T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA İLK KÜR KEMOTERAPİ SONRASI İMMUNOGLOBULİN DÜŞÜŞÜNÜN TEDAVİYE YANITA, PROGRESYONA VE SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif AKYAZI

SAMSUN

05/2016

T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA İLK KÜR KEMOTERAPİ SONRASI İMMUNOGLOBULİN DÜŞÜŞÜNÜN TEDAVİYE YANITA, PROGRESYONA VE SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif AKYAZI

DANIŞMAN

PROF.DR. Mehmet TURGUT

SAMSUN

05/2016

TEŞEKKÜR

Mükemmel bir hekim olması dışında insani ilişkiler açısından her zaman örnek aldığım, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bir birey olarak değer verdiği ve bunu her zaman hissettirdiği için, çok değerli tez hocam ***Prof. Dr. Mehmet TURGUT'***a,

Hayat felsefesi ve hekimliği ile yön gösteren, çalışkanlığı, bitmeyen enerjisi ve azmiyle güç kaynağı olan, işini en iyi şekilde yapan ve çalışmaktan zevk alan, her soruma cevap vermeyi başaran hocam, abim ***Doç. Dr. Engin KELKİTLİ'***ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi niyet ve hoşgörü ile bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, başta anabilim dalı başkanı ***Prof. Dr. Levent ALTINTOP*** olmak üzere tüm iç hastalıkları öğretim üyesi değerli hocalarıma,

Dört yıl boyunca acı, tatlı birçok paylaşımda bulunduğumuz tüm asistan, uzman ve diğer mesai arkadaşlarıma,

İyi kötü her halimi her koşulda sabır, sevgi ve merhametle karşılayan, beni hayata en iyi şekilde hazırlayan, multu olmam için gözümün içine bakan, her kahrımı çeken, varlıklarına şükrettiğim ***annem, babam,*** kardeşlerim ***Adem, Fazıl*** ve ***Melike*** ve yengelerim ***Yeliz*** ve ***Şeyma***'ya

Hayatımıza girdikleri andan bu yana hayatımızın merkezi olan mutluluk kaynağımız yeğenlerim ***Buğra*** ve ***Aras***'a

Her zaman iyiliğimi düşünen, her koşulda desteğini esirgemeyen, samimi içten tüm ***dostlarıma***,

En içten duygularımla, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....I

KISALTMALAR.....IV

ŞEKİL LİSTESİ.....VI

TABLO LİSTESİ.....VII

ÖZET.....VIII

ABSTRACT.....IX

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2. GENEL BİLGİLER.....3

2.1. MULTİPL MİYELOM.....3

2.1.1. Tanım.....3

2.2.2. Epidemiyoloji.....4

2.2.3.Etiyolojik faktörler.....4

2.2.4. Patogenez.....4

2.2.4.1. Prekürsör plazma hücreli diskraziler.....6

2.2.4.2. Sitogenetik.....6

2.2.4.3. Moleküler ve sinyal mekanizmaları.....7

2.2.4.4. Kemik iliği mikrocevre.....7

2.2.4.5. Hipoksi.....11

2.2.4.6. Sitokin ve kemokin.....12

2.2.4.7. Ekzozom.....12

2.2.4.8. Ekstraselüler matriks.....12

2.1.5. Klinik bulgular 12
2.1.5.1. Hematolojik bulgular 12
2.1.5.2. Kemik tutulumu 13
2.1.5.3. Böbrek tutulumu 13
2.1.5.4. Hiperkalsemi 14
2.1.5.5. Enfeksiyonlar 14
2.1.5.6. Nörolojik bulgular 15
2.1.5.7. Hiperviskozite 15
2.1.5.8. Amiloidoz 15
2.1.5.9. Ekstramedüller tutulum 15
2.1.6. Labaratuvar bulguları 15
2.1.7. Kemik iliği bulguları 17
2.1.8. Tanı 17
2.1.9. Evreleme ve Prognoz 19
2.1.10. Tedaviye yanıtı değerlendirme 22
2.1.11. Tedavi 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 57
6.KAYNAKLAR 66

KISALTMALAR

AKT : V-akt murine thymoma viral oncogene homolog
BAX : Bcl associated X protein
BCL-2 : B-cell CLL/lymphoma 2
BRAF : B-Raf proto-oncogen
B2MG : Beta 2 mikroglobulin
CRP : C-reaktif protein
ÇİKY : Çok iyi kısmi yanıt
EGFR : Epidermal growth faktör reseptörü
ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization
Hb : Hemoglobulin
HCV : Hepatit-C virusü
HIV : Human Immundefiency Virus
HHV-8 : Human Herpes Virus-8
ICAM : intercellular adhesion molecule 1
IG : Immunoglobulin
IL : Interlökin
ISS : International Staging System
K-RAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRD : Karfilzomib revlimid deksametazon
KT : Kemoterapi
LDH : Laktat dehidrogenaz
MIP-1α : Macrophage inflammatory protein-1α
MM : Multiple Miyeloma
MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MUC-1 : Mucin 1 cell surface–associated
MP : Melfalan- prednizolon
MR : Manyetik rezonans
MYC : V-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog
N-RAS : Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

NO : Nitrik oksit
OKHN : Otolog kök hücre nakli
OPG : Osteoprotegerin
OS : Overall survival
PAD : Bortezomid-adriamisin-dexametazon
PET : Pozitron emisyon tomografisi
PFS : Progression free survival
PH : Plazma hücresi
PHD : Plazma Hücre diskraziler
RD : Revlimid-dexametazon
RANK : Receptor activator of nuclear factor
RANKL : Receptor activator of nuclear factor B-ligAnd
PI3K : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
RB : Retinoblastom
R-ISS : Revised International Staging System
ROBO : Roundabout transmemran receptor
SGK : Sosyal Güvenlik Kurumu
SMM : Smoldering Multiple Miyeloma
SP1-140 : SP140 nuclear body protein
STAT : Signal transducer and activator of transcription
XBP-1 : X-box binding protein-1
TH : T-helper hücresi
TNF-α : Tümor nekrosiz faktör alfa
TP53 : Tumor protein 53
VAD : Vincristine-adriamisin-dexametazon
VCAM : Vasculer cell adhesion molecule
VCD : Velcade-cyclofhosphamide-dexametazon
VD : Velcade-dexametazon
VEGFA : Vasculer epitelyal growth factor A
VMP : Velcade-melphalan-prednizolon
VRD : Vincrsitine-revlimid-dexametazon
WM : Waldenström makroglobulinemisi

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

Şekil 1. Multipl miyelom patogenezi..... 5
Şekil 2. Kemik iliği mikroçevrenin MM patogenezindeki rolü..... 8
Şekil 3. MM'da doğal hastalık seyri..... 23
Şekil 4. MM tedavisinde genel yaklaşım..... 25
Şekil 5. Risk sınıflamasına göre MM başlangıç tedavisi..... 30
Şekil 6. Ortalama ve hastalıksız sağkalım hızı..... 46
Şekil 7. Birinci basamak tedavi şekline göre sağkalım hızının dağılımı..... 47
Şekil 8. Birinci basamak tedavi şekline göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı..... 47
Şekil 9. ISS evresine göre ortalama sağkalım hızının dağılımı..... 49
Şekil 10. ISS evresine göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı..... 49
Şekil 11. Hastalık tipine göre sağkalım hızının dağılımı..... 51
Şekil 12. Hastalık tipine göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı..... 51
Şekil 13. Ig değişim yüzdesi gruplarına göre sağkalım hızının dağılımı..... 53
Şekil 14. Ig değişim yüzdesi gruplarına göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı..... 53
Şekil 15. Birinci basamak tedavi yanıtına göre sağkalım hızı dağılımı..... 55
Şekil 16. Birinci basamak tedavi yanıtına göre hastalıksız sağkalım hızı dağılımı..... 55

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Plazma hücreli diskrazilerin sınıflandırılması 3

Tablo 2. IMWG MGUS, SMM ve MM tanı kriterleri 19

Tablo 3. Durie-Salmon evreleme sistemi 20

Tablo 4. ISS evreleme sistemi 21

Tablo 5. Mayo Risk Sınıflaması (m-SMART) 21

Tablo 6. IMWG tedaviye yanıt kriterleri 22

Tablo 7. MM'da profilaktik tedavi ve monitörizasyon 31

Tablo 8. İncelenen MM hastalarının yaşlarının ve bazı labaratuvar parametrelerinin dağılımı 34

Tablo 9. İncelenen MM hastalarının bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı. 35

Tablo 10. İncelenen MM hastalarının birinci basmak tedavi şekilleri. 36

Tablo 11. İncelenen MM hastalarının hastalık tipine göre tedavi öncesi ve sonrası Ig değerleri ile bunların farkı ve tedavi öncesine göre değişim yüzdesinin dağılımı 36

Tablo 12. Hastalık tiplerinde birinci basamak tedavi şekilleri arasında tedavi öncesi ve sonrası Ig değerleri ile bunlar arasındaki fark ve tedavi öncesine göre değişim yüzdesinin dağılımı 37

Tablo 13. İncelenen MM hastalarının tedavi sonucunun dağılımı 38

Tablo 14. İncelenen MM hastalarının birinci basamak tedavi şekillerine göre tedavi sonucunun dağılımı 39

Tablo 15. İncelenen MM hastalarının tedavi öncesine göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı 40

Tablo 16. İncelenen MM hastaların birinci basamak tedavi şekillerine göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı 41

Tablo 17. İncelenen MM hastaların tedavi sonucuna göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı 42

Tablo 18. İncelenen MM hastaların tedavi sonucu gruplarına göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı 43

Tablo 19. İncelenen MM hastaların ilk ve ikinci OKHN durumu veyapılma zamanı ile OKHN sonrası nüks durumu ve zamanı 44

Tablo 20. İncelenen MM hastalarının mortalite durumları ile takip süresi 45

ÖZET

AMAÇ: Multilp miyelom (MM) tek bir klonal plazma hücresinin proliferasyonu sonucu gelişen malign bir hastalıktır. Son zamanlarda gelişen tedavi seçeneklerine rağmen kürabl değildir ancak uygun ve etkin tedavi yaşam süresine ciddi katkılar sağlayabilmektedir. Progresyonu ve nüksü geciktirebilmek tedavinin ana amacıdır. Tedaviye cevap hastalığın uzun vadeli sonuçlarını etkileyebilir. Bu cevabı en erken zamanda değerlendirebilmek tedavi stratejilerini belirlemede önem arzetmektedir. Bu çalışmada M proteinin labaratuvar göstergesi olan immunoglobulin (Ig) değerlerindeki bir kür kemoterapi sonrası düşüş oranlarının, tedaviye yanıt oranını, progresyonsuz geçen zamanı ve genel sağkalımı öngörebilirliğini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Ocak 2007 ile Şubat 2016 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi takipleri merkezimizde yapılmış 153 MM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tedavileri, tedaviye yanıtları, ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri belirlendi. Tanı anındaki Ig değerleri ile birinci kür sonundaki Ig değerleri arasındaki fark belirlendi. Bu oranlar tedaviye yanıt, progresyonsuz geçen zaman (PFS) ve genel sağkalım (OS) ile karşılaştırıldı.

SONUÇ: İlk kür kemoterapi ile tedavi gruplarından bağımsız olarak yapılan değerlendirmede Ig değerinde %50'den fazla düşüş olan hastaların % 90'ında ÇİKY (çok iyi kısmı yanıt) görülmüştür. En az ÇİKY alınan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi ortalama 45 ay iken daha kötü yanıtlar alınan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi ortalama 12 ay olarak bulunmuştur. 5 yıllık ortalama sağkalım süresi; Ig'de <%25 azalış olanlarda 29 ay, %25-<%50 azalış olanlarda 61 ay, %50-<%75 azalış olanlarda 66 ay, >%75 azalış olanlarda 76 aydır.

TARTIŞMA: Bu çalışmada ilk kür kemoterapi ile immunoglobulin düşüşünün fazla olmasının yanıt oranları, progresyonsuz geçen zaman ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. Erken paraprotein yanıtı diğer riks belirteçleri gibi tedavi stratejileri belirlemede kullanılabilir. Cevap oranlarına göre tedavi bireyselleştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, immunoglobulin, tedaviye yanıt

ABSTRACT

AIM: Multiple myeloma is a malignant disease which develops due to the proliferation of only one clonal plasma cell. Treatment does not provide cure; however, suitable and effective treatment can make serious contributions to lifespan. The primary purpose of the treatment is to delay progress and relapse. Treatment response can influence the long term results of the disease and assessing this response as early as possible is important in determining treatment strategies. The purpose of this study was to find out whether the decrease in immunoglobulins, which are indicators of M protein in laboratory, following one cycle of chemotheraphy could predict the rate of treatment response, progression-free time and overall survival.

MATERIALS VE METHOD: 153 MM patients who had been newly diagnosed at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Internal Diseases Hematology Clinic between January 2007 and February 2016 and who had been followed up in our center were evaluated retrospectively. The patients' treatments, treatment responses, average survival and progression-free survival times were found. The difference between immunoglobulin levels at the time of diagnosis and immunoglobulin levels at the end of first cycle was found. These rates were compared with treatment response, PFS and OS.

RESULT: In the assessment conducted of first cycle chemotherapy independent from treatment groups, VGPR (very good parsiyel response) was seen in 90% of the patients whose Ig dropped more than 50%. While the mean disease-free survival time of patients who had the least VGPR was 45 months, the mean disease-free survival time of patients who had worse responses was found as 12 months. 5 year overall survival was 29 months at <25% decrease rate, 61 months at 25%-<50% decrease rate, 66 months at 50%-<75% decrease rate and 76 months at >75% decrease rate.

DISCUSSION: It was found that too much decrease in immunoglobulin with the first cycle chemotherapy was associated with progression-free time and overall survival. Early paraprotein response can be used in treatment strategies like other prognostic indicators and the treatment can be personalized according to responses.

