



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MYELOM HASTALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

DR. AYŞE NUR GÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MYELOM
HASTALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

DR. AYŞE NUR GÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ENGİN KELKİTLİ

SAMSUN 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimleri ile bizlere katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez hazırlama sürecim de dahil olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca samimiyet ve ilgisini eksik etmeyen, bilimsel eğitimimiz için çaba gösteren değerli hocam Prof. Dr. Engin Kelkitli'ye,

4 yıllık bu süre içerisinde hiçbir zaman yardımını ve desteğini esirgemeyen, her daim yanımızda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Melda Dilek'e,

Beraber çalışma şansı yakaladığım, iş etiğine sahip değerli asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim canım annem, babam, ablam ve kardeşime,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Nur GÜL

BEYAN

“*Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multipl Myelom Hastalarının Retrospektif İncelemesi*” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayşe Nur GÜL

SAMSUN, 2023

ÖZET

Amaç: Otolog kök hücre nakli (OKHN), multipl myelom (MM) tanısı alan genç veya fit hastalarda standart ve önemli bir tedavidir. Bu çalışmada yeni açılan bir merkez olan erişkin kök hücre nakli merkezimizde ilk nakilin yapıldığı Ekim 2019 tarihinden Aralık 2022 tarihine kadar geçen sürede OKHN yapılan MM tanılı hastaların geriye dönük incelemesini yaptık.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Kök Hücre Nakil Merkezi'nde Ekim 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapılan 112 MM hastası çalışmaya alındı. Hastaların takibi Nisan 2023'te sonlandırıldı. Hastaların myelom tipi, uluslararası evreleme sistemi (ISS) evresi, nakil öncesi aldıkları kemoterapi rejimi ve kür sayısı, renal tutulum varlığı, kemik iliği selüleritesi ve fibrozis derecesi, mobilizasyon için uygulanan kök hücre toplama rejimi, nakil öncesi hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, OKHN öncesi hazırlık rejimi, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, yatış süresi, bu süre içerisinde gelişen komplikasyonlar, nakil sonrası yanıtları, nüks durumu, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım oranları ve bunlara etki eden faktörler incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %56,3'ü (n=63) erkek, %43,8'i (n=49) kadın olup; hastaların medyan yaşı 60 idi. Otolog kök hücre nakli öncesi indüksiyon tedavisi sonrasında yanıt değerlendirmesinde %24,1'i (n=27) tam yanıt (TY), %66,1'i (n=74) çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), %8'i (n=9) kısmi yanıt (KY), %0,9'u (n=1) durağan hastalık (DH) ve %0,9'u (n=1) progresif hastalık (PH) elde edildi. Toplanan CD34 kök hücre sayısı ortalanca $4,66 \times 10^6/\text{kg}$ (min: $2,67 \times 10^6/\text{kg}$ - max: $24,9 \times 10^6/\text{kg}$) idi. OKHN sonrası yanıtlar ise %33'ü (n=37) TY, %58,9'u (n=66) ÇİKY, %1,2'si (n=2) KY, %6,3'ü (n=7) PH idi. Ortanca engraftman süreleri nötrofil için 11 gün ve trombosit için 13 gündü. Hastaların %30,4'ünde (n=34) komplikasyon görülmezken en sık gözlenen komplikasyon nötropenik ateşti. OKHN'den sonra hesaplanan medyan izlem süresi 14 ay (ay aralığı 4-40) idi. Tüm grup için medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 23,8 ay iken genel sağkalım (OS) süresine ulaşılamadı. Beklenen 5 yıllık PFS %61,6 iken beklenen 5 yıllık OS ise %88,6 saptandı. PFS süresine etki eden faktörler incelendiğinde, hastalığın ISS evresi ($p=0.034$) ve OKHN öncesi alınan yanıt ($p=0.022$) ilişkili bulundu. Genel sağkalım süresine etki eden faktörler incelendiğinde ise yine hastalığın ISS evresi ($p=0.046$) ve OKHN öncesi alınan yanıtın ($p=0.008$) anlamlı olduğu bulundu.

Sonuç: OKHN, daha önce tedavi edilmemiş MM tanılı hastaların tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olmaya devam etmektedir. OKHN ncesi alınan yanıtın derinliği ve hastalığın evresi, iyi uzun süreli sonuçlarla ilişkilidir. Çalışmamız literatür ve güncel verilerle uyumlu olup yeni tanı MM hastalarında OKHN'nin halen önemli olduğunu ayrıca nakil öncesi yanıtın ve hastalığın evresinin sağkalımla ilişkili olduğunu gstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom; otolog kk hücre nakli; progresyon; sağkalım



ABSTRACT

Objective: Autologous stem cell transplantation (ASCT) is a standard and important treatment for young or fit patients with multiple myeloma (MM). In this study, we performed a retrospective review of patients diagnosed with MM who underwent ASCT in our newly opened adult stem cell transplant center between October 2019, when the first transplant was performed, and December 2022.

Material and Method: Between October 2019 and December 2022, 112 MM patients who underwent autologous stem cell transplantation at the Adult Stem Cell Transplant Center of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital were included in the study. The follow-up of the patients was terminated in April 2023. Patients' myeloma type, international staging system (ISS) stage, chemotherapy regimen and number of cycles received before transplantation, presence of renal involvement, bone marrow cellularity and degree of fibrosis, stem cell collection regimen for mobilization, pre-transplant hemoglobin, white blood cell, platelet count, pre-ASCT preparation regimen, neutrophil and platelet engraftment times, length of hospitalization, complications that developed during this period, post-transplant responses, relapse status, progression-free survival and overall survival rates were analyzed.

Results: Of the patients, 56.3% (n=63) were male and 43.8% (n=49) were female; the median age of the patients was 60 years. After induction therapy before autologous stem cell transplantation, 24.1% (n=27) had complete response (CR), 66.1% (n=74) had very good partial response (VGPR), 8% (n=9) had partial response (PR), 0.9% (n=1) had stable disease (SD) and 0.9% (n=1) had progressive disease (PD). The median number of CD34 stem cells collected was 4.66×10^6 /kg (min: 2.67×10^6 /kg - max: 24.9×10^6 /kg). Post-ASCT responses were CR in 33% (n=37), VGPR in 58.9% (n=66), PR in 1.2% (n=2), and PD in 6.3% (n=7). Median engraftment times were 11 days for neutrophils and 13 days for platelets. While 30.4% (n=34) of patients had no complications, the most common complication was neutropenic fever. The median follow-up period calculated after ASCT was 14 months (range 4-40 months). The median progression-free survival (PFS) for the entire group was 23.8 months, while overall survival (OS) was not reached.

Expected 5-year PFS was 61.6% and expected 5-year OS was 88.6%. When the factors affecting the PFS were analyzed, ISS stage of the disease ($p=0.034$) and the response before ASCT ($p=0.022$) were found have a statistically significant effect on PFS. When the factors affecting the overall survival were analyzed, ISS stage of the disease ($p=0.046$) and the response received prior to ASCT ($p=0.008$) were found to be statistically significant.

Conclusion: ASCT remains an indispensable part of the treatment of patients with previously untreated MM. The depth of response and the stage of the disease prior to ASCT are associated with good long-term outcomes. Our study is in line with the literature and current data and demonstrated that ASCT is still important in patients with newly diagnosed MM and that pre-transplant response and disease stage are associated with survival.

Keywords: Multiple myeloma; autologous stem cell transplantation; progression;

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tanım	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Patogenez.....	2
2.4 Klinik.....	3
2.4.1 Anemi	4
2.4.2 Kemik Hastalığı	4
2.4.3 Hiperkalsemi	6
2.4.4 Böbrek Hasarı	6
2.4.5 Enfeksiyon	7
2.4.6 Hemostaz-Hiperviskozite.....	9
2.4.7 Nörolojik bulgular.....	9
2.5 Laboratuvar	9
2.6 Görüntüleme	10
2.7 Tanı.....	11
2.8 Ayırıcı Tanı	12
2.9 Prognoz.....	13
2.9.1 Hasta ilişkili faktörler	13
2.9.2 Evreleme	14
2.9.3 Risk Sınıflandırması	15
2.10 Tedavi.....	15
2.10.1 Otolog hematopoietik kök hücre nakli için uygun olan hastalar	16
2.10.2 Otolog hematopoietik kök hücre nakli için uygun olmayan hastalar.....	18
2.10.3 Relaps/Refrakter Multipl Miyelom Tedavisi	19
2.10.3 Yanıt değerlendirmesi.....	21
2.11 Multipl miyelomda otolog kök hücre nakli	22
2.11.1 Yeni ajanlar çağında OKHN.....	23
2.11.2 İndüksiyon kemoterapisi	23
2.11.3 Kök hücre mobilizasyonu	24
2.11.4 OKHN zamanlaması	26
2.11.5 Hazırlık Rejimi	27
2.11.6 Nakil Sırasında Bakım	27
2.11.7 OKHN sonrası konsolidasyon.....	27
2.11.8 OKHN sonrası idame.....	28
2.11.9 Nakil Sonrası Takip	28
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Klinik, Laboratuvar, Kemik İliği ve Radyolojik Değerlendirme	29
3.2 İstatistiksel Değerlendirme	30
3.3. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni	31
4.BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Bulgular.....	32
4.2. Laboratuvar Değerleri	32
4.3. Evreleme.....	33

4.4. Kemik İliği Değerlendirilmesi.....	33
4.5. Nakil Öncesi Tedavi ve Tedavi Yanıtları.....	33
4.6. Kök Hücre Mobilizasyonu	34
4.7. Hazırlık Rejimi ve Nakil	35
4.8. Nakil Sonrası Takip.....	35
4.5. Sağkalım Analizleri.....	35
4.6. OKHN Sonrası Yanıt, Relaps Sağkalım Sonuçları ve Etki Eden Faktörler	36
4.6.1. OKHN Sonrası 100. Gün Yanıt	36
4.6.2 Relaps.....	38
4.6.3 Sağkalım	39
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ	49
7.KAYNAKLAR	50
8.1.Etik Kurul Onayı	63
8.2. Orijinallik raporu.....	64



KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ATN	: Akut tübüler nekroz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
cP	: Centipoise
CRP	: C-reaktif protein
ÇİKY	: Çok iyi kısmi yanıt
Dara-VTd	: Daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon
DH	: Durağan hastalık
DRd	: Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DSS	: Durie-Somon evresi
EFS	: Olaysız sağkalım
EPO	: Eritropoetin
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FISH	: Floresan İn situ Hibridizasyonu
FLC	: Serbest hafif zincir
FLCR	: Serbest hafif zincir oranı
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
Hb	: Hemogloblin
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IMiD	: İmmün modölatör ajanlar
IMWG	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
IRd	: İxazomib, lenalidomid, deksametazon
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
KRd	: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
KY	: Kısmi yanıt
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LPL	: Lenfoplazmositik lenfoma
MCN	: Miyelom cast nefropatisi
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein

MM	: Multipl miyelom
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati
MRD	: Minimal rezidüel hastalık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MY	: Minimal yanıt
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
NYHA	: New York Kalp Derneği
OKHN	: Otolog kök hücre nakli
OS	: Genel sağkalım
pCD34	: periferik kan CD34
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PD	: Progresif hastalık
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PI	: Proteozom inhibitörleri
PTHrP	: Parathormon ilişkili peptit
Rd	: Lenalidomid, deksametazon
R-ISS	: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi
SB2M	: Serum beta-2 mikroglobulin
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
sTY	: Sıkı tam yanıt
SMM	: Smoldering multipl miyelom
SS	: Standart sapma
TMP-SMX	: Trimetoprim-sülfametoksazol
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TY	: Tam yanıt
VCd	: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon
Vd	: Bortezomib, deksametazon
VMP	: Bortezomib, melfalan, deksametazon
VRd	: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VTd	: Bortezomib, talidomid, deksametazon
WM	: Waldenström makroglobulinemisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MM’da klinik ve labaratuvar bulgularının dağılımı	3
Tablo 2. Miyelom tanımlayıcı olaylar.....	12
Tablo 3. R-ISS evreleri	14
Tablo 4. Multipl Miyelom için Mayo Klinik Risk Sınıflandırması	15
Tablo 5. Standart IMWG yanıt kriterleri.....	22
Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	32
Tablo 7. Paraprotein alt tipleri	32
Tablo 8. ISS’ye göre hastaların dağılımı.....	33
Tablo 9. Kemik iliği fibrozis derecesine göre hastaların dağılımı	33
Tablo 10. OKHN öncesi indüksiyon rejimleri	34
Tablo 11. OKHN öncesi indüksiyon tedavisi ile alınan yanıt oranları	34
Tablo 12. Mobilizasyon öncesi beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerleri	34
Tablo 13. OKHN öncesi beyaz küre, hemoglobin, trombosit ve lenfosit değerleri...	35
Tablo 14. OKHN sonrası 100. gün yanıt oranları	35
Tablo 15. Yaşa göre OKHN sonrası 100. gün yanıtlar	36
Tablo 16. OKHN öncesi miyelom yanıtı ile OKHN 100. gün sonrası yanıt arasındaki ilişki.....	36
Tablo 17. Böbrek tutulumu ile OKHN sonrası 100. Gün yanıt arasındaki ilişki	37
Tablo 18. ISS evresi ile OKHN sonrası yanıtlar	37
Tablo 19. CD34 sayısı ile OKHN sonrası 100. gün yanıt arasındaki ilişki	37
Tablo 20. Nakil öncesi hemoglobin, platelet, beyaz küre sayıları ve engraftman süreleri ile OKHN sonrası yanıt arasındaki ilişki	38
Tablo 21. OKHN sonrası 100. Gün yanıt ile relaps arasındaki ilişki.....	38
Tablo 22. Progresyonsuz sağkalım’a etki eden faktörler	40
Tablo 23. Genel sağkalıma etki eden faktörler	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yeni Tanı Nakile Uygun Hasta.....	18
Şekil 2. Yeni Tanı Nakile Uygun Olmayan Hasta	19
Şekil 3. Relaps MM Tedavisi.....	21
Şekil 4. Progresyonsuz sağkalım.....	39
Şekil 5. Genel sağkalım.....	39



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile oluşan bir neoplastik plazma hücre diskrazisidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 10.000'de 1 olarak en yaygın görülen plazma hücre diskrazisi olan MM tüm kanserlerin %1-2'sini ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %17'sini oluşturur (2). Lenfomalardan sonra 2. en sık görülen hematolojik malignitedir (3). Tarihsel olarak kök hücre naklinin ilk kez Edward Donall Thomas tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir. MM'de ilk kök hücre nakli ise 1970'li yıllarda yapılmıştır (4). 1990'lı yıllardan itibaren transplantasyona uygun multipl miyelom tanılı hastalarda standart tedavi olmuştur.

Ülkemizde ilk kök hücre nakli 1980'li yıllarda yapılmış olup fakültemizde ise Ekim 2019 tarihinde ilk kök hücre nakli yapılmıştır. Otolog kök hücre naklinin en çok yapıldığı hastalıklar MM ve lenfomalardır. Otolog kök hücre nakli için uygunluk sadece kronolojik yaşa göre değil aynı zamanda hastanın kırılgan olup olmamasına ve komorbid durumlarına bağlıdır. Nakil için uygun olan MM hastaları remisyon indüksiyon kemoterapisi sonrası yanıt alındı ise kök hücre mobilizasyon aşamasına geçer ve kök hücreler mobilizasyon rejiminde kullanılan ajanlar ile toplanır. Nakil öncesi hastalara yüksek doz kemoterapi verilerek sonrasında toplanan kök hücreler hastaya geri verilir. Bundan sonraki aşama kemik iliğinin toparlanması, aplaziden çıkması aşaması olan engraftman aşamasıdır.

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Kök Hücre Nakil Merkezi'nde Ekim 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapılan 112 MM hastası ele alınmıştır. Hastaların takibi Nisan 2023 tarihinde sonlandırılmıştır. Hastaların myelom tipi, uluslararası evreleme sistemi (ISS) evresi, nakil öncesi aldıkları kemoterapi rejimi ve kür sayısı, renal tutulum varlığı, kemik iliği selüleritesi ve fibrozis derecesi, mobilizasyon için uygulanan kök hücre toplama rejimi, nakil öncesi hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, OKHN öncesi hazırlık rejimi, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, yatış süresi, bu süre içerisinde gelişen komplikasyonlar, nakil sonrası yanıtları, nüks durumu, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım oranları ve bunlara etki eden faktörler incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Multiple miyelom (MM), plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile oluşan bir neoplastik plazma hücre diskrazisidir (1). Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), smoldering multipl miyelom (SMM), semptomatik multipl miyelom ve plazma hücreli lösemi değişik spektrumdaki plazma hücre bozuklarıdır. Plazma hücreleri IgG, IgA, IgM, IgD, IgE alt tipi immunglobulin ağır zincir ve kappa veya lambda tipi hafif zincir üretimi gerçekleştirir. Nadir bir kısmında plazma hücreleri monoklonal protein üretmez ve nonsekretuar multipl miyelom oluşur.

Multipl miyelomda plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu sonucunda anemi, kemik yıkımı, patolojik kırıklar ve hiperkalsemi; aşırı Ig üretimi ve birikmesi sonucu böbrek yetmeziliğine sebep olmaktadır (5).

2.2 Epidemiyoloji

Multipl miyelom, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 10.000'de 1 olarak en yaygın görülen plazma hücre diskrazisidir. MM tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini ve hematolojik malignitelerin yaklaşık %17'sini oluşturur (2). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (erkek kadın oranı 1,4 /1). Miyelom yaşlı yetişkinlerin hastalığıdır. Tanı anındaki medyan yaş ortalama 65 ila 74'tür. Hastaların %10'u 50 yaşının altındadır (6).

MM vakalarının az bir kısmı ise aileseldir. Birinci derece akrabasında MM tanısı olan kişilerde hastalık gelişme riski yaklaşık 3,7 kat yüksektir (7). MM gelişme riskini artıran bir diğer faktör ise vücut kitle indeksi artışıdır (8).

2.3 Patogenezi

Multipl miyelomun patofizyolojisi, plazma hücre kökenli malign bir klonun replikasyonuna yol açan karmaşık bir süreçtir. MM post-germinal merkez plazma hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanır (9). Germinal merkezde bulunan plazma hücrelerinde immünoglobulin (Ig) genlerinin değişken bölgesinde somatik mutasyonlar gelişir (10). Premalign plazma hücre diskrazisi olan MGUS ve SMM'de başlangıç mutasyonları bulunur. Bu mutasyonlar MM gelişimi için zorunludur ancak yeterli değildir.

MM gelişmeden önce MGUS olarak bilinen premalign plazma hücresi proliferasyon bozukluğu gelişir (11). MGUS, 50 yaş üstünde %3 görülen yaygın bir durumdur ve yaşla beraber artış gösterir. MGUS tanılı hastaların yılda %1'i MM'ye ilerlemektedir (11, 12). MGUS'un MM'ye transformasyonuna kemik iliği mikroçevresindeki neoplastik değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (13). SMM'den MM'ye dönüşüm riski ise ilk 5 yıl içerisinde yılda %10 iken 5 yıldan sonra bu risk giderek azalır ancak kaybolmaz (14).

2.4 Klinik

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde çoğalan klonal plazma hücrelerinin infiltrasyonu ve bu hücrelerin monoklonal immunoglobulin üretimi ile organ tutulumuna neden olur. MM'nin semptom ve bulguları nonspesifik olabilir. Bunlar yorgunluk, kemik ağrısı, kolay morarma, kanama, tekrarlayan enfeksiyonlar, anemi belirtileri, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, litik kemik lezyonları, hiperviskozite ve hipogamaglobulinemidir (15).

