bakılması ve ileri evrelerde uç organ hasarının kriter sayısının artırması ile ilişkilendirdik.

6. SONUÇ

MM, sağkalımı süresi değişken olan heterojen bir hastalıktır. Yeni tedavi ajanları ile sağkalım süreleri uzasa da sık nüks eden ve kür olmayan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bu nedenle sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi yöntemi ve yoğunluğunun belirlenmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda ISS ve R-ISS ileri evrelerinde ortanca genel sağkalım süresinin düştüğü gözlemlense de istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Buna karşılık CRAB kriter sayısının artmasıyla genel sağkalım arasında negatif bir ilişki olduğu istatistiksel olarak gösterildi. SLiM kriter sayısının ise hastalıksız sağkalım süresini negatif etkilediği görüldü. Öte yandan CRAB ve SLiM kriter sayısındaki artışın hastaların ISS ve R-ISS ileri evre olma oranlarını artırdığı izlendi. Bunu kriterlerin uç organ hasarı tutulumunu yansıtması ve artan kriter sayısının hastalık yükü ile ilişkili olmalarıyla açıkladık.

Çalışmamız gerçek yaşam verilerine dayanmakta olup CRAB ve SLiM kriterlerinin ISS ve R-ISS'den bağımsız prognostik belirteçler olabilecekleri ortaya konmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Klavuzu. Hematolog. 2020.
2. Medical Masterclass contributors, Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med (Lond). 2019;19(1):58-60.
3. Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22):5412-5417.
4. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3069-3075.
5. Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. Semin Hematol. 2009;46(2):110-117.
6. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):538-548.
7. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011;12(7):617-619.
8. Fonseca, R., Bergsagel, P. L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A. K., et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009;23(12):2210-2221.
9. Pulte, D., Jansen, L., Castro, F. A., Emrich, K., Katalinic, A., Holleczer, B., et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. Br J Haematol. 2015;171(2):189-196.
10. Nakaya, A., Fujita, S., Satake, A., Nakanishi, T., Azuma, Y., Tsubokura, Y., et al. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. Hematol Rep. 2017;9(1):6887.
11. Padala, S. A., Barsouk, A., Barsouk, A., Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021;9(1):3.
12. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Multiple myeloma. N Engl J Med, 2004. 351(18): p. 1860-73.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard?. Hematol Oncol. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65.
14. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res. 2011;183:3-23.
15. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood. 2008;111(6):2962-2972.

16. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol.* 2000;111(4):1035-1044.
17. Jones, H. B. (1848). III. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, (138), 55-62.
18. Waldeyer, W. V. (1875). Ueber bindegewebszellen. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 11(Suppl 1), 176-194.
19. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; [cited 2025 Jan 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
21. Padala, S. A., Barsouk, A., Barsouk, A., Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., et al. *Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma.* *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. Published 2021 Jan 20.
22. Howlander N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., et al. *SEER Cancer Statistics Review 1975–2016.* National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA: 2019
23. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385(9983):2197-2208.
24. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1364(1):32-51.
25. Ibrahim, M., Jang, M., Park, M., Gobianand, K., You, S., Yeon, S. H., et al. Capsaicin inhibits the adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by regulating cell proliferation, apoptosis, oxidative and nitrosative stress. *Food Funct.* 2015;6(7):2165-2178.
26. Reagan MR, Ghobrial IM. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):342-349.
27. Tsujimoto T, Lisukov IA, Huang N, Mahmoud MS, Kawano MM. Plasma cells induce apoptosis of pre-B cells by interacting with bone marrow stromal cells. *Blood.* 1996;87(8):3375-3383.
28. Kovacic N, Croucher PI, McDonald MM. Signaling between tumor cells and the host bone marrow microenvironment. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(1):125-139.
29. De Raeve HR, Vanderkerken K. The role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Histol Histopathol.* 2005;20(4):1227-1250.
30. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Rev.* Published online January 4, 2024.
31. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2019;10:1121. Published 2019 May 21.
32. Chesi M, Bergsagel PL. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2015;37 Suppl 1:108-114.
33. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107.

34. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(7):409-421.
35. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells*. 2021;10(2):336.
36. Kalff A, Spencer A. The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies. *Blood Cancer J*. 2012;2(9):89.
37. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(2):100-113.
38. Lannes, R., Samur, M., Perrot, A., Mazzotti, C., Divoux, M., Cazaubiel, T., et al. In Multiple Myeloma, High-Risk Secondary Genetic Events Observed at Relapse Are Present From Diagnosis in Tiny, Undetectable Subclonal Populations. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1695-1702.
39. Hanamura I. Gain/Amplification of Chromosome Arm 1q21 in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):256. Published 2021 Jan 12.
40. Hassan H, Szalat R. Genetic Predictors of Mortality in Patients with Multiple Myeloma. *Appl Clin Genet*. 2021;14:241-254. Published 2021 Apr 29.
41. Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
42. Bouchnita A, Eymard N, Moyo TK, Koury MJ, Volpert V. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am J Hematol*. 2016;91(4):371-378.
43. Beguin Y, Yerna M, Loo M, Weber M, Fillet G. Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol*. 1992;82(4):648-653.
44. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. *Cells*. 2022;11(15):2308.
45. Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110(11):1643-1650.
46. Nierste BA, Glackin CA, Kirshner J. Dkk-1 and IL-7 in plasma of patients with multiple myeloma prevent differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts. *Am J Blood Res*. 2014;4(2):73-85.
47. Evans CE, Ward C, Rathour L, Galasko CB. Myeloma affects both the growth and function of human osteoblast-like cells. *Clin Exp Metastasis*. 1992;10(1):33-38.
48. Giuliani, N., Morandi, F., Tagliaferri, S., Lazzaretti, M., Bonomini, S., Crugnola, M., et al. The proteasome inhibitor bortezomib affects osteoblast differentiation in vitro and in vivo in multiple myeloma patients. *Blood*. 2007;110(1):334-338.
49. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):2007-2017.
50. Hutchison, C. A., Batuman, V., Behrens, J., Bridoux, F., Sirac, C., Dispenzieri, A., et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):43-51.

51. Nasr, S. H., Satoskar, A., Markowitz, G. S., Valeri, A. M., Appel, G. B., Stokes, M. B., et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2055-2064.
52. Bao, L., Wang, Y., Lu, M., Chu, B., Shi, L., Gao, S., et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med*. 2020;9(23):8962-8969.
53. Yusuf, A. A., Natwick, T., Werther, W., Felici, D., Mahue, M., Bridges, K. R., et al. A retrospective analysis to examine factors associated with mortality in Medicare beneficiaries newly diagnosed with multiple myeloma. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(12):1989-1996.
54. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):175-181.
55. Blimark, C., Holmberg, E., Mellqvist, U. H., Landgren, O., Björkholm, M., Hultcrantz, M., et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-113.
56. Augustson, B. M., Begum, G., Dunn, J. A., Barth, N. J., Davies, F., Morgan, G., et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9219-9226.
57. Miceli, M. H., Dong, L., Graziutti, M. L., Fassas, A., Thertulien, R., Van Rhee, F., et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(9):857-864.
58. Angelova, E. A., Li, S., Wang, W., Bueso-Ramos, C., Tang, G., Medeiros, L. J., et al. IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol*. 2019;84:321-334.
59. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):673-688.
60. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-1107.
61. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F., Offord, J. R., et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-1369.
62. Turesson, I., Kovalchik, S. A., Pfeiffer, R. M., Kristinsson, S. Y., Goldin, L. R., Drayson, M. T., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338-345.
63. Kyle, R. A., Remstein, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kurtin, P. J., Hodnefield, J. M., et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-2590.
64. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(27-28):470-476.

65. Hillengass J, Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging "early myeloma". *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1355-1363.
66. Hillengass, J., Fechtner, K., Weber, M. A., Bäuerle, T., Ayyaz, S., Heiss, C., et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1606-1610.
67. Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420.
68. Costa LJ, Usmani SZ. Defining and Managing High-Risk Multiple Myeloma: Current Concepts. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1730-1737.
69. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
70. Ross, F. M., Avet-Loiseau, H., Ameye, G., Gutiérrez, N. C., Liebisch, P., O'Connor, S., et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012;97(8):1272-1277.
71. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med*. 1991;115(12):931-935.
72. Walker, B. A., Mavrommatis, K., Wardell, C. P., Ashby, T. C., Bauer, M., Davies, F., et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33(1):159-170.
73. D'Agostino, M., Cairns, D. A., Lahuerta, J. J., Wester, R., Bertsch, U., Waage, A., et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3406-3418.
74. Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve]]. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420.
75. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J*. 2022;12(5):83.
76. Bolli, N., Biancon, G., Moarii, M., Gimondi, S., Li, Y., de Philippis, C., et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia*. 2018;32(12):2604-2616.
77. Kapoor R, Kumar R, Dubey AP. Risk Stratification in Multiple Myeloma in Indian Settings. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(3):464-472.
78. Salazar, A. S., Recinos, L. M., Mian, H. S., Stoll, C., Simon, L. E., Sekhon, S., et al. Geriatric Assessment and Frailty Scores Predict Mortality in Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):488-496.

79. Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Corre, J., Robillard, N., Hulin, C., Chretien, M. L., et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(23):2456-2464.
80. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-1107.
81. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leypoldt LB. Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncol Res Treat*. 2021;44(12):690-699.
82. Fonseca, R., Abouzaid, S., Bonafede, M., Cai, Q., Parikh, K., Cosler, L., et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*. 2017;31(9):1915-1921.
83. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):94.
84. Kapoor P, Rajkumar SV. MAIA under the microscope - bringing trial design into focus. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):339-340.
85. Voorhees, P. M., Kaufman, J. L., Laubach, J., Sborov, D. W., Reeves, B., Rodriguez, C., et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945.
86. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss, M., Callander, N., Singh, A. K., et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1317-1330.
87. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2365-2366.
88. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527.
89. Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M., Sotto, J. J., Fuzibet, J. G., Rossi, J. F., et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
90. Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G., Bell, S. E., Hawkins, K., et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883.
91. Femand, J. P., Ravaud, P., Chevret, S., Divine, M., Leblond, V., Belanger, C., et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-3136.

92. Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(7):867-874.
93. Moreau, P., Kumar, S. K., San Miguel, J., Davies, F., Zamagni, E., Bahlis, N., et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):105-118.
94. Manyega, K. M., Lotodo, T. C., Oduor, M. A., Namaemba, D. F., Omondi, A. A., Oyolo, Y. L., et al. Retrospective Analysis of Presentation, Treatment, and Outcomes of Multiple Myeloma at a Large Public Referral Hospital in Eldoret, Kenya. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:391-399.
95. Elsabab, H., El Omri, H., Habas, E., Taha, R. Y., Elkourashy, S. A., Ibrahim, F., et al. Real world evidence of epidemiological trends, clinical presentation, and prognostic outcomes of multiple myeloma (2007-2021). *Front Med (Lausanne).* 2024;11:133
96. Leleu, X., Gorsh, B., Bessou, A., Paka, P., De Nascimento, J., Colin, et al. Survival outcomes for patients with multiple myeloma in France: A retrospective cohort study using the Système National des Données de Santé national healthcare database. *Eur J Haematol.* 2023;111(1):125-134.
97. Kim, K., Lee, J. H., Kim, J. S., Min, C. K., Yoon, S. S., Shimizu, K., et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol.* 2014;89(7):751-756.
98. Mohty, M., Knauf, W., Romanus, D., Corman, S., Verleger, K., Kwon, Y., et al. Real-world treatment patterns and outcomes in non-transplant newly diagnosed multiple Myeloma in France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):308-325.
99. Acquah ME, Hsing AW, McGuire V, Wang S, Birmann B, Dei-Adomakoh Y. Presentation and survival of multiple myeloma patients in Ghana: a review of 169 cases. *Ghana Med J.* 2019;53(1):52-58.
100. Zagouri, F., Kastiris, E., Zomas, A., Terpos, E., Katodritou, E., Symeonidis, A., et al. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol.* 2017;99(5):409-414.
101. Favà, A., Fulladosa, X., Montero, N., Draibe, J., Torras, J., Gomà, M., et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologist's view. *Clin Kidney J.* 2018;11(6):777-785.
102. Tacchetti, P., Cavo, M., Rocchi, S., Pezzi, A., Pantani, L., Brioli, A., et al. Prognostic impact of serial measurements of serum-free light chain assay throughout the course of newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(9):2058-2064.
103. Cavo, M., Gay, F., Beksac, M., Pantani, L., Petrucci, M. T., et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020. Jun;7(6):443.

104. Tang, H. K. K., Fung, C. Y., Hwang, Y. Y., Lee, H., Lau, G., Yip, S. F., et al. Prognostic factors in 448 newly diagnosed multiple myeloma receiving bortezomib-based induction: impact of ASCT, transplant refusal and high-risk MM. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(5):660-669.
105. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1980;302(24):1347-1349.
106. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;365(5):474-475.
107. Kastritis, E., Terpos, E., Moulopoulos, L., Spyropoulou-Vlachou, M., Kanellias, N., Eleftherakis-Papaiakovou, E., et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* 2013;27(4):947-953.
108. Hillengass, J., Fechtner, K., Weber, M. A., Bäuerle, T., Ayyaz, S., Heiss, C., et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1606-1610.
109. Ludwig H, Kainz S, Schreder M, Zojer N, Hinke A. 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.* 2023. 58:101910.
110. Yanamandra, U., Sharma, R., Shankar, S., Yadav, S., Kapoor, R., Pramanik, S., et al. Survival Outcomes of Newly Diagnosed Multiple Myeloma at a Tertiary Care Center in North India (IMAGE: 001A Study). *JCO Glob Oncol.* 2021;7:704-715.
111. Ren, L., Ren, Y., Yang, Y., Wang, W., Xu, T., Wang, Y., et al. Clinical profiles in multiple myeloma patients with extreme survivals: a study from a National Medical Center in China. *Hematology.* 2023;28(1):2277503.
112. Scott, E. C., Hari, P., Kumar, S., Fraser, R., Davila, O., Shah, N., et al. Staging Systems for Newly Diagnosed Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: The Revised International Staging System Shows the Most Differentiation between Groups. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):2443-2449.
113. Gupta, R., Kaur, G., Kumar, L., Rani, L., Mathur, N., Sharma, A., et al. Nucleic acid based risk assessment and staging for clinical practice in multiple myeloma. *Annals of hematology,* 97(12), 2447–2454.