Key Words: Multiple myeloma, immunoglobulin, treatment response

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) tek bir klonal plazma hücresinden köken alan malign plazma hücrelerinin arttığı hematolojik malignitelerin %10'nu oluşturan bir hastalıktır. Yaşlı popülasyonu etkiler. Klinik olarak heterojen bir hastalıktır, kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, enfeksiyona yatkınlık gibi semptom ve organ disfoksiyonlarına sebep olabilir. Serum ve idrarda monoklonal antikor 'M protein' artışı ile karakterize bir hastalıktır. MM tedavi ile tam kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Tedavide standart bir protokol yoktur. Tedavi seçimi; hastaya, yaşa, klinisyene, ek hastalıklara, hastalığın evresine ve genetik risklere göre belirlenir. Uygun ve etkin tedavi ile yaşam süresine ciddi katkılar sağlanabilmektedir.

Son 10 yılda MM tedavisinde yeni tedavi seçeneklerinin kullanılabilir hala gelmesiyle sağkalımda anlamlı artış olmuştur. Özellikle protozeom inhibitörleri ve immunmodülatör ilaçlar sağkalım avantajı sağladığı kanıtlanarak önde gelen tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Bu yeni ajanların yanında risk adapte tedavi stratejileri, otolog kök hücre naklinin olumlu sonuçları ve gelişmiş destekleyici tedaviler MM tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar alınmasına katkı sağlamıştır. Yanıtlar çok iyi olsada tüm tedavilere rağmen MM kür sağlanabilmiş bir hastalık değildir ve nüks kaçınılmaz bir sondur. Bu nedenle uzun progresyonsuz dönem sağlayabilmek ve progresyonu erken öngörebilmek tedavi yönetiminin önemli bir parçası haline gelmiştir.

Progresyonsuz geçen zaman ve genel sağkalım gibi uzun dönem takipler sonucunda belirlenen parametreleri erken dönemde değerlendirebilecek biyobelirteç yoktur. Geçerli tedavilere yanıt oranları hastalığın uzun dönem sonuçlarını etkileyebilir, bu yanıt oranlarını tahmin edebilmek MM'da tedavi yaklaşımlarını belirleyebilir. Başlangıç tedavisinde en azından ÇİKY (çok iyi kısmı yanıt)'a ulaşılmasının, artmış progresyonsuz ve genel sağkalım zamanı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazal labaratuvar parametreleri erken yanıtı değerlendirmede yeterli ve net değildir. Bu nedenle tedavi yanıtlarını erken değerlendirebilecek labaratuvar parametreleri birçok çalışmaya konu olmuştur.

M-protein tanı, takip, tedaviye cevap, progresyon ve nüks gibi her aşamanın değerlendirilmesinde kullanılan karakteristik labaratuvar parametresidir. MM

hastalarında başlangıç tedavisi sırasında hızlı ve erken M protein cevabının uzun vadeli sonuçların bir göstergesi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Schaar ve arkadaşlarının 262 yeni tanı MM hastasında yaptığı çalışmada, ilk kür kemoterapi ile M proteinindeki düşüş oranlarıyla sağkalım arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada M protein değerlerinde bir kür tedavi ile en az %30 azalmanın ve özellikle %40 azalmanın daha uzun hayatta kalma ile ilişkili olduğu görüldü. Shah ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 2 kür kemoterapi ile M protein seviyesinde >%75 düşüş olan hastalar ile <%25 düşüş olan hastalar arasında progresyon gelişim zamanı açısından 2 kat risk farkı olduğu görüldü. Aynı zamanda M proteinde >%75 üstünde düşüş olan grupta %90'nın üstünde tam yanıt veya kısmı yanıt oranları olduğu görüldü.

Ülkemizde, çoğu klinikte laboratuvarda M proteinin bir göstergesi olarak immunoglobulinler kullanılmaktadır. Bu doğrultuda biz bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Ocak 2007 ile Şubat 2016 tarihleri arasında yeni tanı almış, tedavi takipleri merkezimizde yapılmış MM hastalarında, bir kür kemoterapi sonrası immunoglobulin değerlerindeki düşüşün, tedaviye yanıt oranını, progresyonsuz geçen zamanı ve genel sağkalımı öngörebilecek labaratuvar parametresi olup olamadığını göstermeyi amaçladık. İlk kür kemoterapi sonrası immunoglobülin seviyesindeki düşüşü değerlendirmeye alırken en erken zamanda hastalık seyri hakkında bilgi sahibi olabilmeyi ve hasta için uygun tedavi stratejilerini en erken zamanda belirleyebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Miyelom

2.1.1. Tanım

MM (multipl miyelom); monoklonal immunoglobulin artışı ile giden tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu ile karakterize neoplastik hastalıktır. (VanValkenburg, Pruitt ve ark 2016) MM, plazma hücre diskrazileri olarak adlandırılan hastalıklar grubundandır. Bu grup hastalıklarda tek bir plazma hücre klonunun anormal çoğalması söz konusudur ve aşırı miktarda monoklonal Ig ya da Ig parçaları sentezlenir. Sonuç olarak kontrolsüz miktarda aynı tip antikorlar yapılır, genelde hatalı üretilir ve serum ve/veya idrarda saptanırlar. Saptanan bu antikorlara 'M proteini, miyelom proteini veya paraprotein' denir. Multipl miyelom, malign plazma hücreli diskraziler içinde en sık görülenidir.(Wintrobe ve Greer 2009)

Tablo 1. Plazma hücreli diskrazilerin sınıflandırılması (Wintrobe ve Greer 2009)

I. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)
II. Malign monoklonal gammopatiler 1. Multiple Miyelom (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM ve hafif zincirler) • Aşikar multiple miyelom • Smoldering myelom • Plazma hücreli lösemi • Nonsekretuar miyelom • IgD miyelomu 2. POEMS sendromu 3. Plasmasitom 4. Malign lenfoproliferatif hastalıklar 5. Waldenström makroglobulinemisi 6. Kronik lenfositik lösemi veya diğer lenfoproliferatif hastalıklar 7. Ağır zincir hastalıkları 8. Primer Amiloidoz

2.1.2. Epidemiyoloji

MM, tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Etnik kökene göre değişiklik gösterir; siyah ırkta beyazlara göre 2 kat daha fazla görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve bu oran yaklaşık olarak 1,4:1'dir. Genellikle yaşlı bireylerin hastalığıdır. Ortalama tanı yaşı 66'dır. 40 yaşın altında nadir olarak görülür (Siegel, Miller ve ark 2015) Mortalite hızları erkeklerde kadınlardan ve siyahlarda beyazlardan daha yüksektir. (Smith, Howell ve ark 2011)

2.1.3. Etyolojik faktörler

MM'un ortaya çıkış sebebi tam olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlık, çevresel ve mesleki faktörlerin etken olabileceği düşünülmektedir. Çin ve Japonlarda düşük oranlarda bulunması ırkın etkisini düşündürmektedir. İki veya daha çok birinci derece akrabalarda ve tek yumurta ikizlerinde görüldüğü bildirilmiştir ama çoğu hastanın aile öyküsünde MM hastası olmadığı gözlenmiştir. (Schütt, Brvehorst ve ark 2006) MM ile sigara, alkol, obezite ve sosyoekonomik düzey arasında bir ilişki bulunamamıştır. (Hideshima, Bergsagel ve ark 2004)

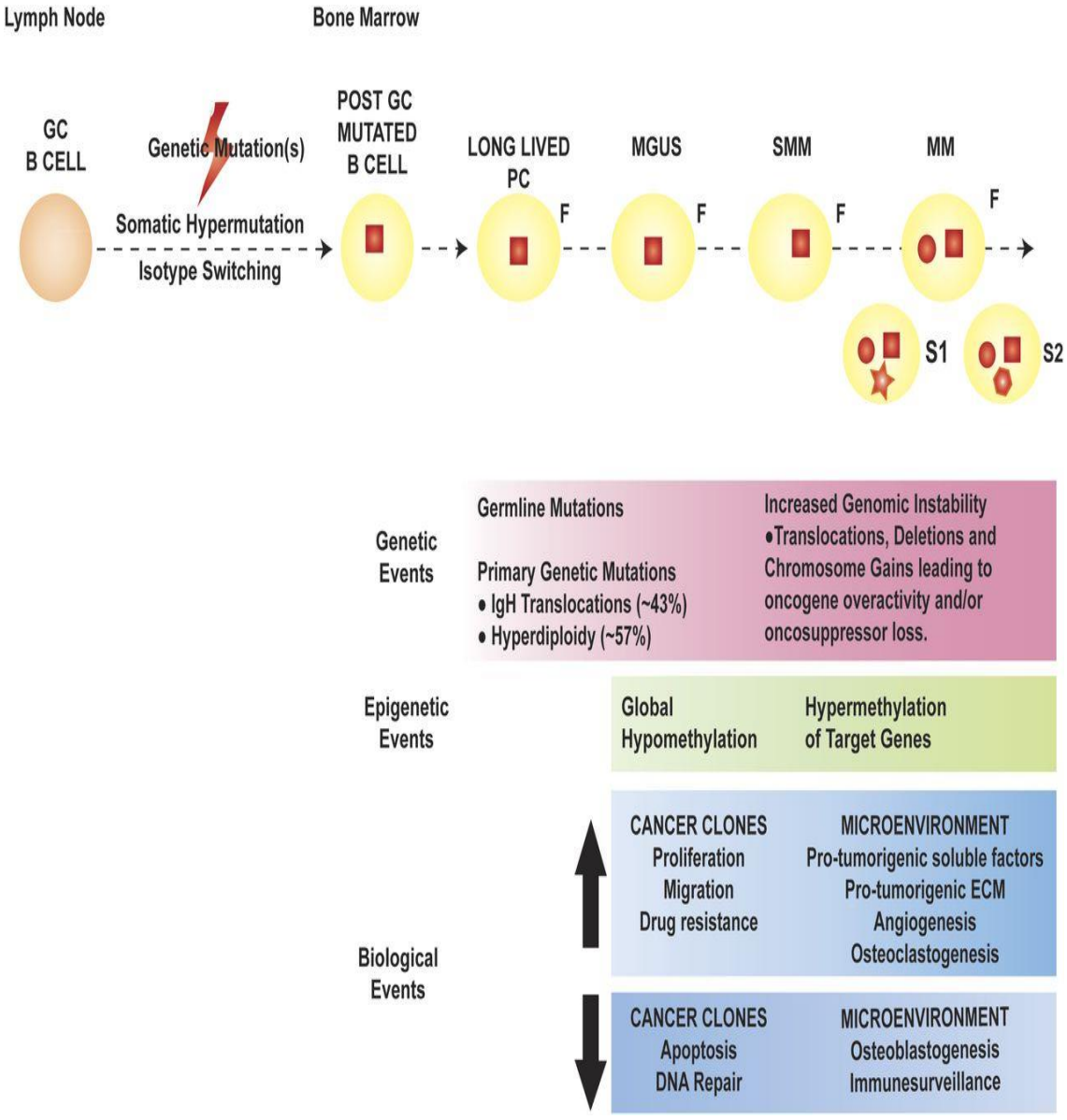
MM'da mesleksel bir ilişki tam olarak kurulamamıştır. Pestisidlere, benzene, aflotoksine, saç boyalarına, ağır metallere maruziyet ve bazı ilaçların (fenitoin, propoksifen, fenobarbital, diazepam, propronalol, ibuprofen, diyet ilaçları, stimulan ve laksatifler) kullanımının MM riskini arttırdığı bilinmektedir.

Kronik antijenik sitimulasyona yol açan infeksiyöz ve inflamatuar durumların (HIV, HCV, HHV8, otoimmun hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, alerjik hastalıklar) MGUS'un etyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. (Wintrobe ve Greer 2009) Diğer plazma hücresi diskrazilerine sahip hastalarda MM riski yüksektir.

2.1.4. Patogenez

MM, B hücre kökenli neoplazmlar spektrumunun en uzak ucunu temsil eder. Bu terminal farklılaşmış, immunoglobulin üreten, uzun ömürlü plazma hücrelerinin neoplastik karşılığıdır. (Hauser, Muehlinghaus ve ark 2003)

MM'da uzun ömürlü plazma hücresi oluşumunda ilk onkolojenik olayların germinal merkezde meydana geldiği düşünülmektedir. (Seifert, Scholtysik ve ark 2013) Bu ilk mutasyonların prekanseröz plazma hücre diskrazileri olan önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MUGS) ve smoldering miyelom (SMM) gelişmesinde önemli ve gerekli olduğu ama MM patogenezini tam olarak açıklayamadığı görülmüştür. Geç onkojenik olayların kemik iliğinde meydana geldiği düşünülmektedir. (Morgan, Walker ve ark 2012)



Şekil 1. Multipl miyelom patogenezi (Bianchi ve Munshi 2015)

2.1.4.1. Prekürsör Plazma Hücre Diskrazileri

SMM ve MGUS'un malign transformasyon gelişerek MM'a öncülük ettiği kanıtlanmıştır. (Weiss, Abadie ve ark 2009) MGUS'un insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaş üstü populasyonda % 3 oranında görülür. MGUS'un MM'a dönüşümünün nasıl geliştiği netleşmemiştir ama neoplastik süreçte kemik iliği mikroçevresinin önemli bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür. (Kyle, Therneau ve ark 2006) SMM, MM için prekürsordür. MGUS'un MM'a ilerleme oranı %1 yıldır ve bu risk süreklilik arz eder. SMM de ise MM'a ilerleme oranı ilk 5 yıl için %10 yıldır ve bu risk ilk 5 yıldan sonra azalmakla birlikte kaybolmaz. (Kyle, Remstein ve ark 2007)

2.1.4.2. Sitogenetik

MM'da sayısal ve yapısal kromozomal bozuklukların varlığı önemli prognostik belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Tanı aşamasında MM hastalarında %18-35 oranında kromozomal anomali bulunurken bu oran hastalığın ilerlemesi ile birlikte artmaktadır. (Avet-Loiseau 2007) Miyelom hücrelerinin mitoz aktivitesinin çok düşük olması, kromozom eldesi ve sitogenetik analiz başarı şansını azaltmakta ve mevcut kromozamal anomaliler olguların sadece %20-50'sinde gösterilebilmekteydi. Fakat metafazda hücre gereksinimi olmayan FISH yöntemi ile vakaların %90'nından fazlasında anomaliler tespit edilir hale geldi. (Schmidt-Wolf ve Schmidt-Wolf 2003) Mekanizması tam olarak bilinmesede kromozamal anomalilerde, sayısal ve yapısal düzensizlikler olarak 2 patolojik yolak olabileceği ileri sürülmüştür. Bu anomalilerin rastgele dağılmadığı ve aralarında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir.