MM'de görülen semptomlar Ig birikimine bağlı gelişen böbrek yetmezliği, kemik patolojilerine bağlı hiperkalsemi, kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen anemi ve hipogamaglobulinemiye bağlı olarak ortaya çıkar (16). Hastalar en sık klinik bulgu olarak kemik ağrıları ile hastaneye başvururlar. Bunun yanı sıra bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, yorgunluk, tekrarlayan enfeksiyonlar, ateş, nörolojik semptomlar gibi nonspesifik semptomlar görülebilir (15).

MM tanılı 1027 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastalarda gözlenen major klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir (6).

Tablo 1. MM'da klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Semptom veya Laboratuvar Bulgusu	Yüzdelere
Anemi	%73
Kemik ağrısı	%58
Renal yetmezlik	%48
Halsizlik/Güçsüzlük	%32
Hiperkalsemi	%28
Kilo kaybı	%24
Hepatomegali	%4
Splenomegali	%1
Lenfadenopati	%0.7

Ayrıca MM tanısı olan hastaların yaklaşık %20'sinde herhangi bir klinik bulgu olmayıp rutin tetkikler sırasında saptanan anormallikler sonucunda tanı koyulur (17).

2.4.1 Anemi

MM'de görülen en yaygın klinik bulgu anemi olup hemoglobin <10 g/dL veya alt sınırın 2 g/dL altında olması tanı kriterlerinden biridir. Başvuru sırasında hastaların %40 ile %73'ünde 12 g/dL'den daha düşük bir hemoglobin konsantrasyonu görülür ve hastaların %82'sinde gözlenen halsizlik ve yorgunluğa katkıda bulunur. Anemi kemik iliğinin infiltrasyonu ile ilişkilidir. Çoğu hastada normokromik ve normositiktir ancak %9-10 oranında makrositoz da görülebilir. Normositik, normokrom anemi tanı anında hastaların %73'ünde ve hastalığın seyri sırasında %97'sinde mevcuttur (6).

Kemik iliği infiltrasyonu dışında ayrıca tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler eritropoezi inhibe edebilir (18). MM'li hastalarda Fas ligand aracılı eritroid apoptoz da artar (19). Akut faz proteini olan hepsidin, MM gelişimini indükleyen sitokinlerden interlökin-6 (IL-6) tarafından uyarılarak bağırsaktan demir emilimini engeller (20). Ayrıca MM'nin neden olduğu böbrek yetmezliğinden kaynaklanan eritropoetin (EPO) eksikliği anemiye katkıda bulunur.

2.4.2 Kemik Hastalığı

MM seyrinde kemik hastalığı önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Artmış osteoklastik aktivite ilişkili lezyonlar ve bu lezyonlar sonucu gelişen kemik ağrıları, patolojik fraktürler, spinal kord basısı ve hiperkalsemi ile karakterizedir (21). Hastaların yaklaşık yarısı kemik ağrısı ile başvurur ve %80'inde kemik hastalığı bulunur. MM tanılı hastalar, meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri gibi kemik metastazı sık yapan kanserlere göre en yüksek kırık oranına (%43) sahiptir. Patolojik fraktür gelişen hastalarda ise %20 artmış mortalite izlenmektedir (6, 22). Patolojik kırıklar yaklaşık %70 oranında, torasik veya lomber vertebralarda görülür (23).

MM'de osteoklastik aktivitedeki artışın osteoblast hücreleri tarafından yeni kemik oluşumu ile karşılanamaması sonucu kemik hastalığı oluşur. MM hücreleri osteoklast aktivitesini artırırken osteoblast diferansiasyonunu inhibe eder (24, 25). Osteoklastik aktivitedeki artış sonucu oluşan kemik rezorpsiyonu ile beraber azalmış kemik formasyonu mevcuttur (26). Osteoklastik aktivite artışı ile ilişkili rezorpsiyon ile baskılanmış osteoblast aktivitesi kemik mineralizasyonunun azalmasına ve litik lezyonlara yol açar.

Kemik lezyonlarının gelişmesinden önce, osteoklastik ve osteoblastik aktivitede artış gözlenir (27). MM'de IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-11, TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1 α , NF- κ β (RANK) ligandının reseptör aktivatörü, parathormon ilişkili peptit (PTHrP) osteoklastik aktiviteyi arttıran sitokinlerdir (28).

Hastaların %2'sinden daha azında sinir kökü veya omurilik sıkışmasına neden olabilir. Alternatif olarak, MM bir vertebral cismin mekanik bütünlüğünü bozarak plazmasitoma veya kemik parçalarının spinal kanala retropulsiyonu ile kompresyon kırığına neden olarak yine nörolojik defisite neden olabilir. Hastaların yaklaşık %75'inde konvansiyonel radyografide litik lezyonlar, osteoporoz veya kırıklar vardır. Omurlar, kafatası, kaburgalar, sternum, proksimal humeri ve femur en sık tutulan kemiklerdir.

Miyelomun kemik lezyonları karakteristik olarak litik karakterde olduğu için tüm vücut bilgisayarlı tomografisi (BT), düz radyografilere göre tercih edilmektedir (29). Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu'nun bir çalışmasında MM'li hastalarda bilgisayarlı tomografi ile geleneksel kemik taraması karşılaştırılmıştır. MM'li 212 hastadan oluşan bu seride, hastaların %20'sinde her iki yöntemle de lezyon saptanmış, %49'unda ise her iki yöntemle litik kemik lezyonu saptanmamıştır. Tüm vücut BT ise, konvansiyonel radyografinin %25 oranında tespit edemediği lezyonları saptamıştır (30).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pelvis ve omurgadaki lezyonların saptanmasında radyografilerden üstündür (31). MRG'de, semptomatik MM'li hastaların %48'inde spinal infiltrasyon veya osteoporoza bağlı vertebral kırıklar ve %20'sinde spinal kanal daralması görülür (32). MRG'de kemik iliği infiltrasyonunun saptanması, kortikal kemik bütünlüğünün bozulması anlamına gelmez. MRG prognostik bir faktör olarak ve minimal rezidüel hastalığı (MRD) belirlemek için de kullanılabilir (33).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET/BT) duyarlılığı %84 ila %92 ve özgüllüğü %83 ila %100 şeklindedir (34). PET/BT, kemik hasarını nispeten yüksek hassasiyet ve özgüllükle değerlendirdiğinden ve klonal plazma hücrelerinin ekstramedüller bölgelerini saptadığından MM'li hastaların incelenmesi için değerli bir araç olarak kabul edilir. PET/BT'nin dezavantajı, çok küçük lezyonları (<1 cm) tespit edememesidir. Radyasyonun neden olduğu inflamatuvar değişiklikler yanlış pozitifliğe

yol açabilir, bu nedenle tedaviden en az 2 ay sonra kontrol görüntüleme yapılmalıdır (35).

PET/BT'nin veya MRG'nin kullanılması, şüpheli bir soliter plazmasitom veya SMM tanısını doğrulamak için zorunludur (36). FDG aviditesindeki değişiklikler, MRG taramalarına kıyasla tedaviye yanıtın daha erken değerlendirilmesini sağlayabilir. Ayrıca PET/BT, MRD'yi tanımlamak için de kullanılabilir (33).

2.4.3 Hiperkalsemi

MM'de kemik demineralizasyonunun bir sonucu olarak hiperkalsemi meydana gelebilir. Hiperkalsemi hastaların %18 ile %30'unda görülür. Yaklaşık %13 hastada serum kalsiyum konsantrasyonları 11 mg/dL'den fazladır. Başvuru anında hastaların hiperkalsemi oranları, erken teşhis de artış nedeniyle son yıllarda azalmaktadır (6). Hiperkalsemik hastalar yorgunluk, kabızlık, mide bulantısı ve bilinç bulanıklığından şikayet edebilir. Hiperkalsemiye bağlı olarak hastalarda poliüri, polidipsi, kabızlık, bulantı, kusma ve letarji gelişebilir (37).

Hastada yüksek serum kalsiyum düzeyi varsa ancak hiperkalsemi semptomu yoksa iyonize kalsiyum ölçülmelidir, M proteininin kalsiyum ile bağlanması nedeniyle serum kalsiyum konsantrasyonunda yükselme olabileceğine dikkat edilmelidir (38).

2.4.4 Böbrek Hasarı

MM hastalarının yaklaşık %25'inde tanı anında serum kreatinin değeri 2 mg/dL'nin üzerindedir. Diğer %25 hastada ise hafif yüksek kreatinin değerleri vardır (6, 39). MM'de böbrek hasarında birçok farklı mekanizma vardır. Bu farklı böbrek patolojileri farklı klinik bulgu, tedavi ve prognoz ile ilişkilidir. MM'de böbrek hasarı plazma hücrelerinden üretilen monoklonal Ig veya Ig fragmanları üretimi sonucu oluşur. Akut böbrek hasarında (ABH) en sık görülen histolojik tanı miyelom cast nefropatisi (MCN) ve akut tübüler nekrozdur (ATN) (40).

Bence Jones proteini ve IgD artışı MM'li hastalarda en yüksek böbrek yetmezliği nedenleridir (41). Serbest hafif zincir proteinürisi, böbrek yetmezliği için bir risk faktörüdür. MM böbreği ile ilişkili böbrek yetmezliğine katkıda bulunan faktörler arasında hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaçların kullanımı yer alır. En sık görülen nefrotoksik ajanlar radyokontrast maddeler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), bifosfanatlar ve özellikle lenalidomid gibi tedavide kullanılan ajanlardır (42).

Böbrek yetmezliği tedavi ile düzelmeyen hastalarda, tedavi sonucu düzelen hastalara göre mortalite 4 ile 7 kat daha fazladır, ancak tedavi ile düzelen böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite, böbrek yetmezliği gelişmemiş olanlara göre daha düşüktür (43, 44).

Böbrek fonksiyonunun iyileşmesini öngören faktörler arasında 4 mg/dL'den düşük serum kreatinin, 11,5 mg/dL'den yüksek serum kalsiyum değeri, 24 saatte 1 gramdan az proteinüri, yeterli hidrasyon ve MM'ye yönelik tedavi yer alır (45). 21 günlük tedavi ile serbest hafif zincirde en az %60'lık bir azalma elde etmek, hastaların %80'i için böbrek fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (46).

MM böbreğinin patolojik lezyonu, tübüllerde yoğun, sıklıkla lamine, tübüler silendirler şeklinde monoklonal hafif zincirlerden oluşur. Bu yapı albümin ve Tamm Horsfall proteini içerir. Hafif zincirler normalde glomerüller tarafından süzülür ve nefronun proksimal tübüllerinde yeniden emilir. MM'deki hafif zincir aşırı üretimi nedeniyle reabsorbsiyon kapasitesi aşılabılır ve bunun sonucunda 100 mg-20 g/gün arası değişen atılım olabilir (47).

Miyelom böbreğinin önemli bir özelliği, glomerüler değil tübüler bir hastalık olmasıdır. Glomerüler fonksiyon başlangıçta korunur ve glomerüler hastalıkta gözlenen spesifik olmayan protein kaybı yerine idrarda immünoglobulin hafif zincir proteini kaybı vardır. Bu özellik böbrek lezyonunu tahmin etmeye yardımcı olur. Spesifik olmayan protein kaybı amiloidoz ile hafif zincir proteini kaybı ise miyelom böbreği ile uyumludur (48).

MM tanılı 62 hastadan oluşan bir otopsi serisinde, en yaygın bulgular arasında tübüler atrofi ve fibrozis (%77), tübüler hiyalin silendirler (%62), tübüler epitelyal dev hücre reaksiyonu (%48) ve nefrokalsinoz (%42) yer alır. Akut ve kronik piyelonefrit vakaların sırasıyla %20 ve %23'ünde gözlendi. Plazma hücre infiltratları ve amiloid vakaların sırasıyla %10 ve %5'inde gözlendi (49).

2.4.5 Enfeksiyon

MM'li hastalarda enfeksiyon önemli bir komplikasyon ve önde gelen ölüm nedenidir (50). Enfeksiyon riski, hastalığın kendisinin neden olduğu immün yetmezliğe ve tedavinin farklı aşamalarında verilen kemoterapi rejimlerine bağlıdır (51).

MM tanılı hastalarda enfeksiyon oranı, genel popülasyona göre çok daha yüksektir. 2004 ve 2007 yılları arasında İsveç'te 9253 MM hastası ve hematolojik malignitesi

olmayan 34931 hasta ile yapılan bir çalışmada, MM tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla 7 kat daha yüksek enfeksiyon riski görüldü. Teşhisten sonraki ilk yılda risk 11 kat daha fazla izlendi. En yaygın enfeksiyonlar ise menenjit, sepsis, pnömoni, osteomyelit, selülit ve piyelonefrit idi. Viral enfeksiyon riski genel olarak 10 kat daha yüksekti. İnfluenza enfeksiyonu ve herpes zoster en sık görülen viral enfeksiyonlardı (52).

Yeni tanı almış MM hastalarında immün yetmezlik multifaktöryeldir. Birinci neden hipogamaglobulinemi ve kapsüllü bakterilerin neden olduğu artmış enfeksiyon riski ile kendini gösteren B hücre yetmezliğidir (53). Lenfopeni ve kemik iliği infiltrasyonuna sekonder gelişen nötropeni enfeksiyon olasılığını daha da artırır (51). IL-6 ve IL-10 gibi miyelom hücreleri tarafından salınan sitokinler, Th1/Th2 oranında dengesizliğe neden olarak kusurlu bir Th1 yanıtına neden olur (54).

1980 ve 2002 yılları arasında Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından 3107 MM hastasını ile yapılan bir çalışmada tanıyı takip eden 60 gün içinde %10'luk bir ölüm oranı bildirildi. Ölüm nedenleri %45 enfeksiyon, %28 böbrek yetmezliği ve %8 vasküler olaylardı (miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay). En sık ölüm nedeni enfeksiyonlardı ve bakteriyel enfeksiyonların yüzde 66'sını pnömoni oluşturmaktaydı (55).

Böbrekler tarafından temizlenen MM ajanlarının kullanımı, böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda kullanıldığında enfeksiyon riskini artırır. Kemoterapötik rejimden bağımsız olarak, tümör yükü, enfeksiyon riskinin bir başka önemli belirleyicisidir; hastalığın remisyon veya plato fazındakilere kıyasla aktif hastalığı olan hastalarda daha yüksek enfeksiyon oranları görülür (56). MM'li hastalarda enfeksiyonlar %10'luk erken mortaliteye neden olur. Bu erken mortaliteyi azaltmak için antimikrobiyal profilaksi önerilmektedir (57).

Randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, yeni teşhis edilmiş tüm MM hastalarına tedavinin ilk üç ayında levofloksasin (günde bir kez 500 mg oral) ile antibakteriyel profilaksi önerilmektedir (58). Bu sürenin ardından, 3-4 kür indüksiyon kemoterapisine yanıt vermeyen hastalarda hastalık kontrol altına alınana kadar genellikle antibakteriyel profilaksiye devam edilir. Tedaviye yanıt verenler için, hasta tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon atakları yaşamadığı sürece profilaksi rutin olarak önerilmemektedir.

Yeni tanı almış 54 MM hastası ile yapılan randomize kontrollü çalışmada, 2 ay boyunca günde 12 saatte bir 160/800 mg trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) alan ve profilaksi almayan grup karşılaştırıldı. TMP-SMX grubundaki 28 hastanın 2'sinde (%7) ve kontrol grubundaki 26 hastanın 11'inde (%42) bakteriyel enfeksiyonlar meydana geldi ($p>0,005$) (59).

2.4.6 Hemostaz-Hiperviskozite

MM'nin bir komplikasyonu olan kanama, hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir. Trombositopeni, üremi, hiperviskozite ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir.

Hipergamaglobulinemi, serum viskozitesini artırır ve hiperviskozite sendromunun en yaygın nedenidir. MM hastalarının %7'sinde serum viskozitesi 4 cP'den büyüktür (normal $\leq 1,8$ cP). Hiperviskozite semptomları arasında kanama (özellikle oronazal bölgelerde), purpura, görme keskinliğinde azalma, retinopati, nörolojik semptomlar, nefes darlığı, artmış plazma hacmi ve konjestif kalp yetmezliği yer alır (6). Genellikle IgM miyelomu ile bağlantılı olarak, nadir hiperviskozite vakaları bildirilmiştir (60). Hiperviskozite ile ilişkili semptomlara sahip olan hastalar acil terapötik plazma değişimi işlemine alınmalıdır (61).

2.4.7 Nörolojik bulgular

MM'de nörolojik bulgular nadir görülür ancak spinal kord basısı veya hiperviskozite nedeniyle acil müdahale gerekebilir. Omurilik kompresyonu hastaların yaklaşık %5'inde meydana gelir; alt ekstremitelerde güçsüzlük, parestezi, mesane veya bağırsak disfonksiyonu ve idrar inkontinansı ile birlikte şiddetli sırt ağrısı olan hastalarda şüphelenilmelidir (62).

Radikülopati, MM'nin en yaygın görülen nörolojik komplikasyonudur ve genellikle torasik veya lumbosakral bölgede görülür (62). Periferik nöropati, MM'de ilk tanı anında nadir olarak görülür ancak nöropati varsa sıklıkla AL amiloidoza bağlıdır. Periferik nöropati tedavilerden kaynaklanabilir. MM tanılı hastalarının %20'sinde ilk tanı anında, %75'inde ise tedaviye sekonder periferik nöropati ortaya çıkar (63).

2.5 Laboratuvar

MM tanılı hastaların büyük çoğunluğu, serum serbest hafif zincir analizi, serum/idrar protein elektroforezi veya serum/idrar immünfiksasyonu ile tespit edilen ve malign

plazma hücreleri tarafından üretilen bir monoklonal proteine sahiptir (64). Bu 3 test birlikte kullanıldığında, MM hastalarının %97'sinde M proteini tespit edilir. Serum/idrara protein elektroforezinde MM hastalarının %10'unda hipogamaglobulinemi görülürken %80'inde M proteini görülür. Serum/idrarda immüfiksasyonda ise %93 hastada M proteini görülür (6).

Serbest hafif zincir (FLC) testi, serumda ağır zincirlere bağlı olmayan kappa ve lambda hafif immünoglobulin zincirlerini ölçer. MM'li hastaların yaklaşık %90'ında anormal FLC oranları görülmektedir (65). FLC oranı ≥ 100 olması MM için tanısal olarak kabul edilir (66).

MM tanılı hastalar sıklıkla cast nefropatisine bağlı böbrek yetmezliği ile başvururlar. Ayrıca MM ile ilişkili böbrek hastalığı, amiloidoz ve hafif zincir hastalığına bağlı olabilir. MM'de idrar proteini çoğunlukla albüminden ziyade üriner M proteininden (Bence Jones proteinüri) oluşur, bu nedenle idrar tetkikinde protein negatif izlenir. Ancak AL amiloidoz ve hafif zincir hastalığında idrar proteininin çoğu albüminden oluştuğu için (nefrotik sendrom) idrar tetkikinde protein pozitif izlenir (48).

MM ilk tanı anında kreatinin değeri, hastaların yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'inde 2 mg/dL'nin üzerindedir (15). Hastaların %10'unda hücre döngüsünde artışa bağlı olarak hiperürisemi ve laktat dehidrojenaz (LDH) artışı görülür. Artmış LDH düzeyi kötü prognozu gösterir (67).