Sayısal kromozom anomalileri hiperdiploidiler ve nonhiperdiploidiler olarak ikiye ayrılır ve %50-60 oranında görülür. Hiperdiploid olgular çoğunlukla iyi prognostik özellik gösterirler. En sık görülen sayısal anomaliler 3, 5, 7, 9, 11, 15 ve 19'uncu kromozomların hiperdiploidisidir ve 8, 13, 14 ve X –Y kromozomların hipodiploidisidir. (Fonseca, Debes-Marun ve ark 2003)

Yapısal değişikliklerden en sık görülen immunoglobulin (Ig) ağır zincir genlerinin bulunduğu 14q32 bölgesinini etkileyen translokasyonlardır. Kromozom 14 ile translokasyona giren diğer kromozom bölgeleri 4p16, 6p21, 11q13, 16q23, 20q12'dir ve MM olgularının %40'ında görülür. Ayrıca, ikincil myc (v-myc avian

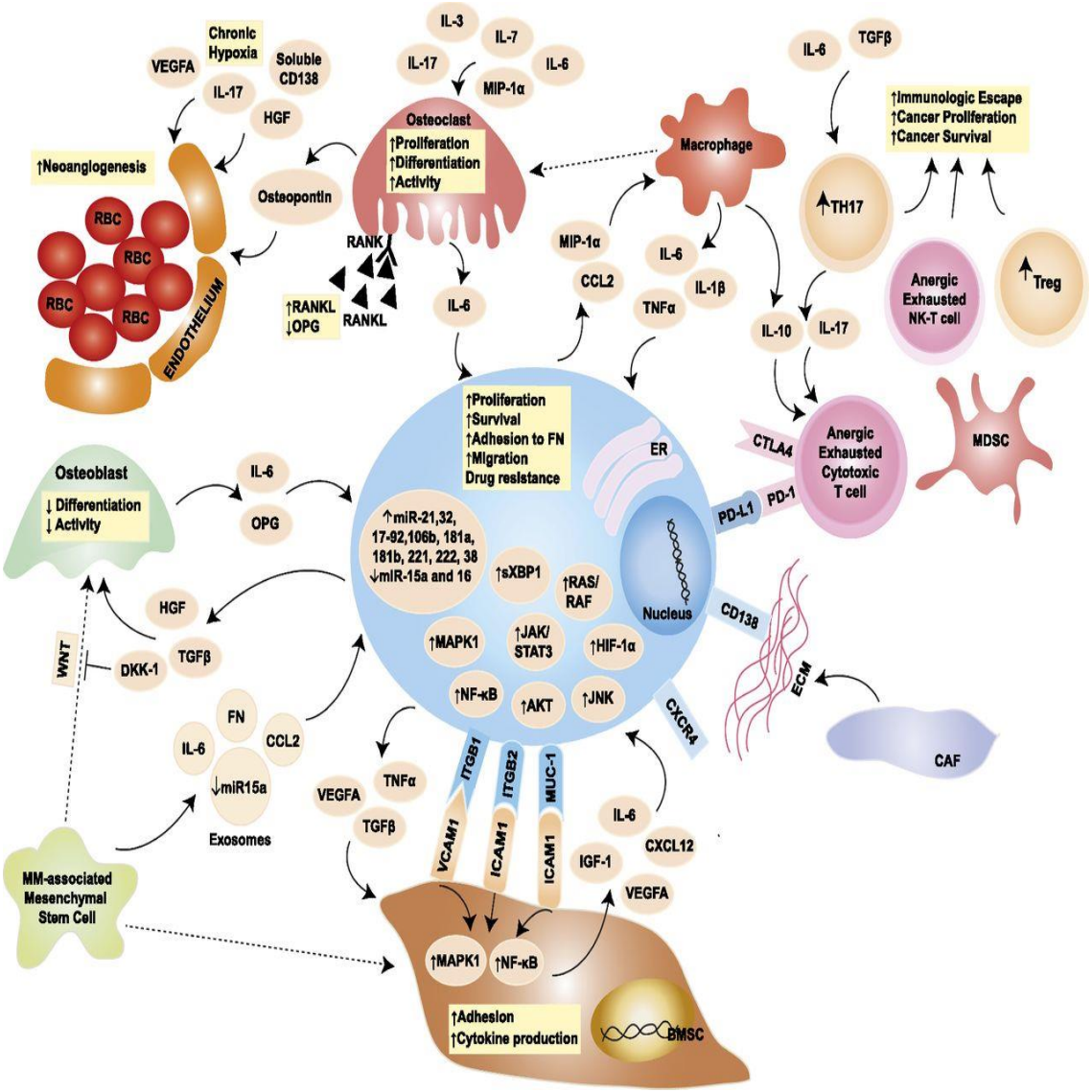
myelocytomatosis viral oncogene homolog), translokasyonları ve 17p delesyonu hastalığın ileri aşamalarında görülen yapısal anomaliler arasında bulunmaktadır. (Bringhen, Avonto ve ark 2006)

2.1.4.3. Moleküler ve Sinyal Mekanizmaları

MM'da gelişen mutasyonlar sonucunda onkojenik genlerin aktivasyonlarında artış, tümör süpresör genlerin fonksiyonlarında azalma veya kayıp meydana gelir. Başlıca onkojenik genler; K-RAS (kirsten rat sarcoma RAS viral oncogene homolog), N-RAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase), AKT (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog), BRAF (B-Raf proto-oncogene) ve MYC'dir. Onkosüpresör genler ise; TP53 (tumor protein 53) ve RB1 (retinoblastoma 1)'dir. (Bianchi ve Munshi 2015) Hücre membranındaki BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2) ailesine ait sinyal proteinlerinin proapoptatik ve antiapoptotik mekanizmalar arasındaki dengeyi sağlamada önemli rolleri vardır. Özellikle hematolojik kanser hücrelerinin membranlarında BCL-2, BCL2L1, BCL-XL ve MCL-1 (myeloid cell leukemia 1) upregüle olduğu gösterilmiştir. BCL-2 aşırı ekspresyonu apoptoza dirençle ilişkilidir. MM'da BCL-2 gen mutasyonuna %2-3 oranında rastlanmaktadır. Hastalığın erken dönemde daha yüksek oranlarda görüldüğü düşünülse de patogenezde farklı mekanizmalar mevcuttur. (Shaughnessy, Zhan ve ark 2007) BCL2L1'e benzer şekilde IL 6 (interlökin 6) ve STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3)'ünde upregüle oldukları bilinmektedir. XBP-1(X-box binding protein 1) adlı proteininde plazma hücre farklılaşmasında önemli olduğu yüksekliğinin kötü prognoz ve tedaviye direçle ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Leung-Hagesteijn, Erdmann ve ark 2015) PAX-5 (paired box 5) ve IRF4 (interferon-regulating factor 4) aşırı aktivasyonu MM patogenezi için kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Patogenezde rol aldığı düşünülen birçok gen ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. (Bolli, Avet-Loiseau ve ark 2014)

2.1.4.4. Kemik İliği Mikroçevre

Kemik iliği mikroçevresi MM patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Mikroçevrede; proksimal osteoblastlar, vasküler endotel, fibroblastlar, osteoklastlar, stromal hücreler, adiposit, dentritik hücre ve lenfositler mevcuttur.



Şekil 2. Kemik iliği mikroçevrenin MM patogenezindeki rolü (Bianchi ve Munshi 2015)

a) Stromal Hücreler: Hematopoetik hücrelere beslenme ve destek sağlayan kemik iliğinin ana çatısını oluşturan hücrelerdir. Diğer hücreler gibi stromal hücrelerde malignitede farklı fonksiyonlar üstlenir. Stromal hücreler, hücreler arası direkt temas, salgıdıkları sitokinler ve kemokinlerle MM'da proliferasyon, migrasyon, invazyon, apoptosize direnç ve ilaç direncinden sorumlu tutulmaktadır. (Hideshima, Mitsiades ve ark 2007) Bu işlevlerin gerçekleşmesi için çeşitli moleküler mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Miyelom hücresindeki ITGB1 (integrin β1) ile stromal hücrelerdeki VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1), ITGB2 (integrin β2) ile MUC1 (mucin 1 cell surface–associated) ve ICAM2 (intercellular adhesion molecule 1) etkileşime girerek MAPK1 (mitogen-activated protein kinase 1) ve NF-Kb (nuclear factor-κB)

sinyal yoku aktive edilir. Bu aktivasyon ile stromal hücreden IL-6, CXCL12 (chemokine ligand 12), IGF-1 (ınsulin like growth factor 1), VEGFA (Vascular endothelial growth factor A) salgılanır bu mediatörlerle malign hücrelerin proliferasyonu ve apoptozise direnci sağlanır. Stromal hücreler ile miyelom hücrelerinin etkileşimi, kemik yıkımına, miyelom hücrelerinin proliferasyonuna, ilaç direncine ve genetik instabiliteye yol açar. (Nefedova, Cheng ve ark 2004)

b) Mezankimal kök hücre: MM'da mezankimal kök hücreden 1L-6, IL-1, TNF (tümör nekrozis faktör), VEGFA salınımı artar, bu da malign hücrelerin proliferasyonuna, osteoblastların fonksiyonunda inhibisyona neden olur. (Toscani, Bolzoni ve ark 2015)

c) Osteoblast: MM'da osteoblastik nişin tükenmesi osteoklastların fazlalığına neden olmaktadır. Bu durumda malign hücrelerin proliferasyonunda, apoptosise direncinde ve MM ile ilgili kemik lezyonların oluşmasında etkin rol oynar. MM'da malign hücreler, mezankimal kök hücreden WNT yolu ile osteoblast oluşmasını inhibe ederken, DKK-1 (dickkopf-related protein 1), TGF-β (Transforming growth factor beta) salgılayarak osteoklast oluşumunu aktive etmektedirler. (Giuliani ve Rizzoli 2007) Aynı zamanda osteoblastlardan IL-6 salınımı artmıştır bu da maling hücrelerin proliferasyonunu sağlamaktadır. MM'da, antiapoptotik stimulasyona karşı koruyucu özellikte olan osteoblastlardan osteoprotegerin (OPG) ekspresyonu önemli ölçüde azalır. (Karadag, Oyajobi ve ark 2000)

d) Osteoklast: MM'da malign hücreler osteoklastlar ile çift yönlü etkileşim içindedirler bu etkileşim klinik olarak önemlidir bunun sonucunda osteopeni, litik lezyon ve patolojik kemik fraktürlerine kadar uzanan kemik lezyonları oluşmaktadır. (Raje ve Roodman 2011) RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand**)**, osteklastların diferansiasyonunu, aktivasyonunu ve antiapopitozunu sağlar. Osteoklast prekürsörlerinin üzerindeki RANK (receptor activator of nuclear factor kappa) reseptörüne bağlanır. RANKL, osteoblastlar tarafından yapılan ve serumda serbest halde bulunan OPG ile bağlanarak inaktif hale getirilir. Miyelom plazma hücreleri tarafından baskılanan osteoblastik aktivite sonucunda OPG azalırken, RANKL stromal hücre uyarılmasına bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca miyelom hücreleri de RANKL eksprese ederler. OPG/RANKL dengesinin bozulması osteoklastların uyarılmasına ve

apopitozun inhibisyonuna yol açmaktadır. Bu mekanizmalar MM'daki kemik lezyonlarının patogenesinde rol almaktadır. Ayrıca MM da proosteoklastik sitokinler; IL-6, IL-7, IL-3 ve MIP-1α (macrophage inflammatory protein-1α) serumda yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Osteoklastlar sadece kemik rezorpsiyonunu değil IL-6 ve osteopontin salgılayarak miyelom hücrelerinin çoğalmasını ve neoanjogenezini sağlamaktadır. (Roodman 2010)

e) Vasküler Endotel ve Neoanjiogenez: Neoanjiogenez ve mikrodamar yoğunluğu SMM ve MGUS'un MM'a ilerlemesinde, tedaviye direnç ve kemik iliği nakli sonrası kötü prognozu işaret eder. (Kumar, Gertz ve ark 2004)

f) Fibroblast: Kanser hücrelerinin mikrocevresinde fibroblast fonksiyonlarının normalden farklı olduğu gösterilmiştir özellikle solid organ metastazlarında önemli rol oynamaktadır. Fare deneylerinde fibroblast artışının MM'da progresyon ve anjiogenezde rol oynadığı görülmüştür. (Frassanito, Rao ve ark 2014)

g) Adiposit: Özellikle yaşlı hastalarda miyelom hücrelerinin proliferasyon, yaşam ve migrasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu etkileri leptin üzerinden yaptığı öne sürülmüştür. (Caers, Deleu ve ark 2007)

h) Lenfosit: Miyelom hücrelerinin immun sistemden kaçışı, proliferasyon, yaşam süresi, anjiogenez gibi birçok mekanizmada rol oynamaktadırlar. (Dong 2008)

TH17 (T helper 17 hücresi); 1L17, IL17F, IL21, IL22 salgılayan CD4 T helper hücrelerdir. MM'da kemik iliğinde IL-6 ve TGFβ artmıştır bu da TH17 hücrelerinin artışına neden olmaktadır. TH17, IL10 ve IL17 salgılayarak miyelom hücrelerin immun yanıttan kaçışına neden olmaktadır. (Bettelli, Carrier ve ark 2006, Favaloro, Brown ve ark 2014) IL 17'nin proanjiogenetik ve kemoatraktan olarak rol oynadığı düşünülmektedir. (Bailey, Nelson ve ark 2014)