Periferik yaymada en sık görülen bulgular, rulo formasyonu ($>50\%$) ve lökopenidir (%20). MM'li hastalarda periferik yaymada klonal plazma hücreleri nadiren görülür; yaklaşık %10 hastada saptanabilir (6). Plazma hücreli lösemi, periferik kanda dolaşan yüksek seviyelerde plazma hücreleri ile karakterize, nadir fakat agresif bir MM formudur (68).

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, MM şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Kemik iliğinde klonal plazma hücresi %10 ve üzerinde olması MM tanısı için önemli bir kriterdir (66). Kemik iliğinde %60'tan fazla plazma hücresi bulunması ise diğer bulgulardan bağımsız olarak MM tanısı koydurur (69).

2.6 Görüntüleme

MM şüphesi olan tüm hastalarda görüntüleme tanı ve takipte oldukça önemlidir. MM'de kesitsel görüntüleme (BT, PET/BT, MRG) tercih edilir çünkü iskelet

lezyonlarının saptanmasında direk grafilardan daha duyarlıdır. Bu 3 kesitsel görüntüleme; kontrastsız tüm vücut düşük doz BT, tüm vücut FDG PET/BT ve tüm vücut MRG'dir. Tüm vücut düşük doz BT, MM'de kemik tutulumunun temel değerlendirmesi olarak kullanılabilir çünkü nispeten hızlı, kullanışlı, hassas ve uygun maliyetlidir (70).

BT'de kemik lezyonu yok ve miyelomu tanımlayan başka özellik yok ise kemik lezyonlarının olmadığını doğrulamak için tüm vücut MRG'si istenir. MRG, fokal kemik iliği lezyonları için BT ve PET/BT'den daha duyarlıdır ve radyasyona maruziyeti olmaz ancak hasta için daha zahmetlidir. Spinal tutulumu olan ve kord basısı endişesi olan hastalarda MRG tercih edilir (36).

Kemik survey, BT, MRG ve PET/BT uygulanamayan hastalarda uygulanabilir. MM'li hastalar için iskelet araştırması, göğüs, servikal-torasik-lomber omurga, kol-bacak, kafatası ve pelvisin 2 yönlü grafililerini içerir (71).

2.7 Tanı

İlk olarak 1973 yılında Kronik Lösemi Miyelom Çalışma Grubu, MM'nin teşhisi için tanı kriterleri ortaya koymuştur (72). Günümüz standartlarına göre yeterli olmayan bu kriterler 2003 yılında değiştirilmiş ve 2014 yılında tekrar revize edilmiştir (6, 66). Son 30 yılda; MGUS, SMM, indolen MM ve semptomatik MM tanımları gelişmiştir. Yeni tanımlamalar ise; MGUS, SMM ve MM.

Multipl myelom tanı kriterleri Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından 2014 yılında revize edilmiştir. Bu revizyonda multipl myelomu tanımlayan CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) bulgularına 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) olarak tanımlanan üç yeni belirteç eklenmiş ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe myelom tanımlayıcı olaylar adı verilmiştir (Tablo 2) (66).

Multipl miyelom tanı kriterleri:

1. Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom
2. Miyelom tanımlayıcı olaylardan biri veya daha fazlası

Tablo 2. Miyelom tanımlayıcı olaylar

CRAB	SLİM
Hiperkalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL (>0.25 mmol/L) üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin (>2.75 mmol/L) üzerinde olması	Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ %60
Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL'nin (>177 μ mol/L) üzerinde olması	Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $\geq$ 100
Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması	Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı
Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon)	

2.8 Ayırıcı Tanı

MM'yi hem benzer belirtiler gösterebilen benign sebeplerden hem de diğer plazma hücreli diskrazilerden ayırmak prognoz ve tedavi açısından önemlidir. MM'nin ayırıcı tanısında; MGUS, SMM, waldenström makroglobulinemisi (WM), soliter plazmasitom, primer amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinom yer alır.

MGUS, yılda yaklaşık %1 oranında MM'ye ilerleme riski taşır. MGUS'un MM'den ayrımı uç organ hasarının varlığına veya yokluğuna dayanır (73).

MGUS tanı kriterleri: (Her üç kriter de karşılanmalıdır.)

1. Serum monoklonal (M) proteini <3 g/dl
2. Kemik iliği klonal plazma hücresi <%10
3. Uç organ hasarının (CRAB ve SLİM) olmaması

SMM, MM'ye dönüşüm riski ilk 5 yıl içerisinde yılda %10 iken 5 yıldan sonra bu risk giderek azalır ancak kaybolmaz (14).

SMM tanı kriterleri: (Her üç kriter de karşılanmalıdır.)

1. Serum monoklonal proteini (IgG veya IgA) $\geq$ 3 gm/dL veya idrar monoklonal proteini $\geq$ 500 mg/24 saat
2. Kemik iliği klonal plazma hücresi %10-%60
3. Uç organ hasarının (CRAB ve SLİM) ve amiloidoz olmaması

Waldenström makroglobulinemisi, IgM monoklonal gamopatisi ve kemik iliğinde lenfoplazmositik lenfoma (LPL) ile ortaya çıkan ayrı bir klinik tablodur. Hastalar hematopoietik veya diğer dokuların infiltrasyonu (anemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali) veya kandaki monoklonal IgM'nin etkileri (hiperviskozite, periferik nöropati) ile ilgili semptomlar gösterebilir (74).

2.9 Prognoz

MM heterojen bir hastalıktır; bazı hastalar hızla ilerleyen semptomlar ve organ disfonksiyonu ile başvururken, diğerleri daha yavaş bir klinik tabloya sahiptir (75).

MM'li hastaların prognozu dört temel faktöre bağlıdır (76):

- Evreleme
- Hasta ilişkili faktörler
- Hastalık ilişkili faktörler (klinik özellikler, plazmablastik morfoloji ve ekstramedüller tutulum)
- Tedaviye uygunluk ve yanıt

Modern tedavilerin kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, MM'de medyan sağkalımın yaklaşık 6 yıl olduğunu göstermektedir (77). OKHN için uygun olan hastalarda, 4 yıllık sağkalım oranları %80'den fazladır (78). Yaşlı hastalarda (>75 yaş), medyan sağkalım daha düşüktür ve yaklaşık 5 yıldır (79).

2.9.1 Hasta ilişkili faktörler

MM'li hastalarda yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler prognozu etkiler. İyi bir prognozla ilişkilendirilen genetik özelliklere sahip MM'li hastalar aşağıdaki hasta ilişkili faktörlere sahip olursa yine kötü bir sonuca sahip olacaklardır.

Mayo Klinik'te 1985 ve 1998 yılları arasında MM'li 1027 hastadan oluşan çalışmada, sağkalım için önemli olumsuz prognostik risk faktörleri (6):

- Performans durumu 3 veya 4 (ECOG)
- Serum albümini <3 g/dL
- Yaş ≥ 70
- Serum kreatinin ≥ 2 mg/dL

- Platellet sayısı <150.000/microL
- Beta-2 mikroglobulin >4 mg/L
- Serum kalsiyumu ≥ 11 mg/dL
- Hemoglobin <10 g/dL
- Kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq \% 50$

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada, 869 MM hastası (medyan yaş: 74) üç gruba (fit, orta derecede zayıf, kırılğan) ayrıldı. Fit hastalarla karşılaştırıldığında, zayıf hastalarda genel sağkalım önemli ölçüde daha düşüktü (HR 3.57), daha kısa progresyonsuz sağkalım (HR 1.68), daha yüksek tedaviyi bırakma oranları (HR 2.27) ve daha fazla derece hematolojik olmayan toksisite (HR 1.74) izlendi (80).

2.9.2 Evreleme

MM tanısı alan hastalarda risk durumunu belirlemek için evreleme yapılmaktadır. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS), MM için tercih edilen evreleme sistemidir. R-ISS, 2015 yılında Uluslararası Evreleme Sistemine (ISS) serum LDH ve floresan in situ hibridizasyonu (FISH) ile tespit edilen genetik risk faktörlerinin eklenmesi ile revize edilmiştir (67).

R-ISS, serum beta-2 mikroglobulin (B2M), serum albümin, serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve kemik iliği FISH sonuçlarını kullanır (tablo 3). LDH ve FISH hakkında bilgi içermeyen ISS'den daha iyi prognostik bilgi sağlar (81).

Tablo 3. R-ISS evreleri

Evre I	Evre II	Evre III
-B2M <3.5 mg/dL -Serum albümin ≥ 3.5 g/dL -Normal LDH -FISH ile del(17p), t(4;14) ve t(14;16) olmaması	-Evre I ve Evre III kriterlerinin olmaması	-B2M ≥ 5.5 mg/dL -Yüksek LDH ve/veya -FISH ile del(17p), t(4;14) ve t(14;16) olması

R-ISS, yeni tanı almış MM'li 3060 hasta ile yapılan çalışma sonucu geliştirilmiştir. Hastalar, beş yıllık sürede farklı genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları olan üç risk grubuna ayrılmıştır (67).

- Evre I, tahmini OS %82 ve PFS %55 idi. Medyan OS'ye ulaşamadı. Medyan PFS ise 66 aydı.
- Evre II, tahmini OS %62 ve PFS %36 idi. Medyan OS 83 ay ve PFS 42 aydı.

- Evre III, tahmini OS %40 ve PFS %24 idi. Medyan OS 43 ay ve PFS 29 aydı.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), R-ISS ile evre belirlemeye yardımcı olmak ve tedaviyi yönlendirmek için tanı anında gerçekleştirilir. Sitogenetik, uzun süredir MM'li hastalar için tanısal değerlendirmenin temel yöntemi olmuştur. Ancak sitogenetiğinin duyarlılığı FISH ile karşılaştırıldığında sınırlıdır.

2.9.3 Risk Sınıflandırması

Risk sınıflandırması yapılarak hastalar yüksek riskli ve standart riskli miyelom olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli miyelom; t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13 ve 1q amplifikasyonu veya serum LDH seviyesi normalin üst sınırının ≥ 2 katı olması veya dolaşımdaki plazma hücrelerinin $\geq 5\%$ olması ile belirlenir. Yüksek riskli anormalliklere sahip olmayan hastalar ise standart riskli olarak belirlenir (67).

t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13 ve 1q amplifikasyonu olan hastalar, MM'nin yaklaşık %25'ini oluşturur ve standart tedavi ile daha kısa bir medyan sağ kalıma sahiptir (82). Prognostik değerleri ve FISH testi için yaygın olarak bulunabilen problemleri nedeniyle, t(4;14), t(14;16) ve del17p, R-ISS'de yüksek riskli sitogenetik olarak kabul edilir (67).

Tablo 4. Multipl Miyelom için Mayo Klinik Risk Sınıflandırması

Standart Risk
- Trizomiler
- t(11;14)
- t(6;14)
Yüksek Risk
- t(4;14)
- t(14;16)
- t(14;20)
- del(17p)
- (1q) amplifikasyonu
Double-Hit MM
- Herhangi 2 yüksek risk faktörü
Triple-Hit MM
- 3 veya daha fazla yüksek risk faktörü

2.10 Tedavi

Yeni tanı almış MM'li bir hastayı değerlendirmenin ilk adımı tanıyı doğrulamaktır çünkü miyelomun premalign aşamaları MM ile karışabilir. Bu ayrım klinik olarak önemlidir. Aşık MM tanısı olan hastaların tedavi endikasyonu vardır. Buna karşılık, SMM ve MGUS uzun süre stabil kalabilir ve farklı şekilde yönetilir (11, 14).

MM'li hastaların ilk değerlendirmesi; hastalığın risk profili, hastanın performans durumu ve komorbid durumları içermelidir. MM'de tedavi yaklaşımını risk sınıflandırması ve hastanın otolog hematopoietik kök hücre nakline (OHKN) uygunluğu belirler. Otolog hematopoietik kök hücre nakline uygunluğun belirlenmesi için tüm hastalar değerlendirilmelidir (83).

Aşağıdaki faktörlerden bir veya daha fazlasına sahip hastalar OHKN için uygun kabul edilmez (84):

- Yaş >77 yıl
- Karaciğer sirozu
- ECOG performans durumu, kemik ağrısına bağlı olmadığı sürece 3 veya 4
- New York Kalp Derneği (NYHA) işlevsel durum sınıfı III veya IV

OKHN, diyaliz hastaları da dahil olmak üzere böbrek hastalığının tüm evrelerinde güvenle uygulanabilir. Böbrek bozukluğunun, kök hücre toplama kalitesi veya OKHN'yi takiben engraftman gelişme süresi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Diyalize bağlı böbrek yetmezliği olan MM'li hastalarda OHKN, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayanlara göre yüksek transplant ilişkili mortalite (%15) ve daha fazla toksisite ile ilişkilidir (85).

2.10.1 Otolog hematopoietik kök hücre nakli için uygun olan hastalar

Otolog hematopoietik kök hücre nakli, başlangıç tedavisine dahil edilebilir (erken OKHN) veya ilk nükse kadar ertelenebilir (geç OKHN). Transplantasyonun erken ya da geç yapılması; yaş, risk sınıflandırması, ilk kemoterapiye yanıt, tolere edilebilirlik ve hasta tercihi dikkate alınarak bireyselleştirilir.

İndüksiyon kemoterapisi, kemik iliği ve periferik kandaki tümör hücrelerinin sayısını azaltmak, semptomları azaltmak ve son organ hasarını tersine çevirmek için kök hücre toplanmasından önce 3 ila 6 ay boyunca uygulanır. Kullanılan rejim, risk sınıflandırmasına ve komorbid koşullara bağlıdır. Ayrıca kök hücre toplanmasını bozabilecek veya kök hücrelere zarar verebilecek ajanlar kullanılmaz. Tercih edilen tek bir indüksiyon rejimi yoktur ve farklı klinikler farklı rejimler kullanmaktadır (83).

İndüksiyon tedavisinde en sık kullanılan rejim bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd) rejimidir. Prospektif olarak yapılan çalışmalarda bu rejimin yüksek tolerabilite ve efikasitesi gösterilmiştir (86).

Çok merkezli, randomize, faz 3 bir çalışmada (SWOG S0777) 525 yeni tanı MM hastası VRd ve Rd kollarına ayrılmıştır. 6 ay indüksiyon tedavisi sonrası her iki kola da toksisite gelişene veya progresyona kadar Rd idamesi verilmiştir. 55 ayın sonunda VRd kolunda toksisite daha fazla ve toksisite nedeni tedavi kesilmesi görülmüştür. VRd kolunda genel yanıt oranı %82, tam yanıt oranı %16 ve Rd kolunda genel yanıt oranı %72, tam yanıt oranı %8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada VRd kolunda genel yanıt oranı, tam yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım daha yüksek bulunmuştur (77).

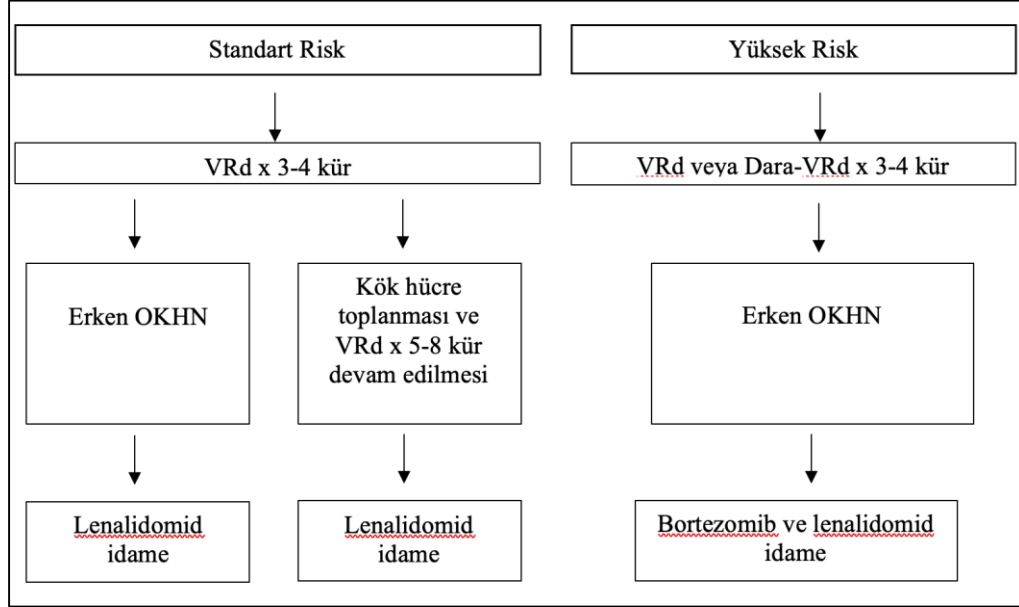
İndüksiyon tedavisinde sık kullanılan diğer bir rejim ise bortezomib, siklofosfomid ve deksametazondur (VCd). Lenalidomid ile komplikasyon riski yüksek olan hastalar (akut böbrek yetmezliği, artmış tromboembolik risk) ve lenalidomidin başlangıç tedavisi için onaylanmadığı ülkelerde kullanılır. Randomize kontrollü çalışmalarda yüksek yanıt oranları gözlenmiş olup VRd'nin ulaşamadığı durumlarda tercih edilir (87). Diğer sık kullanılan rejim bortezomib, talidomid ve deksametazondur (VTd). VRd'nin alternatif bir rejimi olarak kullanılabilir. VTd ve VCd'yi karşılaştıran faz 3 bir çalışmada (IFM2013-04), yeni tanı almış 340 MM hastasına 4 siklus VTd ve VCd indüksiyon tedavisi verilmiş sonrasında OKHN yapılmıştır. VTd grubunda genel yanıt oranı %92, VCd grubunda ise %83 olarak görülmüştür. Ancak VTd kolunda daha fazla nörolojik toksisite izlenmiştir (88).

İkinci nesil proteozom inhibitörü karfilzomib içeren karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon (KRd) rejimi indüksiyon tedavisinde kullanılabilen bir diğer rejimdir. Relaps/refrakter MM'de ve yüksek riskli MM hastalarında OKHN öncesi önerilir (89).

Daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRd) özellikle önceden var olan periferik nöropati nedeniyle bortezomib'i tolere edemeyen hastalar için önemli bir seçenektir. Yapılan çalışmalarda DRd, yeni teşhis edilmiş multipl miyelomlu kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı artırdığı görülmüştür (79). Ayrıca del17p, 1q amplifikasyonu, t(4;14) ve t(14;16) tespit edilen hastalarda başlangıç tedavisi için VRd yerine dört ilaç kombinasyonu olan daratumumab, bortezomib, lenalidomid ve deksametazonun (DVRd) kullanımı önerilmektedir (90).

OKHN için uygun olan standart riskli hastalar tipik olarak 3 ila 6 kür indüksiyon tedavisi ve ardından otolog kök hücre toplanır. Daha sonra, OKHN (erken HKN) ile

devam edip etmeme veya OHKN'yi ilk nüks için bekleterek aynı kemoterapi rejimine devam etme (gecikmiş OHKN) konusunda bir karar verilir. OKHN için aday olan yüksek riskli MM hastalarında ise bir proteazom inhibitörü ve/veya daratumumab içeren rejim 3 ila 6 kür uygulanır. Daha sonra kök hücreleri toplanır ve tek veya çift OHKN yapılır. OHKN sonrası progresyona kadar iki ajanlı idame tedavi verilir (82).