Düzenleyici T (Treg) hücreleri**;** hem hücresel aktiviteyi bozarak hem de IL10 ve TGF-β salgılayarak sitotoksik T ve antijen sunan hücreler üzerinden immunsüpresif etkisi bulunmaktadır. MM'da Treg hücreleri bu sitokinleri daha fazla salgılamaktadır ve fonksiyonel Treg hücrelerinin periferik kanda fazla bulunması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. (Kawano, Moschetta ve ark 2015)

Sitotoksik CD8 T hücrelerinde MM'da normalden farklı olarak PD-1 (programmed cell death protein 1) ekspresyonu artmıştır. Bu yüzey antijeni miyelom hücresindeki PDL1 (programmed death-ligand 1) ile etkileşerek immun yanıttan kaçışta majör mekanizmayı oluşturmaktadır. (Siegel, Moreau ve ark 2014)

NK (natural killer) hücrelerinde bulunan NKG2D (killer cell lectin like receptor subfamily K) yüzey antijeninin ekspresyonunda azalma mevcuttur ve hücresel aktivitesi bozulmuştur. NKG2D ekspresyonunda azalma NK hücre lizizini engelleyerek immun yanıttan kaçışı sağlar. (Vivier, Ugolini ve ark 2012)

h) Miyeloid Kökenli Süpresör Hücre (MDSC): Kanser, enfeksiyon ve travma gibi kronik inflamasyon halinde sitokin salgılayarak normal miyeloid hücre gelişimini durdurur. (Gabrilovich ve Nagaraj 2009) Bu olayla immatur miyeloid seri hücrelerinde artışa neden olur ve immunsüpresyona katkı sağlanır. MM'da MDSC ile ilgili iki patolojik yol ileri sürülmüştür. İlki; NO (nitrik oksit) ve IL10 gibi mediyatörler salgılayarak lenfositler üzerinde antiproliferatif etki, ikincisi; RANKL reseptörlerini arttırarak osteoklastik etkidir. (Van Valckenborgh, Schouppe ve ark 2012, Zhuang, Zhang ve ark 2012)

i) Makrofaj: Miyelom hücreleri makrofajlar için kemoatraktan olan CCL2 ve MIP-1α salgılarlar. (Mantovani, Germano ve ark 2011) Makrofajların MM patogenezinde üç şekilde rol oynadığı düşünülmektedir. Birincisi; TNF-α, IL6, IL1β gibi miyelom hücrelerinin proliferasyonunda rol alan sitokinler salgılamaktır. İkincisi; T hücre fonksiyonlarını inhibe eden ve immun yanıttan kaçışına neden olan IL10 salgılamaktır. Üçüncüsü; VEGFA ve NO salgılayarak anjiogenezi arttırmaktır. (Hope, Ollar ve ark 2014)

2.1.4.5. Hipoksi

Kemik iliği mikroçevresinin hipoksik olması HIF-1α ve VEGFA ekspresyonunu arttırır ve MM'da neoanjiogenezin artışına neden olur. (Muz, de la Puente ve ark 2014) Aynı zamanda hipoksi eksozom üretimini arttırır. (Laubach, Raje ve ark 2014, Umezu, Tadokoro ve ark 2014)

2.1.4.6. Sitokin ve Kemokin

Miyelom hücrelerinin proliferasyonu, yaşam süresi, neoanjiogenez, antiapopitoz ve ilaç direncinde rol oynarlar. IL6, IGF-1, CXCL12/CXCR4 başlıca mediatörlerdendir. (Akiyama, Hideshima ve ark 2002)

2.1.4.7. Eksozom

Miyelom hücreleri eksozomlar ve mikroveziküllerle nükleik asitler gibi makromolekülleri değiştirebilirler. (Camussi, C Deregibus ve ark 2013) Miyelom hücreleri eksozomları alabilme kabiliyetine sahiptir ve alınan ekzojen mRNA'lar endojen gibi görev alıp gen modülasyonunu arttırmaktadır. Bu mekanizma ilaç direncinde önemli rol oynamaktadır. (Wang, Hendrix ve ark 2014)

2.1.4.8. Ekstraselüler Matriks

MM'da ekstraselüler matrikste protein üretiminin normalden farklı olduğu gösterilmiştir. Miyelom hücrelerinin çoğalmasına zemin oluşturmakta proliferasyon ve yaşam süresinin artmasında rol oynamaktadır. (Vincent ve Mechti 2005) Özellikle fibronektinin ve hiyoluronik asitin ilaç direncinde rol oynadığı düşünülmektedir. Syndecan-1 (CD138)'in tümör yükü ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Yang, Yaccoby ve ark 2002)

2.1.5. Klinik Bulgular

MM'da plazma hücrelerinin artışı ile birçok sistemi etkileyen patolojik bulgular ortaya çıkar. Kemik iliği yetmezliği, kemik lezyonları, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, hiperviskozite ve enfeksiyona yatkınlık karakteristik klinik bulgulardır. En sık başvuru nedeni olan belirti ve bulgular; anemi, kemik ağrısı, kreatinin yüksekliği, halsizlik ve kilo kaybıdır.

2.1.5.1. Hematolojik Bulgular

Anemi, MM hastalarında en sık görülen bulgudur. Genellikle normokrom normositiktir. Tanı anında %78 ve hastalık seyri sırasında %97 oranında görülmektedir ve ortalama Hb:10 g/dL'dır. Kemik iliğinin plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu, hematopoezin inhibisyonu, böbrek hasarı, salınan sitokinlerin etkisi ile eritropoezde

azalma anemi gelişmesinde majör rol oynar. Nötropeni ve trombositopeni tanı anında sık rastlanan bulgu değildir. Tedaviye bağlı olarak görülebilir. (Kyle, Gertz ve ark 2003)

MM'da hastalar kanamaya eğilimdir ama ciddi kanamalar nadirdir. Trombostopeni, hipervisikozite ve koagülasyon bozukluklukları major nedenlerdir. (Colwell, Tollefsen ve ark 1997)

MM'da tromboemboli riski artmıştır ama nedeni açık değildir. İmmunoglobulinlerin fibrinojen yapısını değiştirdikleri ve lupus antikoagülanı gibi etki gösterdikleri düşünülmektir. Aynı zamanda immunmodülatör ilaç kullananlarda risk artmaktadır bu nedenle profilaksi önerilir. (Rajkumar, Blood ve ark 2006)

2.1.5.2. Kemik Tutulumu

Kemik tutulumu tanı ve prognostik değer taşıyan, tümör yükünü, organ hasarını gösteren ve hayat kalitesini etkileyen bir durumdur. Miyelomlu olguların %57-60'ında kemik lezyonları saptanır. Kemikte tipik olarak ortası düzgün yuvarlak zımba ile delinmiş gibi litik lezyonlar şeklinde olabileği gibi osteopeni, diffüz osteoporoz ve patolojik fraktür şeklinde görülebilir. (Yeh ve Berenson 2006) En sık bulgu kemik ağrısıdır. Vertebral çökme kırıklarına bağlı parestezi ve parapleji görülebilir. En yaygın görülen kemik lezyonu diffuz osteopenidir. Kemik lezyonları en sık kafa kemikleri, vertebra, kaburga, sternum, proksimal humerus ve femurda yer alır. (Kyle, Gertz ve ark 2003) Kemik lezyonlarını göstermek üzere direkt grafi, sintigrafi, MRG ve PET-CT kullanılabilir. MRG ayrıca düşük hücre yükü olan miyelomda progresyonun öngörücüsü olarak değerli olabilir. (Sachpekidis, Hillengass ve ark 2015)

2.1.5.3. Böbrek Tutulumu

Böbrek yetmezliği ilk başvuru sebebi olabilir. Hastaların yarısında değişik oranda böbrek yetmezliği mevcuttur, %20'sinde tanı sırasında kreatinin değerinde 2 mg/dL'nin üstünde artış vardır. Diyaliz ihtiyacı olacak kadar ciddi yetmezlik vakaların %2'sinde görülür. (Kyle, Gertz ve ark 2003)

Yetmezliğin birçok nedeni mevcuttur miyeloma özgü olanlar; miyelom böbreği, primer amiloidoz, hafif zincir depozisyon hastalığı, renal tubuler disfonksiyon, miyeloma hücresi infiltrasyonu, miyeloma özgü olmayanlar; hiperkalsemi,

hiperürisemi, enfeksiyonlar, dehidratasyon, ilaçlara bağlı nefrotoksisitedir. Bunlar içinde en sık iki neden miyelom böbreği ve hiperkalsemidir. Miyeloma böbreği, hafif zincirler ve epitelyal hücreler tarafından oluşturulan geniş, mumsu silendirlerin bulunmasıyla karakterizedir. Silendirler distal ve toplayıcı tübüllerde atrofi ve dilatasyona neden olur sonuç olarak fonksiyon kaybı ve intertisyel fibrozis gelişir. Miyelom böbreğinin derecesi üriner hafif zincir miktarı ile doğru orantılıdır hafif zincir yoksa risk düşüktür. Bence-Jones proteinürisi idrarda hafif zincir bulunmasıdır tıkayıcı etki ile böbrek yetmezliği yapabilir. (Shaughnessy Jr, Zhan ve ark 2005)

Böbrek yetersizliği tanı ve prognostik değer taşıyan bir bulgudur. Böbrek hasarının tedavi ile geri dönüşüm olasılığı %50'den fazladır ve yetmezliğin düzelmesi prognozda önemlidir. Böbrek fonksiyon bozuklukları MM'da enfeksiyonlardan sonraki en önemli mortalite nedenidir. (Augustson, Begum ve ark 2005)

2.1.5.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, serum kalsiyumunun normalin üst limitinden ≥1 mg/dL yüksek olması veya kalsiyum düzeyinin ≥11 mg/dL üzerinde olmasıdır, %28 oranında görülür ve %13 hastada acil tedavi gerektirecek düzeydedir. (Rajkumar, Dimopoulos ve ark 2014). Hiperkalsemi miyelomun tanı değeri taşıyan, tümör yükü ile korele, organ hasarını gösteren önemli bir bulgusudur ve tedavi endikasyonları arasında sayılmaktadır. Hiperkalsemik hastalarda yorgunluk, konstipasyon, letarji, poliüri, polidipsi, bulantı ve konfüzyon gelişebilmektedir. (Durie, Harousseau ve ark 2006)

2.1.5.5. Enfeksiyonlar

MM'da hem humoral hemde hücresel immun yetmezliğe bağlı enfeksiyonlara yatkınlık oluşur. Enfeksiyon oranı indüksiyon tedavisinin ilk 3-4 ayı ve nüks hastalıkta en yüksek düzeydedir. (Augustson, Begum ve ark 2005) Enfeksiyonlar mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli nedendir. (Nucci ve Anaissie 2009) Lenfosit ve monosit fonksiyonlarında bozulma, hipogamaglobulinemi, opsonisazyonda ve fagosiztozda bozulma, kemoterapi kaynaklı nötropeni, böbrek yetmezliği, kemik hastalıkları bu yatkınlığın en büyük sebepleridir. En sık pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları görülür ve en sık etkenler ise S.pneumoniae, H.influenza ve E.colidir. (Pratt, Goodyear ve ark 2007)

2.1.5.6. Nörolojik bulgular

Hiperkalsemiye bağlı olarak letarji, halsizlik, depresyon, konfüzyon gözlenebilir. Hiperviskozite sonucu baş ağrısı, bitkinlik, görme bozuklukları ve retinopati ortaya çıkabilir. Medulla spinalis basısı, radiküler tip ağrıya, inkontinansa, paraplejiye neden olabilir. Amiloid birikimi sonucu karpal tünel sendromu, sensorimotor mononöropati ya da polinöropatiler ortaya çıkabilir. (Denier, Lozeron ve ark 2006)

2.1.5.7. Hiperviskozite

Hiperviskozite, paraprotein artışı nedeni ile gelişen görme bozuklukları, nörolojik semptomlar, konfüzyon, kanamaya eğilim ve kalp yetmezliği ile karakterize tablodur. Serum immunoglobulin konsantrasyonu 5 g/dL üstüne çıkması ile kendini gösterir kan akışkanlığı bozulur. IgG ‘nin IgG3 alt tipi ve IgA tipi miyelomda daha sıktır ve %7 sıklıkla görülür**.** Serum viskozitesi klinik bulgu ve belirtilerle korelasyon göstermez. Semptomatik vakalarda serum viskozite düzeyine bakılmaksızın plazmaferez uygulanmalıdır. Hidrasyon, hiperkalsemi ve aneminin düzeltilmesi ve MM’un primer tedavisi diğer tedavi seçenekleridir. (Mehta ve Singhal 2003)

2.1.5.8. Amiloidoz

MM’da AL tipi primer amiloidozis görülür. AL amiloidozlu hastaların yaklaşık %20’sinde MM tespit edilir ve sağkalım üzerine olumsuz etki yapar En yaygın klinik bulgu karpal tünel sendromu ve nefrotik sendromdur. (Buxbaum 1992)

2.1.5.9. Ekstramedullar Tutulum

MM’da birçok organ ve dokuda plazmositomlar görülebilir. Ekstramedüller plazmositomlar en sık lenf nodu, deri, karaciğer ve dalakta daha az sıklıkla testis, meme, böbrek ve meninkslerde görülebilir. Ekstramedüller tutulum kötü prognoz ile ilişkilidir. (Alexanian, Fraschini ve ark 1984)

2.1.6. Labaratuvar Bulguları

- Anemi en sık laboratuvar bulgusudur tanı anında hastaların %78’inde görülür. Hb <12g/dL altındadır, <10 g/dL olması tedavi endikasyonudur. Genelde normokrom normositerdir. (Kyle, Gertz ve ark 2003)