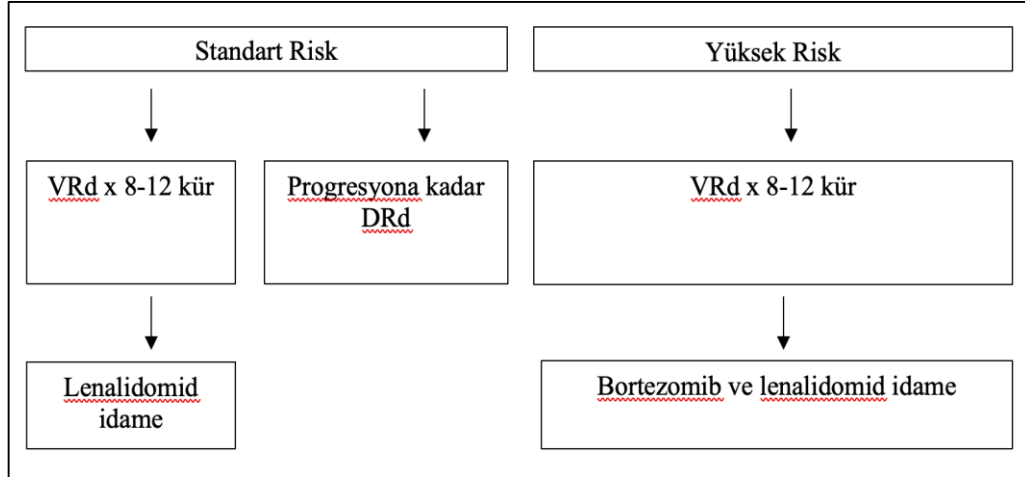
Şekil 1. Yeni Tanı Nakile Uygun Hasta

2.10.2 Otolog hematopoietik kök hücre nakli için uygun olmayan hastalar

OKHN için uygun olmayan veya erişimi olmayan hastalar, 8 ila 12 aylık indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilir ve ardından progresyona veya toksisite gelişene kadar idame tedavi ile devam edilir (91). OKHN için uygun olmayan yüksek riskli MM hastalarında, bir proteazom inhibitörü veya daratumumab içeren üç ilaçlı bir rejim ile 8 veya 12 kür indüksiyon tedavisi ve ardından progresyona kadar idame tedavi önerilir (82).

Çoğu hasta için bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) veya daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRd) tercih edilir çünkü bu kombinasyonların tek başına lenalidomid ve deksametazon (Rd)'a göre OS yararı göstermiştir (77, 79). Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCd), lenalidomid ile daha yüksek komplikasyon riski (akut böbrek yetmezliği, artmış tromboembolik risk) taşıyan hastalar ve lenalidomidin başlangıç tedavisi için onaylanmadığı ülkelerdeki hastalar için kabul edilebilir bir alternatiftir (87).

OKHN için uygun olmayan hastalar için idame çoğu hasta için önerilir. Yüksek riskli MM, 8 ila 12 kür indüksiyon tedavisinin ardından, progresyona kadar iki ajanlı idame önerilir. Standart riskli MM, 8 ila 12 kür tedavinin ardından, progresyona kadar tek ajanlı lenalidomid ile idame önerilir (91).



Şekil 2. Yeni Tanı Nakile Uygun Olmayan Hasta

2.10.3 Relaps/Refrakter Multipl Miyelom Tedavisi

MM tanılı hastaların çoğu indüksiyon tedavisine yanıt vermektedir. Ancak günümüzde MM tedavisi ile halen kür sağlanamaz ve eninde sonunda hastalık nükseder. MM hastalarının az bir kısmı ise ilk tedaviye yanıt vermeyen refrakter hastalığa sahiptir. Nüks eden MM’de remisyon süresi her rejimle beraber azalır (92). Lenalidomid ve bortezomib’e dirençli nüks eden MM’li hastalarda medyan PFS 5 ay ve medyan OS 9 aylık sürelerle oldukça kısalmıştır (93).

Relaps MM’de tedavi rejiminin seçimi, relaps zamanı, önceki tedaviye yanıt ve performans durumu gibi birçok faktörden etkilenir (94). OKHN için uygun olan hastalar, daha önce OKHN yapılmamışsa veya OKHN sonrası idame ile en az 36 ay remisyon süresine sahiplerse OKHN düşünülmelidir. Son 10 yılda birkaç yeni ajanın onaylanması, relaps ve refrakter MM’de tedavi yaklaşımını ve sonuçları önemli ölçüde değiştirmiştir. Tedavi seçiminde kritik bir faktör, relaps anında hastanın lenalidomid ve bortezomib’e duyarlılığıdır (95). Ayrıca ilaç tedavisi, hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilaç içeren üçlü bir rejim olarak planlanmalıdır (96).

Tekrarlayan MM’li hastalarda tedavi seçenekleri şunları içerir:

1. Klasik üçlü rejimlerle kurtarma: VRd, VCD ve VTD
2. Daratumumab kombinasyonları: daratumumab, bortezomib, deksametazon (DvD); daratumumab, pomalidomid, deksametazon (DPd); DRd;
3. Diğer ilaç kombinasyonları: KRd; ixazomib, lenalidomid, deksametazon (IRD); elotuzumab, lenalidomid, deksametazon (ERD); pomalidomid, daratumumab, deksametazon; ve pomalidomid, karfilzomib, deksametazon;
4. Çeşitli kombinasyonlardaki diğer ilaçlar; panobinostat, bendamustin, venetoklaks, pembrolizumab
5. Diğer tek ajanlı rejimler: isatuximab, selinexor ve LGH-447 (pan PIM kinaz inhibitörü)
6. Kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücreleri gibi yeni immünoterapiler
7. İlk OKHN'den sonra tekrarlayan hastalarda kurtarma veya ikinci OKHN

Bir hastanın lenalidomid duyarlı veya lenalidomid dirençli olup olmadığı, ikinci veya üçüncü basamak tedavinin önemli bir belirleyicisidir, çünkü bu endikasyon için onay olan rejimlerin çoğu lenalidomid içerir. Lenalidomid duyarlı MM'li relaps çoğu hasta için, lenalidomid içeren üç ajanlı bir tedavi rejimi önerilir. Tek ajanlı lenalidomid idame alan hastalarda relaps görülen durumlarda kullanılır. DRd, daha önce tedavi almış relaps MM hastalarında en sık kullanılan rejimler arasındadır (97, 98).

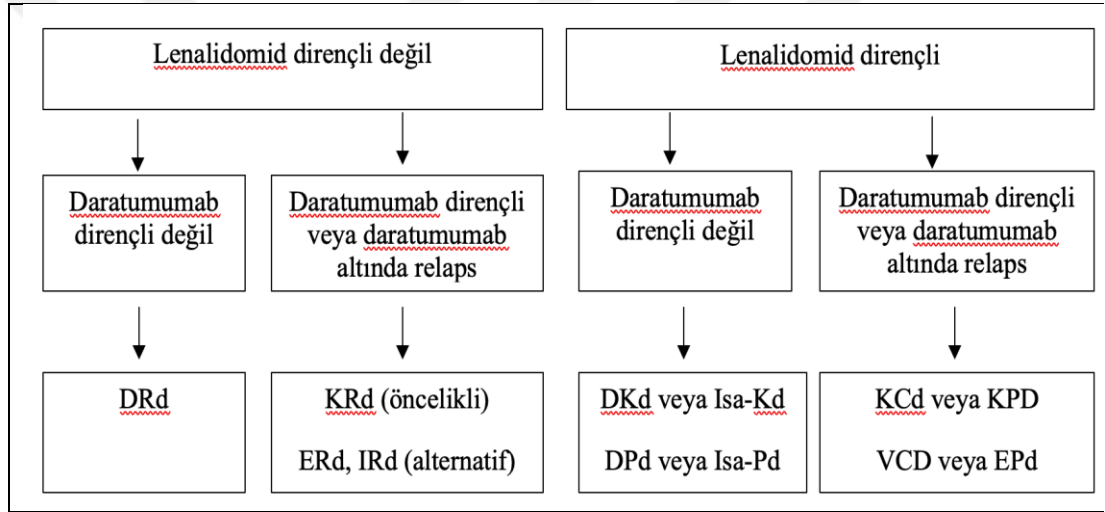
Bortezomib bazlı rejimler, bir süre bortezomib bazlı üçlü tedavi alan ve daha sonra tedaviyi bırakan hastalar için uygundur. Bu hastalarda, tedavinin kesilmesinden bir süre sonra relaps meydana gelirse, aynı veya benzer bortezomib bazlı üçlü tedaviye yeniden başlanır. Bu tedavi yaklaşımı daha düşük maliyet ve risk taşır. Yeni tanı konulan MM'de olduğu gibi VRd, VCd ve VTd nüks MM'de kullanılan rejimlerdir (99, 100).

Karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon ile kombine rejimler, önemli klinik çalışmalarda relaps refrakter MM'li hastalar için ümit verici etkinlik göstermiştir (101). KRd rejimi, relaps MM hastalarında etkili olduğu ve iyi tolere edildiği ASPIRE klinik çalışmasında gösterildiğinden, relaps refrakter MM tedavisi için onaylanmıştır (102, 103).

Daratumumab, hem yeni tanı konmuş hem de dirençli MM hastalarında monoterapi ve kombinasyon tedavisi olarak etkinlik göstermiş ve ilk kez 2015 yılında FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır. Daratumumab bazlı rejimler, birinci

basamakta en yüksek yanıt oranıyla, tüm tedavi basamaklarında etkili bir tedavi seçeneğidir (104). Daratumumab üçlü rejiminin (DRd) relaps ve refrakter MM tedavisi için diğer üçlü rejimlerden daha üstün olduğu gösterilmiş ve daratumumab monoterapisinin önceden tedavi almış MM hastalarında daha etkili olduğu gösterilmiştir (105). EQUULEUS ve CANDOR klinik denemeleri, bortezomib ve lenalidomid dirençli hastalarda DKd rejiminin (daratumumab, karfilzomib ve deksametazon) etkinliğini ortaya koymuştur (106).

Çeşitli tedavi seçeneklerinin olmasına rağmen, MM'li çoğu hasta ilerleyen zamanlarda MM için tedavi standardını oluşturan yukarıda bahsedilen üç tedavi sınıfına dirençli hale gelecektir. Üç sınıf antimiyeleom ilacına dirençli olan hastalarda sağkalım kötüdür (107).



Şekil 3. Relaps MM Tedavisi

2.10.3 Yanıt değerlendirilmesi

MM tedavisi alan hastalar, tedaviye yanıt açısından değerlendirilmeli ve bu değerlendirme objektif kriterlere göre yapılmalıdır. Bu nedenle Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından 2016 yılında bu kriterler güncellenmiştir (33).

Tablo 5. Standart IMWG yanıt kriterleri

Tam yanıt (TY)	- İdrar ve serum immunfiksasyonda monoklonal protein olmaması - Kemik iliği aspirasyon/biyopside plazma hücre oranının %5'in altında olması - Yumuşak doku plazmasitoma olmaması (başlangıçta mevcutsa) ve ilerleyici veya yeni kemik lezyonları olmaması
Sıkı tam yanıt (sTY)	- Tam yanıt kriterlerine ek olarak; - Serbest hafif zincir oranının normal olması - Kemik iliğinde immunohistokimyasal ve immüno Floresan yöntem ile incelendiğinde plazma hücrelerinin olmaması
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	- İmmün fiksasyon ile tespit edilebilen ancak elektroforezde tespit edilemeyen serum ve idrar M proteini - İdrar M proteini <100 mg/24 saat ile serum M proteininde $\geq$ yüzde 90 azalma
Kısmi yanıt (KY)	- Serum M proteininde $\geq$ yüzde 50 azalma - 24 saatlik idrar M proteini $\geq$ yüzde 90 azalma veya mutlak idrar M proteini <200 mg/24 saat - Yumuşak doku plazmasitom boyutunda $\geq$ yüzde 50 azalma (başlangıçta mevcutsa) ve ilerleyici veya yeni kemik lezyonları olmaması - Başlangıçta serumda ve idrarda ölçülebilir M proteinleri bulunmayan hastalar için serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki farkta $\geq$ yüzde 50 azalma
Minimal yanıt (MY)	- Serum M proteininde %25-%49 azalma - 24 saatlik idrar M proteininde % 50-%89 azalma - Plazmasitoma boyutunda $\geq$ yüzde 50 azalma (başlangıçta mevcutsa) ve ilerleyici veya yeni kemik lezyonları olmaması
Durağan hastalık (DH)	- Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt veya ilerleyici hastalık kriterlerini karşılamaması - İlerleyici veya yeni kemik lezyonları olmaması
Progresif Hastalık (PH)	- Serum M proteini $\geq$ % 25 artış (mutlak artış $\geq$0,5 g/dL) - 24 saatlik idrar M proteini $\geq$ % 25 artış (mutlak artış $\geq$200 mg/24 saat) - Yeni kemik lezyonları ve plazmasitom gelişmesi veya $\geq$ boyutlarında % 50 artış - Serum ve idrarda ölçülemeyen M proteini bulunan hastalarda, serbest hafif zincir $\geq$25 artışla kappa ve lambda farkı (mutlak artış >10 mg/dL) - Serum ve idrar M proteini ile serbest hafif zincir başlangıçta ölçülemezse, kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq$ % 25 artış (mutlak artış $\geq$ yüzde 10)
Klinik nüks	- Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının oluşması, mevcut kemik lezyonları veya plazmasitomların boyutlarında belirgin artış - Kalsiyum seviyesinin >11,5 mg/dl olması - Hemoglobün düzeyinde 2 g/dl ve daha fazla düşüş olması - Serum kreatininde 2mg/dl ve üzerinde artış olması - Serum paraprotein ile ilişkili hiperviskozite olması

2.11 Multipl miyelomda otolog kök hücre nakli

OKHN, yüksek doz kemoterapi ve ardından toplanan otolog kök hücrelerin infüzyonunu içerir. OKHN'nin kullanımı son 10 yıl içerisinde Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da artış göstermiştir ve en yaygın olarak MM'nin tedavisinde kullanılmaktadır (109, 110).

Otolog hematopoietik hücre nakli, nakile uygun hastalarda multipl miyelom tedavisinin önemli bir parçasıdır. Son 20 yıldır, yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre nakli, 65 yaşına kadar olan erişkinlerde yeni teşhis edilmiş multipl miyelomun standart tedavisi olmuştur (78). OKHN, kür sağlamaz ancak ilerlemeyi geciktirir. Ayrıca yönetilebilir toksisitelere ve tedaviye bağlı düşük mortaliteye sahiptir.

2.11.1 Yeni ajanlar çağında OKHN

MM tedavisi için yüksek doz melfalan kemoterapisinin kullanımı ilk olarak 1983 yılında McElwain ve Powles tarafından tanımlanmıştır (111). Daha sonraki çalışmalar, yüksek doz melfalanın miyelosupresif etkisi kullanılarak ve ardından otolog hematopoietik kök hücre infüzyonu ile tedaviyi iyileştirmiştir (112). Yüksek doz melfalanı takiben OKHN'yi standart kemoterapi ile karşılaştıran 6 randomize çalışmada sonuçlar tutarlı olmamıştır. Bu çalışmaların 4'ünde, TY oranı yüksek doz melfalan kolunda üstün ve 6 çalışmanın 4'ünde, bu üstün TY oranı EFS açısından önemli bir faydaya dönüşmüştür. OS, 6 çalışmanın yalnızca üçünde önemli ölçüde iyileşmiştir. OKHN'ye karşı standart kemoterapinin karşılaştırıldığı 2411 hastayı içeren randomize çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, OKHN lehine önemli ölçüde daha uzun bir PFS gösterdi ve OS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı (113).

2.11.2 İndüksiyon kemoterapisi

OKHN adayı olan hastalarda, kök hücre toplanmasından önce indüksiyon kemoterapisi uygulanır. Kök hücre toplama, birçok faktörden etkilenebilir. Bunlar yaş, belirli ilaçlara maruz kalma ve tedavi süresidir (114).

Kök hücre toplanmasından önce melfalan içeren rejimlerden kaçınılmalıdır. Melfalan kullanımı hematopoietik kök hücreye zarar vermenin yanı sıra transplantasyon sonrası artmış miyelodisplazi riski ile ilişkilendirilmiştir (115).

Lenalidomid gibi ilaçlarla uzun süreli indüksiyon tedavisi hematopoietik kök hücre toplanmasını bozabilir (116). Bu nedenle, hematopoietik kök hücre toplanması, geç OKHN planlanan hastalarda bile genellikle tedavinin ilk 4 ila 6 kürü içerisinde toplanır. Ayrıca daratumumab içeren tedavi rejimleri sonrası toplanan hücre sayısındaki azalma olduğu düşünülmektedir (117).

Genel olarak, ilk indüksiyon kemoterapisine verilen yanıtın derinliği, OKHN sonrası sonuçlarla pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (118). Bununla birlikte, MM'li bazı hastalarda indüksiyon tedavisine çok hızlı ve derin yanıtların, daha sonra erken ve hızlı hastalık nüksleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (119). Bu nedenle, yanıtın derinliği her zaman olumlu bir sonucun öngörücüsü değildir. Yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmalar, yeni ajan rejimlerine dirençli hastalığı olan hastaların bile, OKHN'den terapötik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (120).

2.11.3 Kök hücre mobilizasyonu

Mobilizasyon olarak da adlandırılan hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana çıkarılması, OKHN için bir ön koşuldur. CD34 hücreleri için toplama hedefi ve mobilizasyon yöntemi, planlanan nakil sayısı (tek veya çift OKHN), olası bir sonraki nakil için hücrelerin saklanma planı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (121). Kök hücre mobilizasyonu için ideal yaklaşım, MM'li hastalar için en düşük toksisite ve maliyetle en yüksek verimi sağlamalıdır (122).

Periferik kan kök hücreleri, daha hızlı engrafman ve tümör hücreleriyle daha az kontaminasyon potansiyeli nedeniyle otolog transplantasyon için kemik iliği hücrelerine göre tercih edilir (123). OKHN için gereken minimum periferik kan kök hücresi sayısı 2×10^6 CD34 hücre/kg iken, ideal olan sayı 3 ile 5×10^6 CD34 hücre/kg'dır (124). Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) bazlı stimülasyon, tek başına G-CSF veya pleriksafor ile kombinasyon halinde ve siklofosfamid tedavisi ardından G-CSF ile stimülasyondan sonra periferik kandan aferez yoluyla kök hücreler toplanır (125).

Tüm hastalar için standart tedavi olarak G-CSF ile pleriksafor kullanmak yerine, tek ajanlı G-CSF'ye yetersiz yanıt veren hastalar için pleriksaforu kullanmak önerilmektedir. Bu tercih, düşük toksisite ve uygun maliyet nedeniyle tercih edilir. Çünkü hastaların yaklaşık yarısında pleriksafor olmadan sadece G-CSF ile başarılı bir şekilde kök hücre toplamaktadır (126).

Pleriksafor, kemik iliği mikroçevresindeki hematopoietik kök hücrelerin bağlanmasını bozarak periferik kana salınmasına yardımcı olan bir tip 4 kemokin reseptör inhibitörüdür (127). Randomize faz 3 çalışmalarında tek başına G-CSF ile karşılaştırıldığında, pleriksafor kullanımı kök hücre mobilizasyonunu artırır (128).

Ancak, pleriksafor pahalıdır bu yüzden hastalarda tek başına G-CSF ilk basamak olarak kullanılır (126).

G-CSF ve plerixafor ile yeterli kök hücre toplanamayan hastalar için siklofosfamid sonrası G-CSF önerilmektedir. Kemomobilizasyon olarak adlandırılan bu yöntem, kök hücre verimini artırırken aynı zamanda MM tümör yükünü azaltabileceğinden, kök hücre mobilizasyon başarısızlığı riski yüksek olan hastalarda yararlıdır (125). Siklofosfamid tedavisi sonrası G-CSF, tek başına G-CSF'ten çok daha yüksek kök hücre sağlama avantajına sahiptir. Ancak daha uzun toplama süresi, nötropenik ateş ve olası hastaneye yatış riskini artırır (129, 130). Bu nedenlerden dolayı, yeni ajan indüksiyon tedavisi çağında kemomobilizasyonun rolü sorgulanmaktadır (131).

Mobilizasyon başarısız hastalar, maksimum stimülasyonda periferik kanda CD34 kök hücre sayısı $<20 \times 10^6/L$ veya maksimum 4 aferez prosedürü ile toplama verimi $<2 \times 10^6$ CD34 hücre/kg olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Hastaların yaklaşık %15'inde mobilizasyon başarısızlığı gelişir (121). Mobilizasyon başarısızlığı olan hastalarda daha yoğun veya yeni bir rejimle remobilizasyon veya kemik iliği kök hücre toplama yapılabilir. G-CSF, tek başına değil pleriksafor ve/veya kemoterapi ile kombine edilebilir. Mobilizasyon rejimi olarak tek başına G-CSF alan hastalarda 2-4 haftalık istirahat periyodu ve ardından remobilizasyon, pleriksafor ve G-CSF ile kombine veya kemoterapi ile yapılabilir (124). Bununla birlikte, G-CSF ve/veya plerixafor ile başarısız kök hücre mobilizasyonu, periferik kanda yüksek sayıda plazma hücrelerinin varlığı veya kök hücre mobilizasyonu sırasında progresif hastalık varlığında düşünülebilir (132).

Lenalidomid tedavisine uzun süre maruz kalma, yetersiz CD34 kök hücre mobilizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (133). Ancak G-CSF ve plerixafor kullanımı veya siklofosfamid ve G-CSF ile kemomobilizasyon, önceki lenalidomid maruziyetine bağlı zayıf mobilizasyon sorununun üstesinden gelebilmiştir (134, 135).

Mayo Klinik'te, periferik kan CD34 (pCD34) sayımları ve planlanan nakil sayısı ile tek ajan G-CSF'e verilen cevaba dayanan aşağıdaki riske uyarlanmış stratejiyi kullanılır.

- Hastalar tek ajanlı G-CSF'e (günde bir kez deri altından verilen 10 mcg/kg) başlar ve 4 gün sonra pCD34 sayıları ölçülür.

- pCD34 sayısı <10/microL (tek bir nakil planlanıyorsa) veya <20/microL (iki nakil için toplanıyorsa) ise, hastalar dördüncü günün akşamı plerixafor alırlar ve ertesi gün kök hücre toplanmaya başlanır.
- pCD34 sayımına göre pleriksafor ihtiyacı olmayanlarda, ilk gün toplama <1 milyon CD34 hücre/kg veya sonraki herhangi bir gün toplama <0,5 milyon CD34 hücre/kg ise plerixafor eklenir. Plerixafor tipik olarak üç günden fazla kullanılmaz.
- G-CSF ve plerixafor kullanımı, hastalara günlük G-CSF (deri altına verilen günde 10 mcg/kg) verilir, G-CSF'nin dördüncü dozundan sonra (4. günün akşamı) pleriksafor eklenir ve ertesi gün (5. gün) kök hücre toplanması başlar. Günlük plerixafor dozları, maksimum dört doza kadar ihtiyaç duyuldukça tekrarlanabilir. Bu durumda pCD34 sayımları rutin olarak yapılmaz.
- Siklofosfamidi takiben G-CSF, az sayıda hasta için kullanılır. Bir veya iki gün intravenöz siklofosfamid 1.5-3 gram/m² dozunda verilir, ardından 5. günden itibaren günlük G-CSF ve 10. günde pCD34 ölçümü yapılır.

Devam eden klinik çalışmalar, plerixafor'a alternatif mobilizasyon ajanlarını araştırmaktadır. Plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, araştırma amaçlı bir CXCR4 inhibitörü motixafortide, gerekli aferez seanslarının sayısını azaltmış ve daha ilkel hematopoietik kök hücrelerin toplanmasını artırmıştır (136).

2.11.4 OKHN zamanlaması

MM tanısından sonra OKHN'nin zamanlaması ile sağ kalım arasında nasıl ilişkili olduğu belirsizliğini korumaktadır. IFM 2009 çalışmasında, VRD indüksiyonu yapılan hastalarda erken ve geç otolog kök hücre nakli karşılaştırılmış. Erken nakil yapılan hastalarda minimal rezidüel hastalık ve progresyonsuz sağkalım oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erken ve geç otolog kök hücre nakli arasında genel sağkalım açısından fark olmasada, uygun hastalarda 4-6 kür indüksiyon tedavisinden sonra otolog kök hücre nakli standart tedavi olarak kabul edilmektedir (78).

Retrospektif çalışmalarda, erken OKHN'nin (tanıdan sonraki 12 ay içinde), yeni ajan indüksiyon tedavisi çağında geç OKHN uygulanan hastalara kıyasla daha üstün PFS ancak benzer OS sağladığı izlenmiştir (137, 138).

2.11.5 Hazırlık Rejimi

Otolog kök hücre naklinde, kök hücre infüzyonu öncesi malign hücreleri yok etmek için yüksek doz kemoterapiden oluşan bir hazırlık rejimi verilir (139). OKHN uygulanan MM'li hastalar için standart hazırlık rejimi, melfalan 200 mg/m²'dir. Yapılan çalışmalarda melfalan 140 mg/m² ve tüm vücut ışınlamasına göre melfalan 200 mg/m²'nin üstünlüğü gösterilmiştir (140). Açık etiketli, randomize kontrollü bir çalışmada, hazırlık rejiminde yüksek doz melfalan'a bortezomib eklenmesi, tek başına yüksek doz melfalan ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı PFS ve OS ile ilişkili olmadığı görüldü (141).

Hazırlık rejimi olarak yüksek doz melfalan, böbrek yetmezliği dahil olmak üzere belirli komorbiditeleri olan MM hastalarında güvenli bir şekilde uygulanabilir (142, 143). Kreatinin klerensi <30 ml/dk olan tüm hastalar için melfalan dozunun 140 mg/m² azaltılmış olarak uygulanır (144). 70 yaşın üzerindeki hastalar melfalan dozu azaltılabilir, ancak bu fizyolojik uygunluk, komorbiditelerin varlığı ve hastalığın şiddetine göre klinik değerlendirme gerektirir (145).

2.11.6 Nakil Sırasında Bakım

Hazırlık rejiminden yaklaşık 24 saat sonra periferik kan kök hücreleri yeniden infüze edilir. Ardından pansitopeni dönemi başlar. Bu dönemde enfeksiyonlara ve gastrointestinal toksisiteye dikkat edilmeli ve hematolojik destek sağlanmalıdır. Hastalar, sitopeni ve immün yetmezliğin derecesine bağlı olarak nakil sonrası dönemde bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar açısından risk altındadır. OKHN uygulanan MM'li hastaların yaklaşık %40'ında nötropenik ateş görülür (146).

Artan risk döneminde, antifungal ve antiviral ilaçlar da dahil olmak üzere enfeksiyonu önlemek için profilaktik tedaviler önerilir. Yüksek doz kemoterapinin en önemli yan etkisi gastrointestinal toksisitedir. Mide bulantısı, mukozit ve ishal yaygındır. Hastaların yarısından fazlasında mukozit meydana gelebilir ve oral alımı sınırlandırabilir (146). Nötrofil engraftmanını hızlandırmak için G-CSF kullanılabilir. Nötrofil engraftmanı genellikle 12-14. günlerde gerçekleşirken, trombosit engraftmanı genellikle 14-16. günlerde beklenir (123).

2.11.7 OKHN sonrası konsolidasyon

OKHN sonrası konsolidasyon tedavisinin amacı, herhangi bir rezidüel hastalığı baskılamak (yani hematolojik yanıtı derinleştirmek) ve ardından toksisiteyi en aza

indirirken yanıtın ve OS'nin süresini uzatmaktır. Birkaç randomize kontrollü çalışma (RKÇ), konsolidasyon rejimlerinin yanıtları derinleştirme ve PFS'yi uzatma yeteneğini göstermiştir; ancak OS üzerindeki etkisi tutarsızdır [88-90]. Prospektif faz III BMT-CTN 0702 STAMINA çalışması, dört kür bortezomib, lenalidomid ve deksametazon ile konsolidasyon tedavisinin PFS ve OS açısından ek bir faydası olmadığını gösterdi [87]. Bununla birlikte, EMN02 çalışması, iki kür bortezomib, lenalidomid ve deksametazon tedavisi ile konsolidasyondan sonra önemli bir PFS yararı önermiştir, ancak OS yararı şu anda belirsizdir [91].

2.11.8 OKHN sonrası idame

Konsolidasyon tedavisinin aksine, idame tedavisi, minimum toksisite ile uzun bir süre boyunca uygulanan düşük dozlu bir tedavidir. İdame tedavide yeni nesil ajanlardan lenalidomid tercih edilir.

IFM ve CALGB tarafından yapılan iki RKÇ’de, idame lenalidomid tedavisinin idame olmamasına kıyasla PFS'yi önemli ölçüde uzattığını ve hematolojik yanıtı derinleştirdiğini göstermiştir (147, 148). Hastalarda OKHN sonrası uzamış lenalidomid idamesi ile ilişkili ikincil primer malignite riski bulunmaktadır (149).

2.11.9 Nakil Sonrası Takip

Tüm otolog kök hücre nakli hastalarına antifungal, antiviral ve anti pneumocystis jiroveci pnömoni profilaksisi yapılmalı ve 6 ay sonra aşılama programına dahil edilmelidir (150). Otolog kök hücre nakli sonrası hastalar tedaviye yanıt açısından değerlendirilmelidir. Hastalar OKHN'yi takip eden 100. günde değerlendirilir ve bundan sonra her üç ila dört ayda bir yeniden değerlendirilmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre MM tanısı alan ve Ekim 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında otolog kök hücre nakli yapıp, tedavi ve takipleri bu merkezde devam eden 112 hasta dahil edildi. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Hastalar seçilirken aşağıdaki kriterler dikkate alındı.

1. 18 yaşından büyük olan hastalar
2. Tanı anında yeterli anamnez bilgisi olan, laboratuvar, radyolojik ve kemik iliği sonuçlarına erişilebilen ve takiplerine merkezimizde devam eden hastalar
3. Merkezimizde otolog kök hücre nakli yapılan ve takibi merkezimizde devam eden hastalar

3.1. Klinik, Laboratuvar, Kemik İliği ve Radyolojik Değerlendirme

112 hastanın bilgileri, retrospektif olarak elektronik hastane yönetim bilgi sistemi ve hasta arşiv dosyaları incelenerek aşağıda sıralanan bilgiler kaydedilmiştir.

1. Hastanın tanı yaşı, cinsiyeti
2. Tanı tarihi, son vizit tarihi ve ölen hastalarda ölüm tarihi
3. Ek komorbid hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, maligniteler, akciğer hastalıkları ve diğer hastalıklar)
4. Başvuru anındaki laboratuvar değerleri
 - a. Hemogram değerleri (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, nötrofil, trombosit sayısı)
 - b. Biyokimya değerleri (BUN, kreatinin, kalsiyum, albümin, total protein, ürik asit, alkalen fosfataz, ESR, CRP, SB2M, LDH)
 - c. Paraprotein tipleri, düzeyleri (IgG, IgA, IgM, serbest lambda hafif zincir ve serbest kappa hafif zincir) ve etkilenen/etkilenmeyen FLC oranı (FLCR)

5. Başvuru anında renal tutulum, plazmasitom ve litik lezyon varlığı
6. Başvurudaki kemik iliği plazma hücre oranı, kemik iliği hücreliliği, fibrozis derecesi
7. Başvuru anındaki ISS evresi (R-ISS evrelemesi hastaların genetik sonuçlarına yeterince ulaşamadığı için kullanılmadı)
8. Hastaların kök hücre toplanmasında kullanılan mobilizasyon rejimi, toplanan kök hücre miktarı
9. Hastaların birinci basamakta aldıkları tedavi protokolü,
10. Tedaviye miyelom yanıtı, IMWG yanıt kriterleri baz alınarak indüksiyon sonrası ve OKHN sonrası değerlendirildi. Tedaviye yanıt alınan grup TY, ve ÇİKY olarak, yanıt alınamayan grup ise KY, DH, PH olarak kabul edildi.
11. OKHN sonrasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ve gözlenen komplikasyonlar kaydedildi.
12. Progresyon görülen hastaların progresyon tarihi kaydedildi. OKHN tarihinden progresyon veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşir ise) progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak tanımlandı.
13. Ölen hastaların ölüm tarihi ve ölüm sebebi, yaşayan hastaların son kontrol tarihi kaydedildi. Genel sağkalım (OS) değerlendirmesi için ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre, yaşayan hastalarda ise son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Bu veriler değerlendirilerek hastalar OKHN öncesi dönem, mobilizasyon, transplant dönemi ve OKHN sonrası monitörizasyon ve takip olmak üzere 4 dönemde incelendi. OKHN sonrası yanıt, relaps, PFS ve OS'yi etkileyen faktörler incelendi.

3.2 İstatistiksel Değerlendirme

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur.

Çözümleyici analizlerde kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri, histogram grafikleri ve merkezi limit teoremi göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olarak değerlendirilen sürekli değişkenler için gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t testi; normal dağılıma uygun olarak değerlendirilmeyen sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin ilişkisinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon testi; uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım sürelerine etki eden faktörlerin belirlenmesi ise Cox Oransal hazard modeli ile test edilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. Verilerin girişi ve istatistiksel analizi IBM SPSS 20.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.05.2023 tarih, B.30.2.0DM.0.20.08/214 sayı ve 2023/135karar no ile onay alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda MM tanılı OKHN yapılan 112 hasta incelendiğinde hastaların %56,3'ü (n=63) erkek, %43,8'i (n=49) kadın idi. Erkek kadın oranı 1,28 saptanmıştır. Tüm hastaların ortalama yaşı $57,9 \pm 7,7$ yıldır. Hastaların en büyüğü 71 yaşında, en küçüğü ise 39 yaşındadır. Ortanca yaş ise 60 olarak bulunmuştur. 65 yaş üzeri hasta oranı ise %21,4 (n=24) idi. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Yaş (yıl)						
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	SS	Medyan	Maks	Min
Erkek	63	56,3	57,69	7,21	59	71	41
Kadın	49	43,8	58,11	8,36	60	70	39
Toplam	112	100	57,93	7,70	60	71	39

Hastalarda tanı anında eşlik eden komorbiditelere bakıldığında %51,8'inde ek komorbid bir durum saptanmazken; en sık %20,5 (n=23) ile hipertansiyon mevcuttu. Diabetes mellitus %5,4'ünde (n=6), koroner arter hastalığı %3,6'sında (n=4) gözlemlendi. Hastaların %49,2'sinde (n=67) en az bir komorbid hastalık, %14,2'sinde (n=16) 2 ve daha fazla komorbid hastalık eşlik etmekteydi.

4.2. Laboratuvar Değerleri

Hastaların paraprotein tipleri incelendiğinde %61,6'sının (n=69) IgG, %21,4'ünün (n=24) IgA, %17'sinin (n=19) serbest hafif zincir tipi olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda IgM, IgD ve non sekretuar myelom tipleri hiç saptanmamıştır. Paraprotein alt tipleri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Paraprotein alt tipleri

Paraprotein tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
IgG Kappa	45	40,2
IgG Lambda	24	21,4
IgA Kappa	8	7,1
IgA Lambda	16	14,3
Serbest Kappa	12	10,7
Serbest Lambda	7	6,3
Toplam	112	100

Kreatinin düzeyi 2mg/dL üzerinde veya GFR<40 ml/dk olan hastaların oranı %18,8 (n=21) iken böbrek tutulumu olmayan hasta oranı %81,2 (n=91) idi. Hastaların

%78,6'sında (n=88) litik lezyon mevcuttu. Hiperkalsemi ile başvuran hasta oranı ise %12,5'ti (n=14).

4.3. Evreleme

Hastalar ISS evreleme sistemine göre evrelendiğinde en sık %52,7 (n=59) oranında ISS evre I ile başvurdıkları gözlenmiştir. Evre II %25 (n=28) ve evre III %22,5 (n=25) olarak gözlenmiştir. Evreleme bilgileri tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. ISS'ye göre hastaların dağılımı

ISS Evrelemesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre 1	59	52,7
Evre 2	28	25,0
Evre 3	25	22,3
Toplam	112	100,00

4.4. Kemik İliği Değerlendirilmesi

Bir patolog tarafından belirlenen fibrozis düzeyi, Dünya Sağlık Örgütü'nün yönergelerine göre puanlandı [derece 0: fibroz yok, derece 1: düşük (ince retikülün ağı), derece 2: orta (çok odaklı diffüz birleşmeyen fibroz), derece 3: yüksek (belirgin ve yaygın fibroz)]. Kemik iliği selüleritesi ortalama $59,8 \pm 17,7$ olup, derece 2 ve 3 fibrozis görülen hasta oranı %2,7 (n=3) idi. Kemik iliği fibrozis dereceleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kemik iliği fibrozis derecesine göre hastaların dağılımı

Kemik iliği fibrozis derecesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Derece 0	86	76,8
Derece 1	23	20,5
Derece 2	2	1,8
Derece 3	1	0,9
Toplam	112	100,00

4.5. Nakil Öncesi Tedavi ve Tedavi Yanıtları

OKHN öncesinde indüksiyon rejimi olarak hastalarımızın %62,5'i (n=70) bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCD); %3,6'sı (n=4) bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd); %19,6'sı (n=22) VCD ardından VRd; %14,3'ü (n=16) bortezomib, talidomid, deksametazon (VTd) almıştı. Tablo 10'da indüksiyon tedavi rejimleri gösterilmiştir. Nakil öncesi ortanca tedavi sayısı 4'tü. (min-max 3-8). Hastaların %15,2'si (n=17) nakil öncesinde radyoterapi almıştı.

Tablo 10. OKHN öncesi indüksiyon rejimleri

İndüksiyon Tedavi Rejimi	Sayı (n)	Yüzde (%)
VCD	70	62,5
VCD+VRd	22	19,6
VTd	16	14,3
VRd	4	3,6
Toplam	112	100,00

OKHN öncesi hastaların tedavi yanıtlarına bakıldığında %24,1'i (n=27) tam yanıt (TY); %66,1'i (n=74) çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY); %8'i (n=9) kısmi yanıt (KY); %0,9'u (n=1) durağan hastalık (DH); %0,9'u (n=1) progresif hastalık (PH) izlendi. Yanıt durumları tablo 11'de gösterilmiştir. Hastaların %9,8'inde (n=11) nakil öncesi indüksiyon tedavisine KY ve altında yanıt alındığından 2.sıra karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd) tedavisi verildi. Daha sonra bu 11 hastanın tamamına ÇİKY ile OKHN yapılmıştır.