- Nötropeni ve trombostopeni sık görülmez progresyon gösterdiği son dönemde ve tedavi sırasında ortaya çıkabilir. (Kyle, Gertz ve ark 2003)
- Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle çok yüksektir (>100 /1h)
- Periferik yaymada eritrositlerin üst üste gelmesi "rulo formasyonu'' tipik paraproteinemi bulgusudur, vakaların yarıdan fazlasında bulunur. (Kyle, Gertz ve ark 2003)
- Serum kalsiyum, BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri yüksek olabilir.
- Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi genellikle yükselmez ve metastatik kemik tümörlerinden ayırımda önemlidir.
- Serum albümin (alb) düzeyi düşebilir, prognostik önemi vardır ve evrelemede kullanılır. Serum total protein düzeyinde artış olabilir bu durum hiperviskozite acısından anlamlıdır.
- Beta 2 mikroglobulin (β2MG), prognostik değer taşır ama tanısal açıdan önemi yoktur. Tümör yükü ve böbrek yetersizliği ile doğrudan ilişkilidir. Birçok çalışmada prognostik özelliklerden biri olduğu gösterilmiştir. (Tricot, Spencer ve ark 2002) ISS evreleme sisteminde albumin ile birlikte kullanılmıştır. B2MG ve albüminin prognostik değerleri diğer markerlara göre yüksek bulunmuştur. (Greipp, San MIguel et al. 2005)
- CRP, prognostik değer taşır, yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir. (Tricot, Spencer ve ark 2002)
- LDH, prognostik belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yeni tanı almış hastaların %7-11 yüksek tespit edilmiştir. (Simonsson, Brenning ve ark 1987) R-ISS evreleme sisteminde yer almaktadır. (Oliva ve ark., 2014)
- Solubl IL6-reseptör düzeyleri yükselebilir
- Monoklonal protein, malign plazma hücreleri tarafından üretilir ve 'M protein' olarak adlandırılır. Hastaların %97'sinde saptanır. Serum ve idrar hafif zincir ölçümleri ve kappa/lamda oranı tanı ve takipte önemlidir. M protein, serum ve idrar protein elektroforez yöntemi ile saptanabilir, protein elektroforezde gama bölgesinde çoğunlukla dar, sivri bir pik veya agaroz jel elektroforezinde sınırları keskin şekilde görülür. İmmunfiksasyon çok daha duyarlı bir yöntemdir bu nedenle tanı ve takipte kullanılması daha uygundur. Malign plazma hücreleri immünoglobulin ağır ve hafif

zincirlerini veya sadece hafif zincirlerini salgılayabilirler. M proteinlerin; %52 Ig G, %21 IgA, %16 kappa veya lambda hafif zincir (Bence-Jones), %2 IgD, %2 biklonal, %0,5 IgM ve %6,5 nonsekretuar olarak saptanmıştır. Miyelomda kappa hafif zincir lambdaya göre 2 kat daha sıktır. M proteinler tanı değeri taşımasının yanında, tümör yükünüde ölçen ve takipte kullanılan önemli bir parametredir. (Kyle, Gertz ve ark 2003) Hastalıkla ilişkili olmayan majör immünoglobulinlerin bir veya ikisinin seviyesi bütün hastaların %91'inde ve her ikisi %73'ünde azalmıştır. Hastalıkla ilişkili olmayan normal immünoglobulin seviyelerinin verilen tedaviden bağımsız olarak daha iyi prognoz, daha uzun hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Mollee 2009, Kastritis, Zagouri ve ark 2014)

2.1.7. Kemik İliği Bulguları

Kemik iliği incelemesi MM'da tanı ve prognostik değer taşır plazma hücrelerinin biyopsi ve aspirasyonla saptanması önemlidir. Plazma hücre oranı öncelikli olarak kemik iliği biyopside değerlendirilmeli, biyopsi materyalinde hesaplanabiliyorsa hesaplanmalıdır. Kemik iliği aspirasyonda malign plazma hücreleri genellikle bir arada gruplaşmış koyu bazofilik sitoplazmalı, ekzantrik çekirdekli, çekirdek anomalileri gösteren atipik plazma hücreleri veya plazmoblast şeklinde görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda plazma hücresi >%10 üstündedir. MM'da fokal ya da yama tarzında infiltrasyon yapabilir bu nedenle aspirasyonda daha düşük plazma hücre oranları görülebilir. Miyelomda plazma hücreleri CD38, CD138, CD79a, CD56 pozitif CD19 ise negatiftir. Normal plazma hücrelerinde CD19+ CD56 – dir. Son dönem hastalıkta ve plazma hücreli lösemide CD56 pozitifliği kaybolur. (Garcıa-Sanz, Orfao ve ark 1999, Kyle, Gertz ve ark 2003) Plazma hücresi labeling indeks (PCLI) prognostik önem taşıyan bir bulgudur. Kemik iliğinde plazma hücre klonolitesini ve bölünme hızını gösterir. Ama az sayıda merkezde çalışılır. (Greipp, Lust ve ark 1993)

2.1.8. Tanı

MM, sitogenetik heterojen klona sahip plazma hücrelerinin çoğalması ile karakterize hastalıktır. Çoğunlukla asemptomatik evre olan MGUS'tan gelişir.

(Lvegren, Kyle ve ark 2009) MGUS 50 yaş üstü hastaların %3-4'ünde görülür. MGUS'ta altta yatan plazma hücre hastalığına bağlı hasar yoktur. MGUS'tan MM gelişimi % 0,5-1 yıl olarak tespit edilmiştir ama asıl riski belirleyen M protein konsantrasyonu, tipi, hafif zincir oranı, kemik iliği plazma hücre oranıdır. (Merlini ve Palladini 2012). SMM; MGUS-MM arasındadır, MM'a ilerleme oranı ilk 5 yılda %10 yıldır. Bu lezyonları ayırt edecek moleküler ve patolojik belirteç yoktur. (Katzmann, Clark ve ark 2013, Turesson, Kovalchik ve ark 2014) MM tanısı koyarken klinik ve patolojik veriler birlikte değerlendirilir. MM tanısı için uzun süre uluslararası kabul görmüş Durie Salmon ve IMWG (International Miyeloma Working Group) tarafından düzenlenen tanı kriterleri kullanılmıştır. Organ hasarı tanıda önemli yer tutar. (Kyle, Remstein ve ark 2007) Tanı konulduktan sonra tedaviye başlamak için son organ hasarı olması gerekli kabul edilmektedir. Genel tedavi yaklaşımı SMM ve MGUS'ta progresyon riskinin düşük olması ve tedavinin toksik etkileri nedeni ile organ hasarı olmadan erken dönemde tedavi edilmemesidir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda SMM'un çok yüksek riskli bir grubunda MM'a progresyon yılda % 40 olarak bulunmuştur. Bu yüksek riskli grubun SMM'un temsilcisi olmaması gerektiği düşüncesi ön plana çıkmıştır. SMM'da tedavinin geçiktirilmesinin nedeni hastaların uzun süre progresyon göstermemesidir. Hastaların %50'sinde 5 yıl içinde progresyon olmaz. Yaklaşık %30'unda 10 yıldan sonra progresyon görülmez ama yüksek riskli hastalarda progresyon 3 yıl içinde geliştiği için organ hasarı olmasa bile erken tedavi edilmesi gündeme gelmiştir. Bu yüksek riskli grupta organ hasarı gelişene kadar gecen süre 12 aydır. (Rajkumar, Larson ve ark 2011, Rajkumar, Dimopoulos ve ark 2014)

MM'da organ hasarı gelişmeden önce SMM'un progresyonunu ve maligniteye dönüşüm riskini doğru tahmin edecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. (Mailankody, Mena ve ark 2010, Lvegren ve Rajkumar 2011) Gelişen laboratuvar ve görüntüleme tekniklerinin CRAB kriterlerinin yanında tanı için ek kriter olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. (Dispenzieri, Stewart ve ark 2013) Sonuç olarak IMWG tarafından 2014 yılında miyelom tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir.

Tablo 2. IMWG MGUS, SMM ve MM tanı kriterleri (Rajkumar, Dimopoulos ve ark 2014)

MGUS

Aşağaıdaki tüm kriterler karşılanmalı

- M protein < 3 gr/dl
- Kemik iliği plazma hücresi <% 10
- Myeloma defining events olmayacak

SMM

Aşağıdaki tüm kriterler karşılanmalı

- Serum monoklonal protein miktarı (IgG veya IgA) ≥ 3 gr/ L veya 24 saatlik idrar monoklonal protein miktarı ≥500 mg ve/veya kemik iliği plazma hücre %10-60
- Myeloma defining events ve amiloidoz olmayacak

MM

Kemik iliği plazma hücresi ≥%10 veya biyopsi ile ispatlanmış kemik veya ekstramedüller plazmositom varlığı ve myelom defining events bir veya daha fazlası

- Myeloma defining events

1-Miyeloma bağlı hedef organ hasarının göstergeleri**(CRAB)**

- **Calsiyum yüksekliği:** Serum kalsiyumunun normalin üst limitinden ≥1 mg/dL yüksek olması veya kalsiyum düzeyinin ≥11mg/dl üzerinde olması
- **Renal yetmezlik:** Kreatin klirensi < 40 ml/dk veya serum kreatinin >2mg/dl olması
- **Anemi:** Hb düzeyinin normal değerinden 2 gr/dl düşük olması veya Hb düzeyinin <10 gr/dl olması
- **Bone**:direk grafi, CT, PET-CT osteolitik lezyon

2-Aşağıdaki biyomarkerlerın bir veya daha fazlası

- Kemik iliği klonal plazma hücre oranının ≥%60 olması
- Tutulan/tutulmayan serum hafif zincir oranı (FLC) ≥100
- MR'da ≥1 fokal lezyon

2.1.9. Evreleme ve Prognoz

MM'da sağkalım ortalama 5-7 yıldır, sağkalımı etkileyen en önemli faktörler; hastaya ait durumlar, tümör yükü, sitogenetik anormallikler ve tedaviye cevaptır. (Rajkumar ve Kumar 2016) MM'da tümör yükünü tahmin etmek, prognozu öngörebilmek ve tedavi yaklaşımını belirlemek için evreleme sistemleri geliştirilmiştir.

Durie-Salmon evreleme sistemi 1975 yılında tümör yükünü ölçmek için pratik bir yöntem olarak ortaya konmuştur. Bu evreleme sistemi, tümör yükünün ve böbrek işlevlerinin belirlenmesine dayanır. Kolay uygulanabilir olmasına rağmen, kemik lezyonlarının belirlenmesi çok objektif değildir ve bu durum klinik zorluklar doğurur. Aynı zamanda prognozda öneme sahip bazı parametreler değerlendirmeye alınmamıştır. Durie-Salman evreleme sistemine göre tümör yükü düşük ve serum kreatinin < 2 mg/dL olan hastalarda beklenen yaşam süresi ortalama 5,5 yıl(3.5-10) iken, tümör yükü yüksek olan ve böbrek yetmezliği olan hastaların beklenen yaşam süresi ortalama 15 ay (6ay-2yıl) olarak bildirilmiştir. (Durie ve Salmon 1975, Kyle ve Rajkumar 2009)

Tablo 3. Durie-Salmon evreleme sistemi (Durie ve Salmon 1975)

EVRE	KRİTERLER	SAĞ KALIM
I	AŞAĞIDAKİLERİN HEPSİ • Hb>10 g/dl • Serum kalsiyum normal • Normal kemik tarama (osteoporozda yok) • M-protein düzeyi düşük IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl, idrar hafif zincir <4 g/24 saat	5,5 yıl
II	I VE III 'E UYMAYAN	
III	AŞAĞIDAKİLERİN HEPSİ • Hb<8,5 g/dl • Serum kalsiyumu artmış • Yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar • M-protein düzeyi yüksek IgG >7 g/dl, IgA >5 g/dl, idrar hafif zincir >12 g/24 saat	15 ay
A:Serum kreatinin <2 mg/dl	B:Serum kreatinin >2 mg/dl	

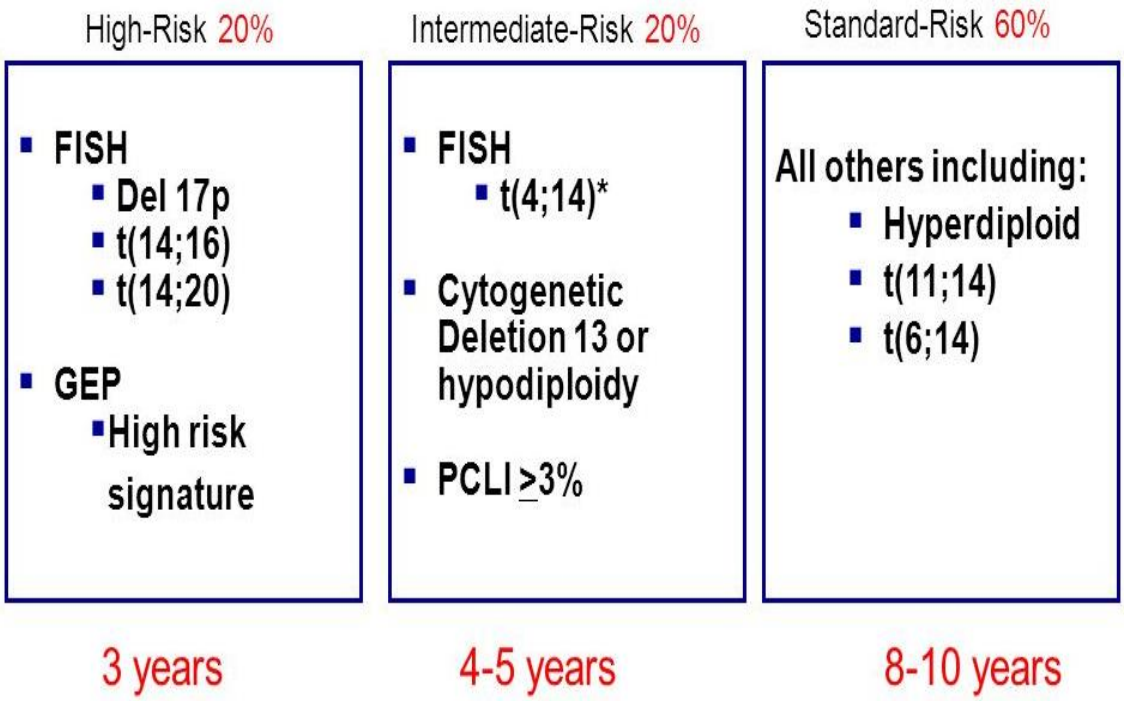
2005 yılında IMWG tarafından 10750 MM hastasıyla 17 merkezde yapılan çalışma sonucunda β2MG ve albümin düzeylerinin sağkalım ile en kuvvetli ilişkisi olan parametreler olduğu ortaya koyuldu. Bu çalışma sonunda bu parametreler baz alınarak Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System, ISS) geliştirildi. ISS evreleme sisteminin tümör yükünü belirleme özelliği yoktur. MM'u MGUS ve SMM'dan ayırmaz fakat prognoz göstergesi olarak önemi vardır. (Greipp, San MIguel ve ark 2005)

Tablo 4. ISS evreleme sistemi (Greipp, San MIguel ve ark 2005)

Evre	Beta 2-MG (mg/dl)	Albümin (g/dl)	Sağkalım (ay)
I	<3,5	>3,5	62
II	<3,5 veya 3,5-5,5	<3,5	44
III	>5,5		29

Durie-Salmon ve ISS evreleme sistemleri prognoz açısından bilgi vermekte ama terapötik risk belirleyicileri olarak yeterli görülmemektedirler. Sitogenetik anomalilerin hastalık biyolojisini çok iyi yansıttığı görülmüştür. Mayo Klinik'te genetik özelliklere ve plazma hücresi proliferasyon hızına göre risk sınıflaması yapılmıştır.