Tablo 11. OKHN öncesi indüksiyon tedavisi ile alınan yanıt oranları

Yanıt durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam yanıt	27	24,1
Çok iyi kısmi yanıt	74	66,1
Kısmi yanıt	9	8
Durağan hastalık	1	0,9
Progresif hastalık	1	0,9
Toplam	112	100,00

4.6. Kök Hücre Mobilizasyonu

Hastalarımızın mobilizasyon rejimleri incelendiğinde %76,8'i (n=86) G-CSF, %19,6'sı (n=22) G-CSF+Plerixafor, %3,6'sı (n=4) G-CSF+Siklofosamid ile mobilizasyon yapıldığı görüldü. Ortalama kök hücre toplama gün sayısı 2 idi. Toplanan CD34 kök hücre sayısı ortalama $4,66 \times 10^6/\text{kg}$ (min: $2,67 \times 10^6/\text{kg}$; max: $24,9 \times 10^6/\text{kg}$), ürünün ortalama volümü 677 ml (210-1300) idi. Mobilizasyon öncesi ortalama beyaz küre, trombosit ve hemoglobin değerleri tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Mobilizasyon öncesi beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerleri

Beyaz küre	$32,275 \pm 24,104 /\text{mm}^3$
Hemoglobin	$11,7 \pm 2,8 \text{ g/dL}$
Trombosit	$177,000 \pm 62,900 /\text{mm}^3$

4.7. Hazırlık Rejimi ve Nakil

Hazırlık rejimi olarak hastaların %78,6'sı (n=88) melfalan 200 mg/m² dozda alırken; %21,4'ü (n=24) 140 mg/m² düşük doz olarak almıştı. 99 (%88,4) hastaya toplanan kök hücrelerin hepsi verilirken, 13 (%11,6) hastanın daha sonra kullanılmak üzere kök hücreleri saklandı. Verilen ortalama kök hücre miktarı $4,8 \times 10^6 \pm 2,67$ CD34/kg idi. Nakil öncesi beyaz küre, hemoglobin, trombosit, lenfosit değerleri tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. OKHN öncesi beyaz küre, hemoglobin, trombosit ve lenfosit değerleri

Beyaz küre	5777±5255 /mm ³
Hemoglobin	11,4±1,6 g/dL
Trombosit	174,500±99,930 /mm ³
Lenfosit	977±484 /mm ³

4.8. Nakil Sonrası Takip

Ortanca engraftman süreleri nötrofil için 11 gün ve trombosit için 13 gündü. Otolog nakil sonrası hastaların %33'ü TY, %58,9'u ÇİKY, %1,2'si KY, %6,3'ü PH idi. OKHN sonrası 100. günde görülen yanıt oranları tablo 14'te gösterilmiştir. Hastaların takibinde %45,5'inde (n=51) nüks geliştiği tespit edildi. Hastaların %30,4'ünde (n=34) komplikasyon görülmezken en sık gözlenen komplikasyonlar; nötropenik ateş hastaların %35,7'sinde (n=40), tiflitis ise %26,8'inde (n=30) gözlemlendi. Hiçbir hastada engraftman sendromu, graft disfonksiyonu, CMV reaktivasyonu, sinuzoidal obstrüksiyon sendromu, trombotik mikroanjiopati ve hemorajik sistit saptanmadı.

Tablo 14. OKHN sonrası 100. gün yanıt oranları

Yanıt durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam yanıt	37	33
Çok iyi kısmi yanıt	66	58,9
Kısmi yanıt	2	1,2
Durağan hastalık	0	0
Progresif hastalık	7	6,3
Toplam	112	100,00

4.5. Sağkalım Analizleri

Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi 23,8 ay iken medyan genel sağkalım (OS) süresine ulaşılamadı.

4.6. OKHN Sonrası Yanıt, Relaps Sağkalım Sonuçları ve Etki Eden Faktörler

4.6.1. OKHN Sonrası 100. Gün Yanıt

Otolog kök hücre nakli sonrası nüks olan 51 hastanın 21'inin (%41,2) kadın, 30'unun (%58,8) erkek olduğu görülmektedir. 65 yaşından büyük hastalar ile 65 yaşından küçük hastaların OKHN sonrası yanıtlarına bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.997$). Yaş ve cinsiyet açısından remisyonda olan ve nüks olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.619$ ve $p=0.417$).

Tablo 15'te 65 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastaların OKHN sonrası yanıt oranları görülmektedir.

Tablo 15. Yaşa göre OKHN sonrası 100. gün yanıtlar

Yanıt durumu	<65 yaş		>65 yaş	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam yanıt	29	78,4	8	21,6
Çok iyi kısmi yanıt	52	78,8	14	21,2
Kısmi yanıt	2	100	0	0
Durağan hastalık	0	0	0	0
Progresif hastalık	5	71,4	2	21,6
Toplam	88	78,6	24	21,4

Hastalar OKHN öncesi tedaviye miyelom yanıtı açısından incelendiğinde; tedaviye yanıt alınan grup TY ve ÇİKY olarak, yanıt alınmayan grup ise KY, DH, PH olarak tek bir grup olarak kabul edildi. OKHN öncesi tedavi yanıtı ile OKHN sonrası 100. gün yanıt arasındaki ilişkiye bakıldığında; tedaviye yanıt ile OKHN sonrası yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). OKHN öncesi miyelom yanıtı ile OKHN sonrası 100. gün yanıt arasındaki ilişki durumu tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. OKHN öncesi miyelom yanıtı ile OKHN 100. gün sonrası yanıt arasındaki ilişki

OKHN sonrası 100. gün yanıt	OKHN öncesi yanıt			
	TY	ÇİKY	KY+DH+PH	Toplam
TY	19 %51,4	17 %45,9	1 %2,7	37 %100
ÇİKY	7 %10,6	50 %75,8	9 %13,6	66 %100
KY+DH+PH	1 %11,1	7 %77,8	1 %11,1	9 %100
Toplam	27 %24,1	74 %66,1	11 %9,8	112 %100

Multipl miyelom tanısı sırasında böbrek tutulumu olan hastalar ile böbrek tutulumu olmayan hastalar karşılaştırıldığında OKHN sonrası 100. gün yanıtı arasında anlamlı

bir ilişki izlenmedi ($p=0,062$). Böbrek tutulumu olan hastalar ile olmayan hastaların karşılaştırması tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Böbrek tutulumu ile OKHN sonrası 100. Gün yanıt arasındaki ilişki

OKHN sonrası 100. gün yanıt	Böbrek Tutulum		
	Var	Yok	Toplam
TY	11 %29,7	26 %70,3	37 %100
ÇİKY	10 %15,2	56 %84,8	66 %100
KY+DH+PH	0 %0,0	9 %100,0	9 %100
Total	21 %18,8	91 %81,3	112 %100

Tanı esnasındaki hastalığın ISS evresi; ISS evre I ve ISS evre II-III olarak gruplandırıldığında hastalığın evresi ile OKHN sonrası 100. gün yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,030$). ISS evresi ile OKHN sonrası yanıtlar tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. ISS evresi ile OKHN sonrası yanıtlar

OKHN sonrası 100. gün yanıt	ISS Evre		
	Evre I	Evre II-III	Toplam
TY	15 (%40,5)	22 (%59,5)	37 (%100)
ÇİKY	36 (%54,5)	30 (%45,5)	66 (%100)
KY+DH+PH	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9 (%100)
Total	59 (%52)	53 (%47,3)	112 (%100)

Tanı sırasındaki kemik iliği fibrozis derecesi ile OKHN sonrası 100. gün yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,87$).

OKHN sırasında infüze edilen CD34 kök hücre sayısını $>5 \times 10^6/\text{kg}$ ve $<5 \times 10^6/\text{kg}$ olarak gruplara ayırdığımızda CD34 kök hücre sayısı ile OKHN sonrası 100. gün yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,358$). Tablo 19’da CD34 kök hücre sayısı ve OKHN sonrası 100. Gün yanıtı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 19. CD34 sayısı ile OKHN sonrası 100. gün yanıt arasındaki ilişki

OKHN sonrası 100. gün yanıt	İnfüze edilen CD34 Kök hücre miktarı $\times 10^6/\text{kg}$		
	<5	>5	Toplam
TY	19 (%51,4)	18 (%48,6)	37 (%100)
ÇİKY	37 (%56,1)	29 (%43,9)	66 (%100)
KY+DH+PH	7 (%77,8)	2 (%22,2)	9 (%100)
Total	63 (%56,3)	49 (43,8)	112 (%100)

Nakil öncesi hemoglobin ($p=0,604$), platelet ($p=0,917$) ve beyaz küre sayısı ($p=0,697$) ile nötrofil ($p=0,587$) ve platelet ($p=0,139$) engraftman süreleri karşılaştırıldığında

OKHN sonrası 100. gün yanıt ile anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 20’de bu karşılaştırma gösterilmiştir.

Tablo 20. Nakil öncesi hemoglobin, platelet, beyaz küre sayıları ve engraftman süreleri ile OKHN sonrası yanıt arasındaki ilişki

		Nakil Öncesi			Engraftman (gün)	
		Hemoglobin g/dL	Platelet mm ³	Beyaz Küre mm ³	Nötrofil	Platelet
TY	Ortanca	11,8	167000	4600	11	13
	Ortalama	11,7	163508	4877	11	13
	Standart Hata	1,4	110712	1684	1	2
ÇİKY	Ortanca	11,1	184000	4635	11	13
	Ortalama	11,3	172953	6318	11	14
	Standart Hata	1,8	95307	6665	1	2
KY+DH+PH	Ortanca	11,3	170000	5440	11	11
	Ortalama	11,4	185695	5511	11	12
	Standart Hata	1,6	95206	1819	1	2
p		0,604	0,917	0,697	0,587	0,139

4.6.2 Relaps

Analiz edilen 112 hastanın 51’inde (%45,5) relaps gelişmiştir. OKHN sonrası 100. günde elde edilen yanıtlara bakıldığında, yanıtlar arasında relaps olma oranı açısından belirgin bir farklılık gözlemlendi. Parsiyel yanıt veya daha az yanıt elde edilen hastalarda relaps olma oranı daha yüksekti (p=0,003). OKHN sonrası 100. gün yanıt ile relaps arasındaki ilişki tablo 21’de gösterilmiştir.

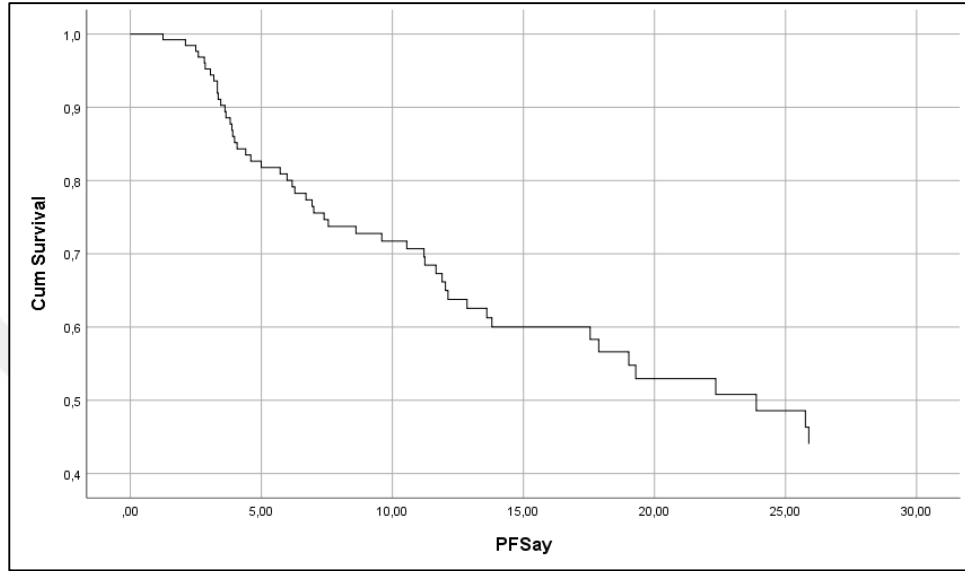
Tablo 21. OKHN sonrası 100. Gün yanıt ile relaps arasındaki ilişki

Relaps	OKHN sonrası 100. Gün yanıt			
	TY	ÇİKY	KY+DH+PH	Toplam
Var	16 % 43,2	26 % 39,4	9 % 100	51 % 45,5
Yok	21 % 56,8	40 % 60,6	0 %0	61 % 54,5
Toplam	37 % 100	66 % 100	9 % 100	112 %100

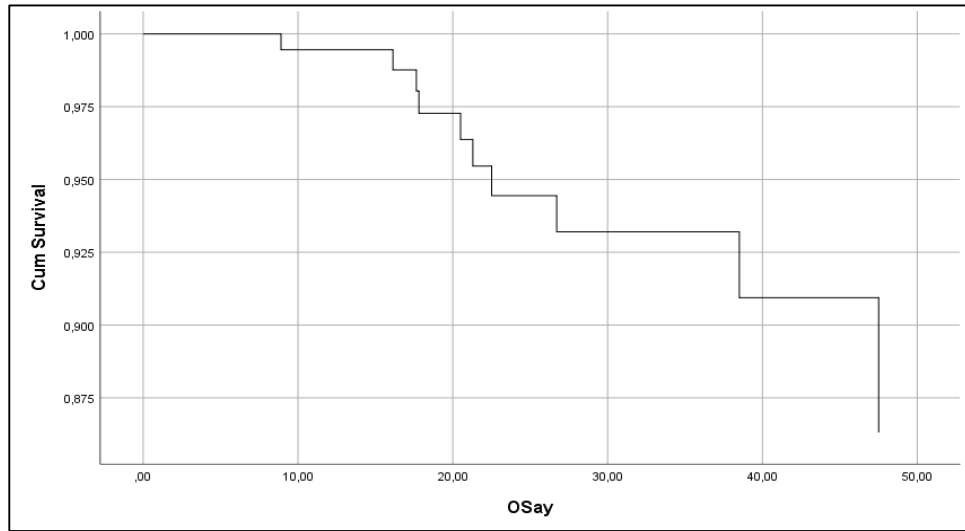
Ayrıca yaş (p=0,373), renal tutulum (p=0,832), kemik iliği fibrozis derecesi (p=0,345), hastalığın evresi (p=0,142), infüze edilen CD34 kök hücre miktarı (p=0,488), başlangıç indüksiyon tedavisine alınan yanıt (p=0,326) ile relaps arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

4.6.3 Sağkalım

OKHN'den sonra hesaplanan medyan izlem süresi 14 ay (ay aralığı 4-40) idi. Tüm grup için medyan PFS 23,8 ay iken (şekil 5) medyan OS süresine ulaşamadı (şekil 6). Beklenen iki yıllık PFS %78,2, beş yıllık PFS %61,6 idi. Beklenen iki yıllık OS %99,1 ve beş yıllık OS %88,6 saptandı.



Şekil 4. Progresyonsuz sağkalım



Şekil 5. Genel sağkalım

Progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde OKHN öncesi alınan yanıt ve hastalığın evresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kısmi yanıt ve daha altında yanıt alınan hastalarda relaps riski 2,24 kat daha fazladır. Ayrıca evre II ve evre III hastalarda evre I'e göre relaps riski 1,83 kat daha fazladır. İncelenen

diğer prognostik faktörler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Tablo 22’de progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler gösterilmiştir.

Tablo 22. Progresyonsuz sağkalım’a etki eden faktörler

	p	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Yaş	0,597	0,811	0,373	1,762
CD34 sayısı	0,545	0,826	0,444	1,535
OKHN öncesi yanıt	0,022*	2,240	1,124	4,463
OKHN sonrası 100. gün yanıt	0,197	1,536	0,801	2,947
Evre	0,034*	1,831	1,046	3,206
Kemik iliği fibrozis derecesi	0,239	1,386	0,805	2,386
Nakil öncesi Hemoglobin	0,266	0,904	0,756	1,080
Nakil öncesi platelet	0,291	1,000	1,000	1,000
Nakil öncesi beyaz küre	0,413	1,000	1,000	1,000
Nötrofil engraftmanı	0,456	1,109	0,844	1,458
Platelet engraftmanı	0,819	1,017	0,881	1,174
Böbrek tutulumu	0,736	0,862	0,363	2,045

Genel sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde, OKHN alınan yanıt ve hastalığın evresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kısmi yanıt ve daha altında yanıt alınan hastalarda ölüm riski 4,4 kat daha fazladır. Ayrıca evre II ve evre III hastalarda evre I’e göre ölüm riski 4,9 kat daha fazla bulundu. İncelenen diğer prognostik faktörler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Tablo 24’te genel sağkalıma etki eden faktörler gösterilmiştir.

Tablo 23. Genel sağkalıma etki eden faktörler

	p	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Yaş	0,598	2,068	0,138	30,938
CD34 sayısı	0,194	0,215	0,021	2,181
OKHN öncesi yanıt	0,008*	4,401	1,460	13,267
OKHN sonrası 100. gün yanıt	0,348	2,772	0,330	23,315
Evre	0,046*	4,934	1,029	23,658
Kemik iliği fibrozis derecesi	0,349	0,372	0,047	2,950
Nakil öncesi Hemoglobin	0,255	0,700	0,380	1,292
Nakil öncesi platelet	0,213	1,000	1,000	1,000
Nakil öncesi beyaz küre	0,723	1,000	1,000	1,000
Nötrofil engraftmanı	0,644	0,812	0,336	1,960
Platelet engraftmanı	0,438	1,215	0,743	1,987
Böbrek tutulumu	0,095	12,233	0,647	231,340

5.TARTIŞMA

Son 10 yılda MM'nin tedavisinde ve sonuçlarında bortezomib gibi proteazom inhibitörleri (PI) ve talidomid, lenalidomid gibi immün modölatör ajanlar (IMiD) olmak üzere yeni ilaçların kullanıma girmesi ile bir paradigma kayması gözlenmiştir. Bu ilaçlarla daha uzun ve daha derin remisyonlar elde edilmiş ve yaşam kalitesi ile hayatta kalma oranları iyileşmiştir (91). Günümüzde OKHN uygun hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre nakli ve idame tedavisi standart tedavidir (151). Ancak sonuçlardaki iyileşmelere rağmen hastaların çoğunda relaps görülmektedir.

MM'de otolog nakil 1980'li yıllarda başlamış ve yanıtlarla ilgili çalışmaların çoğu eski ilaçlar döneminde elde edilmiştir (152). MM'li hastaların sağkalımı, yeni ajanların ve otolog kök hücre naklinin kullanılmasının ardından son yirmi yılda iyileşmiştir. Yeni ilaçlar çağında, bu ilaçlar ile derin yanıtlar elde edilmiş, sağkalımda iyileşme gözlenmiş ve otolog kök hücre naklinin yeri sorgulanır olmuştur (153). Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Erişkin Kök Hücre Nakli merkezimizde, yeni ilaçlar çağında MM hastalarının demografik verileri, OKHN sonrası yanıt, PFS ve OS sonuçları ve bu sonuçlara etki eden faktörleri araştırdığımız 3 yıllık OKHN tecrübemizi sunuyoruz.

MM'li hastaların OKHN'ye uygunluk açısından birçok faktör araştırılmıştır. Bu faktörlerden birisi yaştır. MM, ortalama yaşı 65-70 olan yaşlıların bir hastalığıdır. İleri yaş, kötü bir prognostik faktördür. 4 faz III çalışmanın dahil edildiği 65 yaş ve üstü 1435 hastanın metaanalizinde, 75 yaş ve üstü hastalarda ölüm riskinin arttığı ($p<0,001$) bulunmuştur (154). Yaşın bu olumsuz etkisi, hastalığın biyolojik özelliklerindeki farklılıklardan ziyade tedavinin doz yoğunluğunun azalmasına bağlanmıştır (155). Ayrıca komorbidite, performans durumu, azalmış fizyolojik rezerv ve potansiyel olarak yetersiz tedavi gibi birçok faktör, MM'li yaşlı hastalarda kötü sonuçlara katkıda bulunur.

Önceki yıllarda MM tanılı hastalarda nakil için 65 yaş üst sınırı olarak kabul edilmekteyken günümüzde kronolojik yaştan ziyade hastaların komorbid durumları ve kırılabilirlik durumuna göre nakil uygunluğuna karar verilmektedir (156). Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi kayıtlarına bakıldığında 1990'dan 2005'e kadar OKHN yapılan hastaların yaş ortalamasının gittikçe arttığı görülmektedir (157).

60 yaş altı ve 60 yaş üstündeki MM hastalarında OKHN'nin değerlendirildiği bir çalışmada iki gruptaki nüks oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım benzer bulunmuş ve OKHN'nin seçilmiş yaşlı hastalarda güvenle uygulanabileceğini göstermiştir (158).

Cheikh ve ark. yaptığı bir çalışmada 65 yaş ve üzeri MM hastalarının daha genç hastalarla karşılaştırılmasında sağkalım ve yanıtlar arasında fark bulunmamıştır (159). Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama yaşı $57,9 \pm 7,7$ yıldır. Ortanca yaş 60 ve 65 yaş üzeri hasta oranı ise %21,4'tü (n=24). Literatürle uyumlu olarak yaş ile OKHN sonrası yanıt, relaps ve sağkalım açısından ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak MM tedavisi için yaş ayrımcılığı politikasının biyolojik bir gerekçe olmadığı söylenebilir ve fizyolojik yaşlanma kronolojik yaşlanmadan daha önemli görünmektedir.

MM, heterojen sonuçlara sahip hematolojik bir hastalıktır ve birkaç aydan on yıla kadar değişen sağkalım oranları ile ilişkilidir (160). MM hastalarında tümör yükünü belirlemek ve risk durumunu tahmin etmek için evreleme yapılır. 2005 yılında tanımlanan ISS evreleme sistemi (81) 2015 de revize edilmiştir (67). R-ISS'de genetik risk faktörleri ve serum LDH düzeyi kullanılmıştır. Hastalarımızın genetik verilerinin eksik olması nedeni ile çalışmamızda ISS evreleme sistemini kullandık. ISS, MM tanılı hastaları sırasıyla 62, 44 ve 29 aylık ortalama OS'ye sahip olan evre I, II ve III'e ayırır (81). Çalışmamızda evre I hastalar %52,7 (n=59), evre II hastalar %25 (n=28) ve evre III hastalar %22,3 (n=25) olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde hastalığın evresi hem PFS hemde OS ile ilişkilidir (81, 161, 162).

MM'de OKHN sonrası uzun süreli yanıt veren 250 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalığın ISS evresi ile uzun dönem sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. OKHN sonrası sağkalıma etki eden faktörlerin incelendiği bu çalışmada ISS evresi arttıkça sağkalımın azaldığı ($p < 0,001$) ve progresyona kadar geçen sürenin azaldığı ($p < 0,025$) bildirilmiştir (164).

Yine OKHN sonrası uzun dönem sonuçlarının incelendiği başka bir çalışmada ISS evresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda hastalığın evresi ile progresyonsuz sağkalım ($p = 0,034$) ve genel sağkalım ($p = 0,046$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Yeni tanı konulan MM hastalarının prognozundaki önemli iyileşmeye rağmen, remisyondan sonra nüks oranı yüksek olmaya devam etmektedir (166). Şu anda ISS, MM'de sağkalımı belirlemek için en önemli onaylanmış bağımsız prognostik modeldir. Klinik pratikte uygulanmasına rağmen sitogenetik anormallikler dahil olmak üzere diğer biyolojik risk faktörlerinin ve gen ekspresyon profillemesi gibi daha yeni araçların olmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Risk sınıflandırması yapmak ve miyelomlu hastaların prognozlarını tahmin etmek, riske uyarlanmış tedavi seçenekleri ile hem PFS hem de OS'de iyileşmelere neden olabilir. Sonuç olarak, yeni tanı almış MM'li hastalarda biyolojik risk faktörlerinin ve sitogenetik verilerin yokluğunda ISS evrelemesi PFS ve OS'yi öngörmek için önemlidir.

Kemik iliği fibrozis derecesi ile OKHN'ye yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde kemik iliği fibrozisi ile ilgili çalışmaların literatürde 90'lı yıllarda yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalara göre MM hastalarında kemik iliğinde fibrozis görülme oranı %8-30 arasında değişmektedir ve prognostik önemi olduğu bildirilmektedir (167-169).

Amildgaard ve ark. yaptığı bir çalışmada MM'de kemik iliği fibrozisi ve hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak serum aminoterminal propeptit tip III prokollajen (PIIINP) kullanımı değerlendirilmiştir. 34 MM hastasının değerlendirildiği bu çalışmada hastaların %48'inde interstisyel kolajen tip III birikiminde artma tespit edilmiştir. Kollajen artışı ile retikülin fibrozis artışı birlikte görüldüğü çoğu hastada serum PIIINP düzeyleri yükselmiş ve takipte serum PIIINP tedaviye yanıt ile iyi bir korelasyon göstermiştir. Dirençli veya progresif hastalığı olan hastalarda sürekli olarak yüksek PIIINP seviyeleri görülmüştür (170).

Yeni teşhis edilmiş 91 MM hastasında kemik iliği fibrozis insidansı ve fibrozisin klinik özellikler ve terapötik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirildiği başka bir güncel çalışmada 34 (%37) hastada derece 2-3 kemik iliği fibrozisi vardı. Kemik iliği fibrozisinin varlığı laboratuvar verilerini, kemik iliğindeki plazma hücrelerinin yüzdesini veya sitogenetik bulguları etkilemediği gösterildi. Ayrıca ilk tedaviye yanıt, OKHN sonrası yanıt veya genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (171).

Bizim çalışmamızda derece 2 ve 3 fibrozis görülme oranı %2,7 (n=3) olup literatürde bildirilenlerden daha düşüktü. Kemik iliği fibrozis derecesi ile OKHN sonrası yanıt ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,349).

MM hastalarında böbrek tutulumu yaklaşık %20-50 oranında gözlenmektedir (173). Bizim çalışmamızda literatürden biraz daha düşük oranda olmak üzere 21 (%18,8) hastada böbrek tutulumu mevcuttu. 756 yeni tanı MM hastasının değerlendirildiği çalışmada böbrek tutulumunun varlığı, her ne kadar daha yüksek erken ölüm oranı ile ilişkilendirilse de indüksiyon sonrası yanıt oranları benzer bulundu (173).

MM hastalarında böbrek yetmezliğinin önemini ve prognostik değerinin analiz edildiği bir çalışmada böbrek yetmezliği olan hastalardaki %31'lik yanıt oranı, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda gözlemlenen %56,4'lük yanıt oranından önemli ölçüde daha düşüktü. Bununla birlikte, tedavinin ilk iki ayında ölen hastalar hariç tutulduğunda, böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında yanıt oranlarında anlamlı bir fark yoktu (39).

Aggarwal ve ark. yaptığı bir çalışmada 141 OKHN yapılan MM tanılı hastada böbrek tutulum oranı %60 (n=85) olarak bulunmuş; böbrek tutulumu ile OKHN sonrası yanıt arasında anlamlı bir ilişki ($p=1,00$) tespit edilmemiştir (174). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak böbrek tutulumu ile OKHN sonrası yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,062$). Çalışmamızda indüksiyon tedavisinde kullanılan yeni ajanlar ve özellikle tanı esnasında böbrek tutulumu olan hastalarda ülkemizde kullanım endikasyonu olan VCD kemoterapi rejiminin erken kullanımının böbrek tutulumu olan hastalarda böbrek yetmezliğinin düzelmesi ile açıklanabilir.

Kushwaha ve ark. yaptığı bir çalışmada CD34 hücre sayısı, lökosit ve trombosit engraftmanının en güçlü belirleyicisi olarak bildirilmektedir. $>5.0 \times 10^6/\text{kg}$ 'lık CD34 hücre sayısı, MM hastalarında hızlandırılmış bir nötrofil ve trombosit engraftmanına yol açtığı bildirilmiştir (175). Aladağ ve ark. yaptıkları çalışmada CD34 hücre sayısı ile engraftman süreleri arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir (176). Klaus ve ark. reinfüze edilen CD34 hücre sayısına göre MM'li 508 hastanın sonuçlarını analiz ettiği bir çalışmada ise nakledilen CD34 hücre sayısının, OKHN sonrası yanıt oranları üzerinde önemli bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (177). Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde CD34 kök hücre sayısı ile OKHN sonrasındaki yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,358$).

İndüksiyon sonrası miyelom tedavisinde tam remisyon elde etmek önemlidir. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri tarafından tanımlanan TY

elde edilmesi, sağkalım için en önemli prognostik faktördür (178). Sonuçlar, yalnızca ÇİKY elde edenlere kıyasla TY elde eden hastalar için önemli ölçüde daha iyidir (179).

Modern indüksiyon rejimleri ile OKHN'den önce hastaların %30'undan fazlasında TY elde edilebilir ve son veriler, indüksiyon tedavisinden sonra elde edilen TY'nin sağkalım için bir iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (180). Kumar ve ark. yaptığı MM'de OKHN yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının bildirildiği 225 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada nakil öncesi kemosensitif (TY+ÇİKY) olan hastaların hastalığı, kemorezistan (KY+DH+PH) olanlara göre yaklaşık 5 kat daha fazla TY'ye ulaştığı bildirildi (181).

MM tanılı ve OKHN yapılan 395 hastanın incelendiği bir diğer çalışmanın analizinde TY'nin uzun sağkalım için baskın prognostik faktör olduğunu ve bunu bağımsız faktörler olarak evre I hastalık ve yoğun tedavinin izlediğini göstermiştir (182). Martino ve ark. OKHN öncesi yanıtın derinliği ile OKHN sonrası yanıtlar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (183). Başka bir çalışmada 141 yeni tanı MM hastasının geriye dönük incelemesinde ÇİKY ve üzeri yanıt elde edilen hastalarda OKHN sonrası yanıt ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bildirildi (174). Daha önceki gözlemlere benzer şekilde, bizim sonuçlarımız OKHN öncesi ÇİKY ve üzeri bir yanıt başarısının uzun vadeli sağkalımın bir göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda OKHN sonrası toplam yanıt oranı %91,9 iken indüksiyon tedavisi sonrası %24,1 olan TY oranı OKHN sonrası %33,3'e yükselmiştir. Bu sonuçlar güncel çalışmalar ile benzer ancak daha eski çalışmalardan çok daha iyi olarak karşımıza çıkmaktadır (184). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak indüksiyon sonrası tedavi yanıtı ÇİKY ve üzeri olan hastaların OKHN sonrası yanıt oranlarının KY ve daha aşağı yanıt olanlara göre daha iyi olduğunu görmekteyiz (p=0,0001).

Hastalar IMWG kriterlerine göre TY'ye ulaşırsalar dahi, akış sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi hassas teknikler, bu tür hastalarda hala önemli ölçülebilir rezidüel hastalığı (MRD) tespit edebilir. İndüksiyon veya konsolidasyon sonrası sürekli MRD negatifliği, sitogenetik riskten bağımsız olarak daha uzun sağkalım için bir gösterge olarak ortaya çıkmıştır (33, 178). Çalışmamızda imkanların kısıtlı olması nedeni ile hiçbir hastada MRD çalışılmadığından hastalar bu yönden analiz edilip karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda OKHN sonrası yanıt ile nakil öncesi hemoglobin, trombosit, beyaz küre sayısı ve nötrofil, trombosit engraftman günü arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0,05$). Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda gerek engraftman süreleri gerekse nakil öncesi hemoglobin, trombosit ve beyaz küre sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (172, 174, 183, 185, 186).

Kumar ve ark. yaptığı çalışmada medyan 70 aylık takipte, medyan genel sağkalım ve EFS (olaysız sağkalım) $71\pm10,5$ ve $42\pm10,4$ ay bulunmuştur. 5. ve 8. yılda tahmini genel sağkalım sırasıyla $54,4\pm0,05$ ve $37,5\pm0,07$ 'dir. EFS ise sırasıyla $49,3\pm0,05$ ve $36,5\pm0,09$ 'dir. Nakilden sonra TY ve ÇİKY elde edilen hastalarda sağkalım önemli ölçüde daha iyi olmuştur (172). Bizim çalışmamızda sağkalım verileri yeni ilaçlar öncesindeki sonuçlardan daha iyi olarak tespit edilirken; proteozom inhibitörleri ve immünmodulator ilaçların kullanıldığı daha yeni çalışmalar ile benzer veriler elde edilmiştir (187, 188). Çalışmamızda tüm grup için medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 23,8 ay iken genel sağkalım (OS) süresine ulaşamadı. Beklenen 2 yıllık PFS %78,2, 5 yıllık PFS %61,6 idi. Beklenen 2 yıllık OS %99,1, 5 yıllık OS %88,6 saptandı.

Çeşitli prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisini analiz edildiği bir çalışmada; tanı anında $Hb \leq 8.5$ g/dl ($P<0.004$), serum albümin ≤ 3.3 g/dl ($P<0.01$) ve ISS evre III ($P<0.002$) varlığı, genel sağkalımın ve EFS'nin düşük olduğunu öngördü. Kemosensitif hastalığı olan hastalar ve nakile yanıt verenler, önemli ölçüde daha uzun bir genel sağkalım ve EFS'ye sahipti. Çok değişkenli analizde, transplanta yanıt en önemli belirleyici olarak ortaya çıkmıştır. Tanı anındaki yaş, cinsiyet, Durie-Somon evresi (DSS) ve kemik iliği plazma hücre yüzdesinin sonucu etkilemediği gösterilmiştir (172).

Blade ve ark. yaptığı randomize olmayan bir çalışmada OKHN grubunda TY'ye ulaşan hastaların EFS'si (ortanca, 51'e karşı 31 ay; $p=0,03$) ve OS'si (ortanca, ulaşamamışa karşı 50 ay; $p=0,0006$) daha düşük bir yanıt elde edenlere göre önemli ölçüde daha uzun bulundu. Bu çalışmada OKHN öncesi TY elde etmenin MM'li hastalarda uzun süreli hastalık kontrolü ve uzun süreli sağkalım için çok önemli bir adım olduğu vurgulanmaktadır (189).

Nadal ve ark. yaptığı bir çalışmada OKHN sonrası TY oranı %8'den %37'ye çıkmıştır. Tedavinin başlangıcından itibaren EFS ve OS sırasıyla 41ay ve 68 ay olarak

bulunmuştur. TY'ye ulaşan hastaların EFS'si (medyan 47'ye karşı 36 ay; $p=0,023$) ve OS'si (ortancaya ulaşılmadı karşı 60 ay; $p=0,006$) daha düşük bir yanıt derecesi elde edilenlerden önemli ölçüde daha uzundu (190).

Kumar ve ark yaptığı çalışmada nakil sonrası tam yanıt elde etme olasılığının, nakil öncesi hastalık durumu ile ilgili olduğunu bildirmiştir. Bu durum çalışmada nakil öncesi kemosensitif hastalığı olan 66 hastanın 33'ünün (%50) kemorezistan hastalığı olan 42 hastanın 6'sının (%14,3) tam yanıt elde edilmesi ile desteklenmektedir ($p<0,01$) (172). Yapılan 2 metaanaliz TY veya ÇİKİY ile OS ve PFS arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterirken (191, 192); diğer bir metaanalizde, 9 çalışmanın 5'inde OKHN öncesi TY ile PFS arasında bir ilişki bildirilmiş ve 4 çalışmada OS ile korelasyon bildirilmiştir. 3 yıllık OS ve PFS oranlarının TY elde edilen hastalarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (193).

Diğer hematolojik malignitelere benzer şekilde, tam yanıtın elde edilmesi miyelomda önemli bir olaydır ve uzun süreli OS'nin ve PFS'nin ana belirleyicisini temsil eder (86, 163, 181, 182, 193). Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer şekilde hem OS hem de PFS, ÇİKİY ve üzeri yanıt elde edenler için önemli ölçüde daha iyiydi. Medyan sağ kalıma henüz ulaşılmadı.

Yapılan bir çalışmada genel sağkalımı öngören faktörler incelendiğinde ISS Evre I ve II ($p<0,001$), serum albümini $\geq 3,5$ g/dl olan hastalar ($p<0,001$), tanıda eGFR ≥ 40 ml/dk ($p<0,001$), nakil öncesi kemosensitif hastalık ($p<0,001$), yeni ajanlara dayalı indüksiyon ($p<0,004$), başarılı transplant sonrası TY ($p<0,001$), tanıdan sonraki 12 ay içinde transplant ($p<0,001$) ve bir sıra indüksiyon tedavisi almış olanlar ($p<0,001$) ve ilk remisyonda transplant hastaları daha iyi OS'ye sahipti (194).

Progresyonsuz sağkalımı öngören faktörler incelendiğinde ise DSS Evre IIIA'lı hastalar ($p<0,02$), tanıdan sonraki 12 ay içinde nakil ($p<0,03$), yeni ajanlara dayalı indüksiyon ($p<0,001$), nakil öncesi kemosensitif hastalık ($p<0,001$) ve nakil sonrası TY başarısı ($p<0,001$) daha iyi PFS ile ilişkilendirildi. Ekstramedüller hastalık varlığı ($p<0,001$), kurtarma sonrası ikinci veya sonraki remisyonda nakil ($p<0,001$), hemoglobin ≤ 10 g/dl ($p<0,05$) ve albümin $<3,5$ g/dl ($p<0,001$) düşük PFS'nin belirleyicileriydi (194).

Klaus ve ark. yaptığı bir çalışmada OKHN sonrası yanıt, OS veya transplanta bağlı mortalite ile nakledilen CD34 hücrelerinin sayısı arasında bir ilişki bulamamışlardır

(177). Ravi Vij ve ark. yaptığı bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi sonrası ÇİKY ve üzeri yanıt elde eden hastaların medyan PFS'si, KY ve altında yanıt alan hastalara kıyasla üstündü (32 ay-23 ay, $p<0,001$). Yine indüksiyon sonrası ile OKHN öncesi ÇİKY ve üzerinde yanıt elde edilen hastaların medyan OS'si, KY ve daha altında yanıt alan hastalardan üstündü (79 ay-61 ay, $p<0,001$) (195).

Çalışmamızda PFS süresine etki eden faktörler incelendiğinde yaş ($p=0,597$), CD34 kök hücre sayısı ($p=0,545$), kemik iliği fibrozis derecesi ($p=0,239$), nakil öncesi hemoglobin ($p=0,266$), nakil öncesi trombosit ($p=0,291$), nakil öncesi beyaz küre ($p=0,413$), nötrofil engraftman günü ($p=0,456$), trombosit engraftmanı günü ($p=0,819$), böbrek tutulumu ($p=0,736$) ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Hastalığın ISS evresi ($p=0,034$) ve OKHN öncesi alınan yanıtın ÇİKY ve üzeri olması ile ($p=0,022$) anlamlı bulunmuştur. OKHN öncesi KY ve daha az yanıt elde edilen hastalarda ÇİKY ve üzeri yanıt elde edilen hastalara kıyasla 2.24 kat relaps riski varken; ISS evre II ve III hastalarda ISS evre I olanlara göre 1.83 kat relaps görülme riski mevcuttur.