Tablo 5. Mayo Klinik risk sınıflaması (m-SMART) (Mikhael, Dingli ve ark 2013)



2.1.10. Tedaviye Yanıtı Değerlendirme

Tablo 6. IMWG tedaviye yanıt kriterleri (Durie, Harousseau ve ark 2007)

MOLEKÜLER TAM YANIT

- Mükemmel tam yanıt kriterlerine ilave
- PCR ile (10^{-5} duyarlılıkta) allel spesifik ollgonükleotidlerin saptanmaması

İMMUNFENOTİPİK TAM YANIT

- Mükemmel tam yanıt kriterlerine ilave
- >4 renkli multiparametrik flow sitometre ile minimum bir milyon kemik iliği hücresi analiz edilip fenotipik olarak aberran klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi

MÜKEMMEL TAM YANIT (mTY)

- Tam yanıt kriterlerine ilave
- Kemik iliğinde immunhistokimyasal ve immunfloresan yöntemler ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi

TAM YANIT (TY)

- İmmunfiksasyonda serum ve idrarda M protein yok ve normal FCL oranı
- Yumuşak doku plazmositomları yok
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopside plazma hücreleri < %5

ÇOK İYİ KISMI YANIT (ÇİKY)

- Serun ve idrar M proteini elektroforezde yok ama immunfiksasyonla gösterilebilir, FCL arasındaki farkta > %90 azalma
- Serum M proteinde ≥ %90 azalma ve idrar M protein < 100 mg/24 saat olması

KISMI YANIT (KY)

- Serum M proteininde ≥ %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininde ≥ %90 azalma ya da < 200 mg/24 saat
- Serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa, FCL arasındaki fark ≥ %50 olması
- Serum ve idrar M proteini ve FCL ölçülemiyorsa plazma hücrelerinde bazale göre ≥ %50 azalma olması, bazal plazma hücre oranı ≥ %30 olmak koşuluyla
- Başlangıçta bulunan yumuşak doku plazmositomunun ≥ %50 azalması

DURAĞAN (STABİL) HASTALIK (SH)

- TY, ÇİKY, KY ve PH kriterlerine uymayan

İLERLEYİCİ (PROGRESİF) HASTALIK (PH)

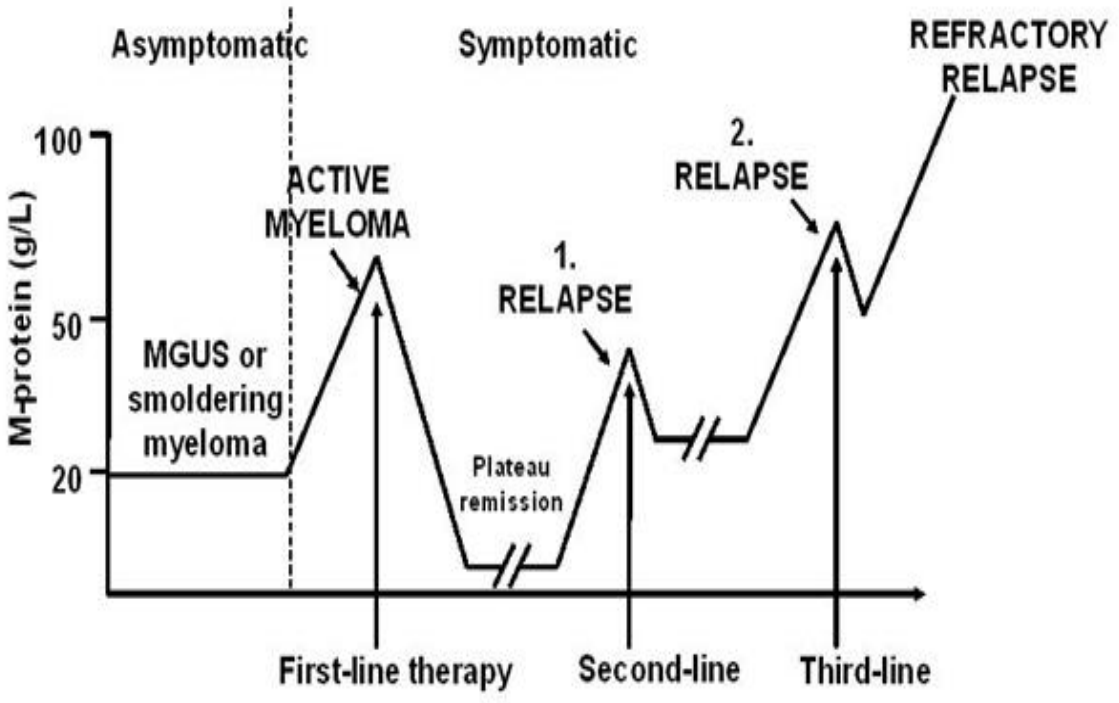
- Herhangi bir zamanda yapılan değerlendirmede en düşük değere göre en az %25 artış
  - Serum M proteini (mutlak artış ≥0,5 g/dL)
  - İdrar M proteini (mutlak artış ≥200 mg/24 saat)
  - Kemik iliği plazma hücre oranı (mutlak artış ≥%10)
  - FCL arasındaki fark (mutlak artış >10 mg/dL)
- Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut olanın büyümesi
- Açıklanabilir başka bir sebebi olmaksızın serum kalsiyumu >11,5 mg/dL olması

KLİNİK NÜKS

- Aşağıdakilerden bir yada daha fazlası
  - Yeni yumuşak doku plazmasitomlarının ya da kemik lezyonlarının gelişimi
  - Kemik lezyonlarında ya da plazmositomların hacminde artış(%50 dev veya >1 cm artış)
  - Hiperkalsemi(11,5 mg/dL)
  - Hemoglobin >2g/dL azalması
  - Serum kreatininde >2 mg/dL artış

2.1.11. Tedavi

MM'da tedavi iki amaç üzerine kurulur. İlki; hastalığa bağlı başlangıçta ve tedavi sırasında oluşacak komplikasyonları yönetmek, ikincisi; etkin ve uygun tedavi ile hastalığı kontrol altına almak. Böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi, enfeksiyonlar, kemik tutlumu ve nörolojik komlikasyonlar sık karşılaşılan ve primer tedaviyi etkileyen komplikasyonlardır. Primer tedavi seçiminde tümör yükü, hasta yaşı, kliniği, risk sınıflaması, ek hastalıklar göz önünde bulundurularak yan etkisi düşük en iyi tolere edilebilen ajanları kullanmak ve erken ölümleri engellerken kök hücre toplanabilmesinide mümkün kılmak esastır. (Kumar, Rajkumar ve ark 2008) MM'da plazma hücrelerini azaltmak ve komplikasyonları önlemek için tedaviye başlanır. Yapılan çalışmalarda organ hasarı olmayan SMM ve MGUS'lu hastalarda tedaviye erken başlanmasının sağkalıma etkisi gösterilememiştir ve tedavisiz izlemleri önerilir. (Kumar, Gertz ve ark 2003) MM kürabl bir hastalık değildir ve uygulanan tedavi rejimlerine rağmen nüks kaçınılmazdır. Hastaların ancak %3'ünde sağkalım 10 yılın üzerindedir ama bunlardada tekrarlayan nüksler görülür.



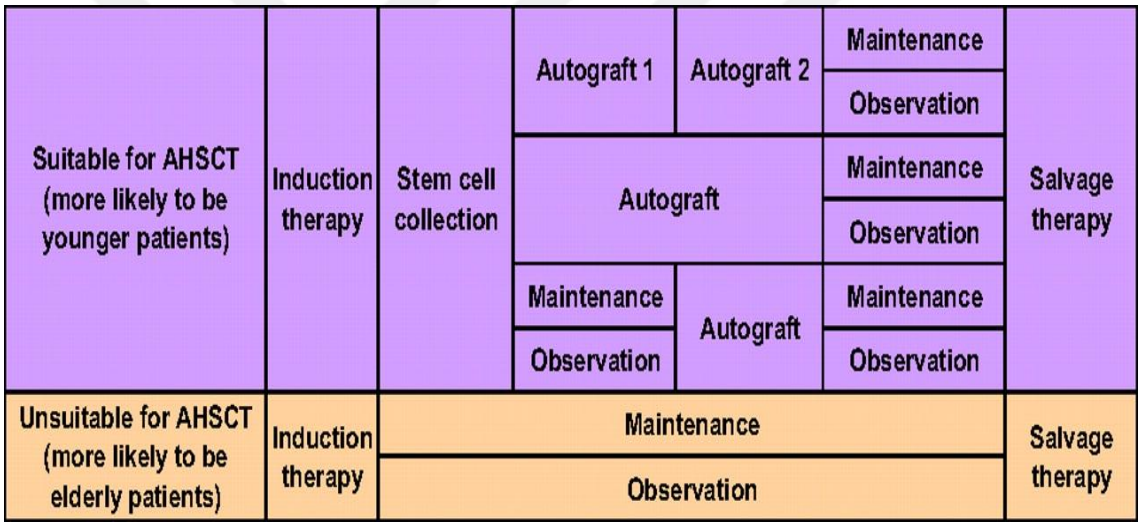
Şekil 3. MM'da doğal hastalık seyri **(Durie 2005)**

MM da yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN standart tedavi kabul edilir ve yeni tanı MM'da tedavide ilk değerlendirilmesi gereken OKHN'ne uygun olup olmadığıdır. OKHN 65 yaş altı hastalarda uygun bulunmuştur. 65 yaş üstü hastalarda performans durumu ve organ fonksiyonlarına göre nakil yapılabilmektedir. (Kumar, Loughran ve ark 2003) OKHN küratif bir tedavi değildir ancak progresyonsuz geçen zamanı ve genel sağ kalımı uzattığı ve tam yanıt oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. (St Bernard, Chodirker ve ark 2015) Birçok çalışma; indüksiyon tedavisi sonrası OKHN'nin tek başına konvansiyonel tedaviye göre daha uygun olduğunu ve mortaliteyi olumlu etkilediğini göstermiştir. Konvansiyonel tedavi sonrası ortalama sağkalım 3-4 yıldır, ardından yapılan OKHN toplam sağkalım süresini 5-7 yıla yükseltebileceği gösterilmiştir. (Child, Morgan ve ark 2003) OKHN'ne bağlı mortalite düşük bulunmuştur. 1156 hastada yapılan bir çalışmada 1 yıllık relapsız mortalite %2 bulunmuştur. (Saad, Mahindra ve ark 2014)

Hastanın OKHN'ne uygunluğu değerlendirildikten sonra hasta için en uygun kemoterapi seçilmelidir. OKHN adayı olan hastalarda melphalan gibi hücre toplanmasını bozacak sitotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. OKHN'ne uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisi 2-4 kür verilir sonrası yapılan değerlendirmede remisyon sağlanmışsa OKHN yapılır. Remisyon sağlanamayan hastalar ilk relaps olarak kabul edilir ve mevcut tedavi 6 küre kadar uzatılabilir. İndüksiyon tedavisinin amacı tümör yükünü azaltmak ve mümkün olan en az malign plazma hücresi içeren kök hücre ürünü elde etmektir. (Palumbo, Cavallo ve ark 2014)

Miyelom tedavisinde birden fazla tedavi seçeneği mevcuttur standart bir protokol yoktur. Tedavi yaş, genel durum, nöropati, renal fonksiyon, tromboemboli riski ve komorbid diğer hastalıklara göre belirlenebilir. Genel görüş; OKHN adayı olan hastalarda lenalidomidin veya bortezomibin ilk basamak tedavi için uygun olduğudur. Kolay tolere edilebilirliği, kemik iliği üzerine sitotoksik etkilerinin az olması, hızlı yanıt ve güçlü etkinlik tedavide bu ajanları öne çıkartmıştır. 3'lü kombinasyonların 2'li kombinasyonlara göre etkileri daha iyi bulunmuştur. OKHN adayı olan hastaların melphalan içermeyen birinin steroid olduğu 2'li veya 3'lü kombinasyonlar almaları önerilmektedir. (Rajkumar 2011)

OKHN olmayan hastalarda tedavi seçimi hastaya göre yapılmalıdır. Lenalidomid düşük doz dexametazon kombinasyonu 65 yaş üstü hastalarda yüksek sağkalım avantajı sağlamıştır, total sağkalım 2 yılda %91 olarak bulunmuştur. (Baz, Shain ve ark 2014) Bu tedavinin bir avantajıda yan etkiler yoksa M protein sabitse ve hastalık plato çiziyorsa uzun süre devam edilebilir olmasıdır. Ama alkilleyici ve proteozom inhibitörü tabanlı rejimlerde genel olarak 12-18 ay tedavi sürdürülür sonrasında hastalar progresyona kadar takip edilir. (Haematology 2001) İdame tedavinin PFS ve OS katkısı gösterilememiştir genel olarak hastaların progresyona kadar yakın takip edilmesi önerilir. Relaps 6 aydan sonra olmuşsa aynı tedavi rejimi tekrarlanabilir. (Palumbo, Bringhen ve ark 2014)



Şekil 4. MM tedavisinde genel yaklaşım (Mehta, Cavo ve ark 2010)

Son yıllarda talidomid, lenalidomid, bortezomib ve carfilzomib gibi yeni ajanlarla MM tedavisinde daha iyi sonuçlar alınmıştır.