Çalışmamızda OS süresine etki eden faktörler incelendiğinde ise yaş ($p=0,598$), CD34 kök hücre sayısı ($p=0,194$), kemik iliği fibrozis derecesi ($p=0,349$), nakil öncesi hemoglobin ($p=0,255$), nakil öncesi trombosit ($p=0,213$), nakil öncesi beyaz küre ($p=0,723$), nötrofil engraftman günü ($p=0,644$), trombosit engraftmanı günü ($p=0,438$), böbrek tutulumu ($p=0,095$) ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Hastalığın ISS evresi ($p=0,046$) ve OKHN öncesi alınan yanıtın ÇİKY ve üzeri olması ile ($p=0,008$) anlamlı bulunmuştur. OKHN öncesi KY ve daha az elde eden hastalarda ÇİKY ve üzeri yanıt elde edilen hastalara kıyasla 4.4 kat ölüm riski varken; ISS evre II ve III hastalarda ISS evre I olanlara göre 4.9 kat ölüm görülme riski mevcuttur.

PFS ve OS verileri incelendiğinde çalışmamızın literetür verileri ile örtüştüğü görülmektedir. ISS evresinin ve OKHN öncesi yanıt derinliğinin PFS ve OS ile anlamlı ilişkilerinin tek başlarına prognostik önemlerinin yanı sıra, parametrelerin birbiriyle ilişkileriyle de alakalı olabileceğini düşündürmüştür. Bunu aydınlatabilmek için çok sayıda hastaya ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

- Çalışmamız, OKHN öncesi TY elde edilmesi ile uzun vadeli sonuç arasındaki önemli bir ilişkiyi vurgulamakta ve daha derin yanıt elde etmek için yeni ajanların indüksiyon rejimlerinde kullanımını ve ardından OKHN yapılmasını desteklemektedir.
- Nakil sonrası yüksek yanıt oranı (%33) ve %88,6'lık beklenen 5 yıllık sağkalım oranı çalışmamızın önemli bulgularıdır.
- Çalışmamız proteozom inhibitörleri ve immünmodulator ilaçlar gibi yeni ilaçlar çağında OKHN sonuçlarının verildiği önemli bir çalışmadır.
- Yine Karadeniz Bölgesinde yeni açılmış bir merkezin tek merkez deneyimini yansıtmaları açısından yeni açılacak merkezlere örnek olması açısından önemlidir.
- Çalışmamız yeni tanı MM'li hastalarda OKHN ile desteklenen yüksek doz kemoterapinin güvenli, etkili olduğunu ve OKHN öncesi hastalığın evresi ile yanıt derinliğinin, yüksek yanıt oranı ve daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır.
- Fakat çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerin prognostik önemini ve sağkalım üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla hastaya ve daha uzun takip sürelerine ayrıca prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çoğu hastamızın sitogenetik/FISH verilerinin olmaması ve retrospektif yapılmış olması çalışmamızın önemli sınırlamalarıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Goldschmidt H. [Clinical update-multiple myeloma]. Radiologe. 2022;62(1):3-11.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48.
3. Heider M, Nickel K, Hogner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. Oncol Res Treat. 2021;44(12):672-81.
4. Gorin NC. History and Development of Autologous Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. Clin Hematol Int. 2021;3(3):83-95.
5. 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):470-6.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
7. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst. 2001;93(19):1479-83.
8. Bertrand KA, Teras LR, Deubler EL, Chao CR, Rosner BA, Wang K, et al. Anthropometric traits and risk of multiple myeloma: a pooled prospective analysis. Br J Cancer. 2022;127(7):1296-303.
9. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. Cancer Res. 2008;68(1):190-7.
10. Seifert M, Scholtysik R, Kuppers R. Origin and Pathogenesis of B Cell Lymphomas. Methods Mol Biol. 2019;1956:1-33.
11. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22):5412-7.
12. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2018;378(3):241-9.
13. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-7.
14. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;356(25):2582-90.
15. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):553-68.
16. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017;95(6):373-83.
17. Benz EJ Jr SL, et al. . Multiple Myeloma. In: Hoffman R, editor. Hematology:Basic Principles and Practice 6th ed. Philadelphia, PA: : Elsevier Saunders; 2013. p. 1303-37.
18. Musto P, Falcone A, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Minervini MM, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. Eur J Haematol. 1997;58(5):314-9.

19. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 2002;99(4):1305-13.
20. Banaszkiewicz M, Malyszko J, Vesole DH, Woziwodzka K, Jurczyszyn A, Zorawski M, et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J Clin Med*. 2019;8(11).
21. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23(3):435-41.
22. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110(8):1860-7.
23. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, Michaux L, Laterre E, Michaux JL, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology*. 1997;204(1):195-9.
24. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009;23(1):10-24.
25. Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone*. 2008;42(6):1007-13.
26. Vallet S, Mukherjee S, Vaghela N, Hideshima T, Fulciniti M, Pozzi S, et al. Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(11):5124-9.
27. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11):1921-5.
28. Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammacco F. Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. *Leuk Res*. 2007;31(2):129-38.
29. Lindstrom E, Lindstrom FD. Skeletal scintigraphy with technetium diphosphonate in multiple myeloma--a comparison with skeletal x-ray. *Acta Med Scand*. 1980;208(4):289-91.
30. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e599.
31. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol*. 1999;106(1):35-9.
32. Pertuiset E, Bellaiche L, Liote F, Laredo JD. Magnetic resonance imaging of the spine in plasma cell dyscrasias. A review. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63(11):837-45.
33. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e46.
34. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206-e17.
35. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1199-204.

36. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):657-64.
37. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:33-42.
38. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 1982;57(9):572-5.
39. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1889-93.
40. Leung N, Behrens J. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(5):297-302.
41. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM*. 1997;90(12):773-80.
42. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.
43. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976-84.
44. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5(3):e296.
45. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544-57.
46. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1129-36.
47. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(6):1438-45.
48. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):2007-17.
49. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(5):380-92.
50. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-25.
51. Schutt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Muller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1570-82.
52. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.

53. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016;16:367.
54. Frassanito MA, Cusmai A, Dammacco F. Deregulated cytokine network and defective Th1 immune response in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol.* 2001;125(2):190-7.
55. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9219-26.
56. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol.* 1995;48(3):260-6.
57. Gonsalves WI, Godby K, Kumar SK, Costa LJ. Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2016;91(1):101-8.
58. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1760-72.
59. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med.* 1996;100(6):624-8.
60. Angelova EA, Li S, Wang W, Bueso-Ramos C, Tang G, Medeiros LJ, et al. IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol.* 2019;84:321-34.
61. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):467-71.
62. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):673-88.
63. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-66.
64. Katzmman JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(12):1575-8.
65. Snozek CL, Katzmman JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia.* 2008;22(10):1933-7.
66. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
67. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
68. Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192.

69. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(9):494-6.
70. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302-e12.
71. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009;23(9):1545-56.
72. Proposed guidelines for protocol studies. I. Introduction. II. Plasma cell myeloma. 3. Chronic lymphocytic leukemia. IV. Chronic granulocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 3. 1973;4(1):141-73.
73. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-9.
74. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, Sfrikakis P, Dalakas M. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):214-26.
75. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.
76. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):617-9.
77. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
78. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-20.
79. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1582-96.
80. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-74.
81. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
82. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
83. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):94.
84. Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer*. 2019;125(15):2534-43.

85. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, Jiang H, Franke N, Kukreti V, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):95-9.
86. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-86.
87. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-82.
88. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74.
89. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
90. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, 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):936-45.
91. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-107.
92. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867-74.
93. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.
94. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-5.
95. Sanchez L, Barley K, Richter J, Franz J, Cho HJ, Jagannath S, et al. Immunomodulatory drug- and proteasome inhibitor-backbone regimens in the treatment of relapsed multiple myeloma: an evidence-based review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(9):943-58.
96. Moreau P, Kumar SK, 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):e105-e18.
97. Minakata D, Fujiwara SI, Yokoyama D, Noguchi A, Aoe S, Oyama T, et al. Relapsed and refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. *Br J Haematol*. 2023;200(6):694-703.
98. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cuce M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017;1(7):455-66.
99. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(7):1419-27.

100. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, Avigan DE, Alsina M, Schlossman RL, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5713-9.
101. Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, Uchiyama H, Sasaki N, Uoshima N, et al. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(2):e1476.
102. Mele A, Prete E, De Risi C, Citiso S, Greco G, Falcone AP, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 2021;100(2):429-36.
103. Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, Mancuso K, Rizzello I, di Giovanni Bezzi C, et al. A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol*. 2021;39(1):41-50.
104. Atrash S, Thompson-Leduc P, Tai MH, Kaila S, Gray K, Ghelerter I, et al. Treatment patterns and effectiveness of patients with multiple myeloma initiating Daratumumab across different lines of therapy: a real-world chart review study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1207.
105. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;8(20):34001-17.
106. Richard S, Jagannath S, Cho HJ, Parekh S, Madduri D, Richter J, et al. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):31-45.
107. Costa LJ, Hungria V, Mohty M, Mateos MV. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2022;198(2):244-56.
108. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9.
109. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, Goldschmidt H, Stoppa AM, Morgan GJ, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(2):209-15.
110. Costa LJ, Zhang MJ, Zhong X, Dispenzieri A, Lonial S, Krishnan A, et al. Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(11):1615-24.
111. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2(8354):822-4.
112. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3):869-72.
113. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(2):183-96.

114. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):490-9.
115. de la Rubia J, Blade J, Lahuerta JJ, Ribera JM, Martinez R, Alegre A, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica.* 2006;91(5):621-7.
116. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood.* 2009;114(9):1729-35.
117. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1378-90.
118. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Impact of pre-transplant bone marrow plasma cell percentage on post-transplant response and survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(2):308-15.
119. van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood.* 2007;110(3):827-32.
120. Parrish C, Rahemtulla A, Cavet J, Pearce RM, Kirkland K, Lee J, et al. Autologous Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Primary Refractory Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(7):1330-4.
121. Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(4):200-5.
122. Sevindik OG, Korkmaz S, Altuntas F. Current status of art mobilization in Myeloma. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(6):850-3.
123. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 1996;347(8998):353-7.
124. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295-308.
125. Awan F, Kochuparambil ST, Falconer DE, Cumpston A, Leadmon S, Watkins K, et al. Comparable efficacy and lower cost of PBSC mobilization with intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF compared with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma treated with novel therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(10):1279-84.
126. Micallef IN, Sinha S, Gastineau DA, Wolf R, Inwards DJ, Gertz MA, et al. Cost-effectiveness analysis of a risk-adapted algorithm of plerixafor use for autologous peripheral blood stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):87-93.
127. Fricker SP. Physiology and pharmacology of plerixafor. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(4):237-45.

128. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(23):5720-6.
129. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(8):619-25.
130. Uy GL, Costa LJ, Hari PN, Zhang MJ, Huang JX, Anderson KC, et al. Contribution of chemotherapy mobilization to disease control in multiple myeloma treated with autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1513-8.
131. Hari P. Chemo-Mobilization in Myeloma-Diminishing Returns in the Era of Novel Agent Induction? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(2):203-4.
132. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014;124(6):882-90.
133. Cavallo F, Bringhen S, Milone G, Ben-Yehuda D, Nagler A, Calabrese E, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. *Leukemia*. 2011;25(10):1627-31.
134. Costa LJ, Abbas J, Hogan KR, Kramer C, McDonald K, Butcher CD, et al. Growth factor plus preemptive ('just-in-time') plerixafor successfully mobilizes hematopoietic stem cells in multiple myeloma patients despite prior lenalidomide exposure. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1403-8.
135. Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Zafar F, LaRow A, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(7):795-8.
136. Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, Stockerl-Goldstein K, Larson SM, Arpad I, et al. Motixafortide and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(4):869-79.
137. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Buadi FK, Hayman SR, Dingli D, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2012;118(6):1585-92.
138. Dunavin NC, Wei L, Elder P, Phillips GS, Benson DM, Jr., Hofmeister CC, et al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1658-64.
139. Kumar S, Dingli D, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman SR, Buadi F, et al. Impact of additional cytoreduction following autologous SCT in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(4):259-64.
140. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-5.
141. Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary JY, Danho C, Caillot D, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation

- in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010;115(1):32-7.
142. Mahindra A, Hari P, Fraser R, Fei M, Huang J, Berdeja J, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(12):1616-22.
 143. Sweiss K, Patel S, Culos K, Oh A, Rondelli D, Patel P. Melphalan 200 mg/m² in patients with renal impairment is associated with increased short-term toxicity but improved response and longer treatment-free survival. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1337-41.
 144. Bodge MN, Reddy S, Thompson MS, Savani BN. Preparative regimen dosing for hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic kidney disease: analysis of the literature and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):908-19.
 145. Muchtar E, Dingli D, Kumar S, Buadi FK, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1449-55.
 146. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YC, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. *Cancer*. 2008;112(5):1096-105.
 147. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-91.
 148. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-81.
 149. Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol*. 2017;28(2):228-45.
 150. Dykewicz CA, Centers for Disease C, Prevention, Infectious Diseases Society of A, American Society of B, Marrow T. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-44.
 151. Cipkar C, Chen C, Trudel S. Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):163-72.
 152. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):44.
 153. Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, Chanan-Khan AA, Roy V. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(2):56-66.
 154. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-7.
 155. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, Costa LJ, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):402-8 e1.

156. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-33.
157. Klepin HD, Hurd DD. Autologous transplantation in elderly patients with multiple myeloma: are we asking the right questions? *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(9):585-92.
158. Reece DE, Bredeson C, Perez WS, Jagannath S, Zhang MJ, Ballen KK, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 vs ≥60 years of age. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(12):1135-43.
159. El Cheikh J, Kfoury E, Calmels B, Lemarie C, Stoppa AM, Bouabdallah R, et al. Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011;4(1):30-6.
160. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
161. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
162. Ooi MG, de Mel S, Chng WJ. Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(2):137-47.
163. Kumar L, Cyriac SL, Tejomurtula TV, Bahl A, Biswas B, Sahoo RK, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: identification of prognostic factors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(1):32-41.
164. Krejci M, Scudla V, Tothova E, Schutzova M, Koza V, Adam Z, et al. Long-term outcomes of autologous transplantation in multiple myeloma: significant survival benefit of novel drugs in post-transplantation relapse. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(6):436-42.
165. Oliver-Caldes A, Soler-Perromat JC, Lozano E, Moreno D, Bataller A, Mozas P, et al. Long-Term Responders After Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2022;12:936993.
166. Chakraborty R, Liu HD, Rybicki L, Tomer J, Khouri J, Dean RM, et al. Progression with clinical features is associated with worse subsequent survival in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2019;94(4):439-45.
167. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol*. 1987;87(3):342-55.
168. Krzyzaniak RL, Buss DH, Cooper MR, Wells HB. Marrow fibrosis and multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*. 1988;89(1):63-8.
169. Riccardi A, Ucci G, Coci A, Ascari E. Bone marrow fibrosis in multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*. 1988;90(6):753-4.
170. Abildgaard N, Bendix-Hansen K, Kristensen JE, Vejlgard T, Risteli L, Nielsen JL, et al. Bone marrow fibrosis and disease activity in multiple myeloma monitored by the aminoterminal propeptide of procollagen III in serum. *Br J Haematol*. 1997;99(3):641-8.
171. Koshiishi M, Kawashima I, Hyuga H, Nakadate A, Matsuura M, Hosokawa E, et al. Presence of bone marrow fibrosis in multiple myeloma may predict extramedullary disease. *Int J Hematol*. 2022;116(4):544-52.
172. Kumar L, Ghosh J, Ganessan P, Gupta A, Hariprasad R, Kochupillai V. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: what

- predicts the outcome? Experience from a developing country. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(6):481-9.
173. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(2):337-41.
 174. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N, Verma P, Ahmed R, Mehta P, et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1869-77.
 175. Kushwaha N, Kumar S, Sheikh MA, Philip J, Sharma S, Biswas AK, et al. Association of CD 34 positive cell dose with engraftment kinetics in autologous peripheral blood stem cell transplant patients of multiple myeloma. *Med J Armed Forces India.* 2022;78(3):296-301.
 176. Aladag Karakulak E, Demiroglu H, Buyukasik Y, Turgut M, Aksu S, Sayinalp N, et al. CD34+ hematopoietic progenitor cell dose as a predictor of engraftment and survival in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):1851-6.
 177. Klaus J, Herrmann D, Breitzkreutz I, Hegenbart U, Mazitschek U, Egerer G, et al. Effect of CD34 cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2007;78(1):21-8.
 178. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2612-24.
 179. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5775-82.
 180. Kim JS, Kim K, Cheong JW, Min YH, Suh C, Kim H, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(4):463-70.
 181. Kumar L, Boya RR, Pai R, Harish P, Mookerjee A, Sainath B, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Long-term results. *Natl Med J India.* 2016;29(4):192-9.
 182. Wang M, Delasalle K, Feng L, Thomas S, Giralt S, Qazilbash M, et al. CR represents an early index of potential long survival in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(3):498-504.
 183. Martino M, Postorino M, Gallo GA, Messina G, Neri S, Piro E, et al. Long-term results in multiple myeloma after high-dose melphalan and autologous transplantation according to response categories in the era of old drugs. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(2):148-54.
 184. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(10):e401-e19.
 185. Mainou M, Madenidou AV, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E, et al. Association between response rates and survival outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma. A systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Haematol.* 2017;98(6):563-8.

186. Thoennissen GB, Gorlich D, Bacher U, Aufenberg T, Husken AC, Hansmeier AA, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in the Era of Novel Drug Induction: A Retrospective Single-Center Analysis. *Acta Haematol.* 2017;137(3):163-72.
187. Majolino I, Vignetti M, Meloni G, Vegna ML, Scime R, Tringali S, et al. Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients. *Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. Haematologica.* 1999;84(9):844-52.
188. Morris C, Iacobelli S, Brand R, Bjorkstrand B, Drake M, Niederwieser D, et al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1674-81.
189. Blade J, Esteve J, Rives S, Martinez C, Rovira M, Urbano-Ispizua A, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. Results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(8):845-9.
190. Nadal E, Gine E, Blade J, Esteve J, Rosinol L, Fernandez-Aviles F, et al. High-dose therapy/autologous stem cell transplantation in patients with chemosensitive multiple myeloma: predictors of complete remission. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(1):61-4.
191. van de Velde H, Londhe A, Ataman O, Johns HL, Hill S, Landers E, et al. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. *Eur J Haematol.* 2017;98(3):269-79.
192. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1399-406.
193. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011;117(11):3025-31.
194. Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian J Med Res.* 2019;149(6):730-9.
195. Vij R, Kumar S, Zhang MJ, Zhong X, Huang J, Dispenzieri A, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(2):335-41.

8.EKLER

8.1.Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/214

11.05.2023

Sayın Prof. Dr. Engin Kelkitli

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelom Hastalarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2023/135 Karar nolu Dosya taraması +Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 10.05.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2. Orijinallik raporu

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelomalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% 9	% 4	% 0	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	www.thd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% 1