Bortezomib; proteozom inhibitörüdür ve tümör hücresinde apoptotik ve antiproliferatif etki gösterir. Ayrıca osteoblastları direkt uyararak MM kemik lezyonlarını azalttığına dair kanıtlar mevcuttur. Karaciğerde metobolize edilir ve hepatik yetmezlikte kullanılmaz. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. intravenöz ve subkutan formaları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda iki form arasında etki

açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ve subkutan formlarında nöropati daha az görülmektedir. (Moreau, Pylypenko ve ark 2011) En sık görülen yan etkisi; periferik nöropati, konstipasyon, bulantı, yorgunluktur. MM tedavisinde tek başına veya diğer ajanlarla kombine kullanılabilir.(Palumbo, Bringhen ve ark 2014) Bortezomib ile kombinasyon tedavilerinde %65 genel yanıt oranları görülmüştür. Böbrek yetmezliği olan ve tromboemboli riski yüksek hastalarda tercih edilebilir. Polinöropati kullanımı kısıtlayıcı bir semptomdur. Yüksek riskli hastalarda bortezomib uygun bir ajan olarak kabul edilmektedir. (Kumar ve Russell 2014). Bortezomib tedavisi alan hastalarda herpes zoster ve pnömosistis cariniye bağlı fırsatcı enfeksiyon riski artmıştır bu nedenle profilaksisi önerilmektedir. (Swaika, Paulus ve ark 2012)

Carfilzomib; 2.kuşak proteozom inhibitörüdür. Bortezomib almamış hastalarda %40-50 bortezomib refrakter hastalarda %15-20 oranda yanıt görülmüştür. (Shah, Stadtmauer ve ark 2015) Nöropati daha az sıklıkla görülür. Özellikle relaps ve refrakter hastalarda kullanılmaktadır. Lenalidomidli ve steroidli kombinasyonlarında daha yüksek yanıt oranları görülmüştür. En sık görülen yan etki yorgunluk, anemi, bulantı, ishal, ateştir. (Vij, Wang ve ark 2012) Ülkemizde biri immunmodülatör ilaç ve diğeri bortezomib içeren en az 2 basamak tedavi alan nüks ve refrakter hastalarda kullanılmaktadır. Tedavi ile zona ve hepatik reaktivasyon vakaları bildirilmiştir ve profilaksi önerilmektedir. (Stewart, Rajkumar ve ark 2015)

Talidomid; immunmodülatör ilaçtır. TNF ve hücre yüzeyi adezyon molekülleri üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. İmmunmodülatör ilaçların etki mekanizması çok yönlüdür sonuç olarak immun fonksiyonu düzenler ve tümör ölümünü arttırırlar. Tümorosidal, immunmodülatör ve antianjiojenik etkileri mevcuttur. Talidomid hem yeni tanı hem de relaps/refrakter hastalarda kullanılmaktadır. Yeni tanı hastalarda yanıt oranları % 20 olarak bulunmuş ve progresyonsuz sağkalımda 18 aylık artış sağlanmıştır. Relaps/refrakter hastalarda oranlar daha düşüktür. Yan etkileri fazla olması ve daha etkili ajanların kullanıma girmesi ile tercih edilme oranı azalmıştır. En sık yan etkiler; nöropati, konstipasyon, yorgunluk, tromboemboli ve teratojenitedir. Antikoagülan profilaksi önerilir. (Gay, Hayman ve ark 2010, Srivastava, Rana ve ark 2013)

Lenalidomid; talidomid analoğudur, immunmodülatör ilaçtır. Antiinflamatuar, antianjiogenik özelliklere sahiptir. T lenfosit ve NK hücrelerinin aktivasyonunu arttırır. Proinflamatuar sitokinleri inhibe eder. Malign hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder ve apopitozu indükler. En sık yan etkisi myelosüpresyon, konstipasyon, nöropati, teratojenite ve tromboembolidir. Lenalidomidli kombinasyonlar OKHN adayı olan hastalar için ilk tecihlerdendir. Oral olarak kullanılır. Antikoagülan profilaksi ile verilir. Hamilelerde kontrendikedir. Lenalidomid dozu renal klirense göre ayarlanmalıdır. (Zagouri, Terpos ve ark 2015) Yapılan birçok çalışmada, PFS ve OS arttırdığı ve yanıt oranını %80'e kadar çıkardığı göstermiştir . İlk basamak tedavide kullanılabileceği gibi relaps/refrakter hastalardada iyi sonuçlar vermiştir. (Dimopoulos, Richardson ve ark 2012) Lenalidomid tedavisine uzun süre devam edilmesi en az ÇİKY alınan hastalarda yanıt kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. (Dimopoulos, Richardson ve ark 2012) Talidomid ile karşılaştırmalı randomize çalışmalar bulunmasada, retrospektif analizler daha etkin ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Talidomide oranla progresyonsuz sağkalımda anlamlı fark bulunamamıştır ama yanıt oranında %20 artış ve genel sağkalımda anlamlı düzeyde artış sağladığı gösterilmiştir. Relaps/refrakter olgularda yanıt oranını iyleştirmekte, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda avantaj sağlamaktadır. Daha önceden talidomid almış hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Talidomid ile benzer yan etkilere sahip olsada, tromboza eğilim, periferik nöropati ve pnömoni daha az, nötropeni ve trombositopeni daha sık görülmektedir. Yan etkilerin azlığı ve sağkalım avantajı bulunması nedeniyle talidomid yerine kullanımı önerilmektedir. (Palumbo, Rajkumar ve ark 2008)

Proteozom inhibitörü olan ıxazomib, talidomid anoloğu olan pomalidomid ve monoklonal antikor olan daratumumab ve elatuzumab MM tedavisinde yeni jenerasyon ilaçlardandır.

Ülkemizde talidomid, bortezomib ve revlimid SGK (sosyal güvenlik kurumu) geri ödeme koşulları nedeni ile ilk basmak tedavide kullanılamamaktadır. Talidomid ve bortezomib, 65 yaş üzeri ve otolog transplantasyon şansı olmayan multiple miyelom hastalarında veya del 13q saptanan multiple miyelom hastalarında ilk basamak tedavide kullanılabilmektedir. Diğer tüm multiple miyelom hastalarında en az 2 kür VAD ve/veya MP tedavisi sonrası hastalık progresyonu geliştiğinde talidomid veya

bortezomib tedavileri başlanabilir. Lenalidomid ise yeterli doz ve sürede talidomid veya bortezomib tedavisi almış veya transplantasyon sonrasında dirençli hastalığı olan multipl miyelom hastalarının tedavisinde 26 ay süre ile endikedir.

VAD (vinkristin+adriamisin+deksametazon); kök hücre toksisitesinin olmaması nedeniyle standart indüksiyon tedavisi olarak uzun süre kullanılmıştır. VAD ile %55-60 yanıt oranları sağlanmaktadır. (Alexanian, Barlogie ve ark 1990) İmmünmodülatuvar ilaçların ve bortezomibin kullanıma girmesi ile daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koyulmuştur. Diğer indüksiyon rejimlerine göre daha az etkili olup günümüzde tercih edilmemesine rağmen SGK geri ödeme koşullarına göre ülkemizde zorunlu olarak kullanılmaktadır.

MP (melphalan+prednizolan); OKHN adayı hastalar için uygun bir tedavi seçemeği değildir. MP ile yapılan çalışmalarda tam yanıt oranları %2-3, OS 3 yıl olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon rejimlerin MP ye göre TY, PFS ve OS olumlu katkısı olduğu gösterilmişdir. (Palumbo, Bringhen ve ark 2008) Talidomid, lenalidomid, bortezomib ile kompinasyonlar şeklinde kullanılabilir. 65 yaş üstü hastalarda sık kullanımaktadır çok yaşlı ve düşkün hastalarda MP ile başlayıp duruma göre toksisitesi göz önünde bulundurularak kombinasyon tedavisine geçilmesi uygun olacaktır. (Palumbo, Bringhen ve ark 2006)

VD (bortezomid+dekzametazon); iyi tolere edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Nakil şansı olanlarda ilk tercih VRD'dir ama seçili hastalarda VD'nin etkileride iyidir. İleri yaştada kullanılabilir. Renal yetmezlik ve yüksek riskli hastalarda iyi bir seçenektir. (Harousseau, Attal ve ark 2010)

VCD (Bortezomid+siklofosfamid+dekzametazon); yeni tanı hastalarda tolere edilebilir ve etkili bir tedavidir. İlk tercih edilmesi gereken VRD'dir. VRD''ye göre daha az potenttir ama iyi bir alternatifdir. (Rajkumar 2012) VAD ve VCD karşılaştırmalı çalışmalarda TY, PFS ve OS'de, hastalık evresi ve kötü sitogenetik anormalikten bağımsız olarak VCD tedavisi alanlarda daha iyi sonuçlar alınmıştır. VCD ile 3 yıllık sağkalım %81,4'tür. (Harousseau, Attal ve ark 2010)

RD (lenalidomid+deksametazon); OKHN adayı olan ve olmayan hastalar için etkili bir tedavi seçeneğidir. Oral tedavidir. Yaşlı ve standart riskli hastalarda uygun

tedavi seçeneğidir. Miyelosüpresif etkisi nedeni ile OKHN öncesi 4 kürden fazla verilmemelidir. Yüksek doz dexamatazon ile tolere edilebilirliği yan etkileri nedeni ile kötü olduğu için genellikle düşük doz ile kombine edilir. (Rajkumar, Jacobus ve ark 2010) RD idame tedavide kullanılabilir, progresyon riskinde %60 azalma tespit edilmiştir. İdame tedavi süresi 26 ay olarak belirlenmiştir, daha uzun süren tedavilerin etkinliği gösterilememiştir. (Benboubker, Dimopoulos ve ark 2014) Relaps/refrakter MM'lu hastalarda da lenalidomid tedavisi ile yüksek yanıt oranları, daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım süresi sağlanmıştır. Lenalidomid daha önce talidomid ve bortezomib almış hastalarda da etkin bir tedavi seçeneğidir.

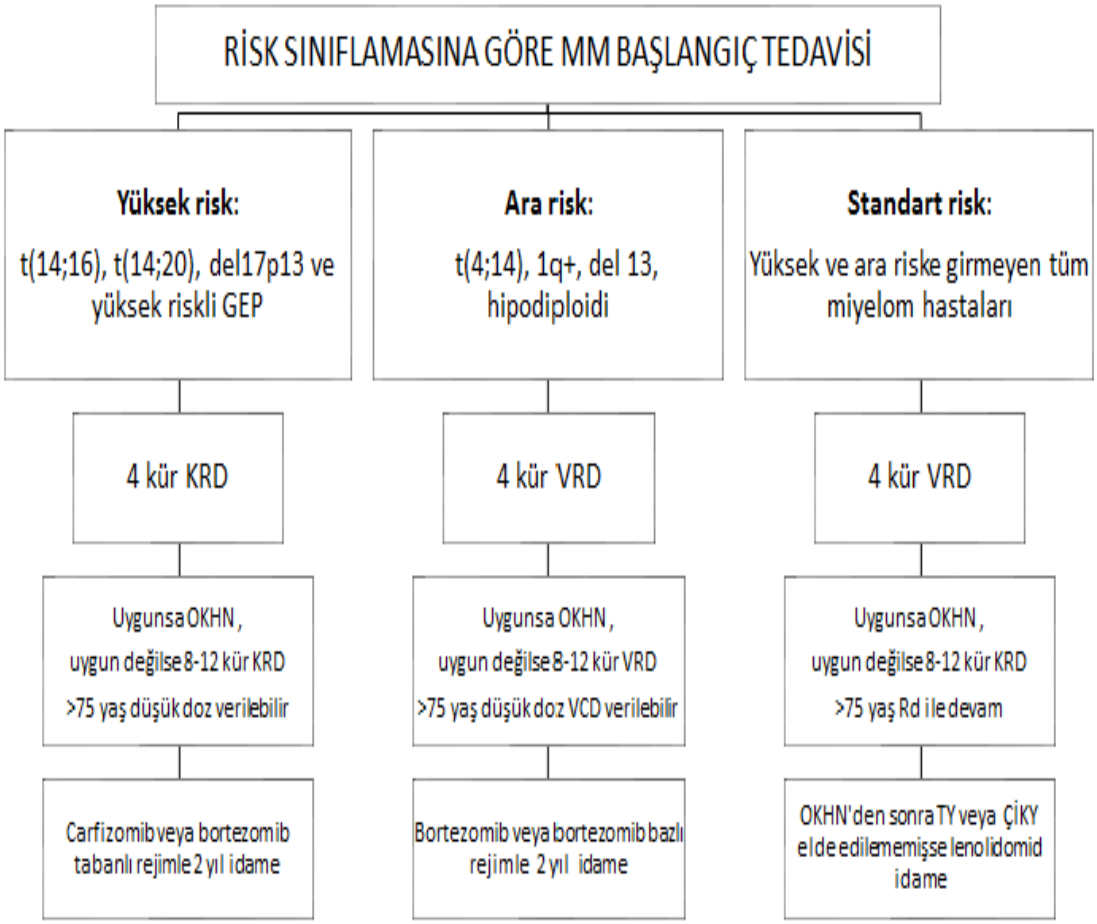
TD (talidomid +deksametazon); RD'ye göre daha az potenttir ve toksisiteleri benzerdir. (Gay, Hayman ve ark 2010)

VRD (bortezomib+lenalidomid+deksametazon); etkili ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneğidir. VRD alan hastalarda 3 yıllık takiplerde PFS %77 OS %100 olarak bulunmuştur. (Roussel, Lauwers-Cances ve ark 2014) Yapılan çalışmalarda RD ve VCD'ye göre etkin olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalar özellikle standart risk MM'da ilk tedavi seçeneği olması gerektiğini desteklemektedir. (Kumar, Flinn ve ark 2012, Durie 2015)

KRD (karfilizomib+lenalidomid+deksametazon); relaps/refrakter MM'da kullanılır. Yüksek riskli hastalarda tedavi seçeneğidir. (Stewart, Rajkumar ve ark 2015)

ÇİKY veya TY elde edilen hastalarda idame tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda idame tedavinin faydasının ÇİKY'dan daha az yanıt alınan hastalarda ortaya çıkması bunu desteklemektedir. Yine de yüksek riskli hastalarda tedavisiz izlem yerine idame tedavi önerilebilir.(Burns, Spencen ve ark 2012) Lenalidomid, talidomid ve bortezomib idame tedavide kullanılabilir.

Son zamanlarda tedaviyi yönlendirmede genetiğe dayalı riks sınıflaması ön plana çıkmıştır. Genetik sonuçlara göre risk belirlenir ve bu risk sınıflaması prognozu tahmin etmek tedaviyi yönetmek için kullanılır. IMWG tarafından yapılan genetik risk sınıflamasına göre tedavi algoritması şekil verilmiştir.



Şekil 5. Risk sınıflamasına göre MM başlangıç tedavisi (Rajkumar ve Kumar 2016)

OKHN'nin tedaviye olumlu katkıları ikinci OKHN'ni gündeme getirmiştir. İlk OKHN'den sonra 3.ayda yapılan değerlendirmede en az ÇİKY gösteremeyen hastalarda ikinci OKHN önerilmektedir. Hastanın toplanmış kök hücresi varsa ikinci kez yüksek doz melfalan sonrası OKHN önerilir ve ilkinin tamamlanmasından 6 ay sonra yapılmalıdır. (Cavo, Tosi ve ark 2007, Naumann-Winter, Greb ve ark 2012)

Allojenik kemik iliği nakli tam kür sağlayan tek yöntemdir. Erken dönemde, genç hastalarda daha iyi progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri sağlamaktadır. MM ileri yaşta görülmesi, eşlik eden sistemik hastalıklar, sağkalım avantajı konusunda yeterli kanıt olmaması ve yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile tedavideki yeri tartışmalıdır. (Palumbo, Rajkumar ve ark 2014)

Bifosfanatlar, osteopeni dahil tüm kemik tutulumu olan hastalarda kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda zolentronik asit kullanılmamalıdır. Zolendronik asit en fazla 2 yıl kullanımı önerilmektedir daha uzun süre kullananlarda pamidronat veya klodronat kullanılabilir. Çene osteonekrozu ve subtorakanterik kırık en sık yan etkileridir.(Lacy, Dispenzieri ve ark 2006)

Tedaviye bağlı oluşacak yan etkileri önlemek hastaları enfeksiyon ve tromboemboli gibi risklere karşı korumak için profilaktik tedaviler önerilmektedir.

Tablo 7. MM'da profilaktik tedavi ve monitörizasyon (Mehta, Cavo ve ark 2010)

ENFEKSİYON PROFİLAKSİSİ	• Flukanazol ; kortikosteroid kullanan • Trimetoprim- sulfametoksazol ; kortikosteroid kullanan • Asiklovir ; tüm hastalar • Aşı o İnfluenza o Streptokok pnömoni ve hemafilus influenza aşıları yapılabilir ama bağışıklık cevabı yetersiz olabilir o Zoster aşısı kontrendikedir
GASTRİK PROFİLAKSİ	• Proton Pompa İnhibitör veya H2 reseptör blokörleri ;kortikosteroid kullanan
TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ	• Lenalidomid ve talidomid tabanlı rejimlerde o Aspirin :tromboemboli öyküsü olmayan düşük rikli hastalarda o Warfarin : Tromboemboli riski olan yüksek riskli hastalarda o DMAH: Daha güvenli kullanım, daha pahallı, renal yetmezlikli hastalarda ilk tercih
KAN SAYIMI VE BİYOKİMYA	• Bortezomib tabanlı rejimlerde her bortezomib infüzyonundan önce • Lenalidomid tabanlı rejimlerde 2 haftada bir; klinik ve laboratuvar parametreleri stabilse birkaç hafta sonra azaltılabilir, sitopeniler varsa daha sık izlenebilir. • Deksametazon ve talidomid içeren rejimler 2 - 4 haftada bir ; klinik ve laboratuvar parametreleri stabil ise birkaç hafta sonra azaltılabilir. • Periodik HbA1C
KLİNİK İZLEM	• 1-4 haftada; tedavi başlangıcında sık takip klinik ve labaratuvar parametreler stabilse sıklık azaltılabilir. • Kan şekeri kontrol ;kortikosteroid alanlarda

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde Ocak 2007 ile Şubat 2016 tarihleri arasında yeni tanı almış tedavi ve takipleri merkezimizde yapılmış 153 MM hastası dahil edildi. Hafif zincir tipinde olan MM hastalarına, merkezimizde serum/idrar kappa/lambda değerleri ücretli çalışıldığı ve teknik nedenler nedeniyle düzenli takibi yapılamadığı için sadece demografik özelliklerde yer verilmiştir. Diğer kısımlarda IgG ve IgA tipinde olan 129 MM hastası için değerlendirme yapılmıştır.

Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, M protein tipi, tanı anındaki kemik iliği plazma hücre oranları, takipleri süresince aldıkları tedaviler, serum ve idrar immünfiksasyonları, hemoglobin, LDH, albumin, total protein, kreatinin, kalsiyum, β2MG, immunoglobulin, serbest hafif zincir düzeyleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları, litik lezyon olup olmadığı, radyoterapi ve bifosfanat tedavisi alıp almamadığı değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki evreleri ISS evreleme sistemi ve tedaviye yanıt değerlendirmesi IMWG yanıt kriterleri baz alınarak yapıldı. Hastaların ilk basamak tedavileri, tanı anındaki immunoglobulinleri ve bir kür tedavi sonrası immunoglobulinleri hastanemiz veri tabanı ve hasta dosyalarından belirlendi. Her hastanın progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım süreleri hesaplandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortalama (minimum-maksimumu), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin

değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kayağını bulmaya yönelik bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağkalımın tek değişkenli analizlerde incelenmesi Log Rank testiyle yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ODM.0.20.08/274 sayı ve 29.04.2016 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında incelenen 153 hastanın yaş ortalaması 62,7 (min:44-maks:86) yıl olup %58,8'ini (n=90) ≤65 yaş hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %58,2'si (n=89) erkek, %41,8'i(n=64) kadındı, E/K oranı:1,4 olarak bulundu. İncelenen hastaların bazı labaratuvar parametrelerinin ortalama değerlerine bakılacak olursa; hemoglobin 9,5 (5,6-14,6) g/dL, kalsiyum 9,5 (7,0-16,0) mg/dL, kreatinin 1,1 (0,30-9,47) µl, LDH 179 (54-771) IU/L, CRP 6,19 (0,8-241,0) mg/L, sedimentasyon 108 (22-147) mm/saat, β2MG 4560 (1291-28409) mg/L, total protein 9,4 (4,9-15,2) g/dL ve albümin 3,5 (1,8-5,1) g/dL'ydi (Tablo 8 ve tablo 9).

Tablo 8. İncelenen MM hastalarının yaşlarının ve bazı labaratuvar parametrelerinin dağılımı

(n=153)	$\bar{X}$±S	Ortalama (min-maks)
Yaş (yıl)	62,70±9,45	63 (44-86)
Hemoglobin (g/dL)	9,61±1,74	0,5 (5,6-14,6)
Kalsiyum (mg/dL)	9,88±1,62	9,5 (7,0-16,0)
Kreatinin (µl)	1,86±1,83	1,10 (0,30-9,47)
LDH (IU/l)	211,21±107,87	179 (54-771)
CRP (mg/l)	17,93±33,78	6,19 (0,8-241,0)
ESH (mm/saat)	106,54±23,53	108 (22-147)
β2 Mikroglobülin (mg/L)	6252,9±4949,4	4560 (1291-28409)
Total Protein (g/dL)	9,44±2,11	9,4 (4,9-15,2)
Albümin (g/dL)	3,50±0,71	3,5 (1,8-5,1)

$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

İncelenen hastaların %38,6'sı (n=59) IgG ağır kappa hafif zincir, %22,9'u (n=35) IgG ağır lambda hafif zincir, %13,7'si (n=21) IgA ağır kappa hafif zincir, %9,2'si (n=14) IgA ağır lambda hafif zincir, yine %9,2'si (n=14) kappa hafif zincir ve %6,5'i (n=10) lambda hafif zincirdi (Tablo 9).

Araştırma kapsamında incelenen hastaların ISS evreleme sistemine göre dağılımına bakılacak olursa; %22,9'u (n=32) evre I, %37,3'ü (n=57) evre II ve %39,9'u

(n=61) evre III'tü. Hastaların %2'sinde (n=3) aspirasyon plazma hücresi <%10, %13,1'i (n=20) %10-%30 arasında, %24,2'si (n=37) %31-%60 arasında ve %60,8'i (n=93) >%60'dı ve hastaların %92,2'sinde (n=141) litik lezyon mevcuttu. İncelenen hastaların %13,7'si (n=21) radyoterapi almıştı. (Tablo 9)

Tablo 9. İncelenen MM hastalarının bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı

(n=153)	**Sayı (%)**
Yaş (yıl)	
≤65 yaş	90 (58,8)
>65 yaş	63 (41,2)
Cinsiyet	
Kadın	64 (41,8)
Erkek	89 (58,2)
Serum IF	
IgG-Ağır; Kappa-Hafif	59 (38,6)
IgG-Ağır; Lambda-Hafif	35 (22,9)
IgA-Ağır; Kappa-Hafif	21 (13,7)
IgA-Ağır; Lambda-Hafif	14 (9,2)
Kappa-Hafif	14 (9,2)
Lambda-Hafif	10 (6,5)
ISS Evresi	
Evre I	35 (22,9)
Evre II	57 (37,3)
Evre III	61 (39,9)
Aspirasyon Plazma	
%10-%30	22 (15)
%31-%60	37 (24,2)
>%60	93 (60,8)
Litik Lezyon	
Yok	12 (7,8)
Var	141 (92,2)
Radyoterapi	
Yok	132 (86,3)
Var	21 (13,7)
Bifosfonat Tedavisi	
Yok	12 (7,8)
Var	141 (92,2)

%: Yüzde; ISS: International Staging System (Uluslararası evreleme sistemi)

Ağır zincir tipinde olan 129 hastanın %74,4'üne birinci basamak tedavi olarak VCD, %14'üne (n=18) VD ve %11,6'sina (n=15) VAD, MP ve TD'den herhangi biri uygulandı. (Tablo 10)

Tablo 10. İncelenen MM hastaların birinci basamak tedavi şekilleri

(n=129)	**Sayı (%)**
Birinci Basamak Tedavi Şekli	
VCD	96 (74,4)
VD	18 (14,0)
Diğer*	15 (11,6)

%: Yüzde; *VAD, MP, TD

Tedavi öncesi ve sonrası immunoglobulin (Ig) değerlerinin değişim miktarının ve yüzdesinin hastalık tipine göre dağılımı tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. İncelenen MM hastalarının hastalık tipine göre tedavi öncesi ve sonrası Ig değerleri ile bunların farkı ve tedavi öncesine göre değişim yüzdesinin dağılımı

(n=129)	**IgG (n=94)**	**IgA (n=35)**	**p**
	Ortalama (min;maks)	**Ortalama (min;maks)**	
Tedavi Öncesi Ig (g/dL)	52,90 (3,43;134,00)	37,00 (5,02;106,00)	-------
Birinci Kür Ig (g/dL)	20,80 (4,28;98,00)	7,44 (0-87;47,40)	-------
Tedavi Öncesi Ig - Birinci Kür Ig (g/dL)	26,40 (-17,30;86,50)	22,26 (0,77;75,80)	0,327
Değişim Yüzdesi	56,04 (1,38;92,88)	63,24 (7,87;97,18)	0,101

Ig: İmmünglobülin

İncelenen hastalardan hastalık tipi IgG olan 94'ünün tedavi öncesi Ig değeri ortalama 52,90 g/dL (3,43;134,00) iken birinci kür tedavi sonrası Ig değeri ortalama 20,80 g/dL (4,28;98,00)'ydı. Hastalık tipi IgA olan 35 hastada ise bu rakamlar sırasıyla

37,00 g/dL (5,02;106,00) ve 7,44 g/dL (0-87;47,40) ‘ydi. (Tablo 11) IgG ve IgA tipleri arasında tedavi öncesi ve birinci kür sonrası Ig farkı açısından ve değişim yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05) (Tablo 11)

Hastalık tiplerinde birinci basamak tedavi şekilleri arasında tedavi öncesi ve sonrası Ig değerleri ile bunlar arasındaki fark ve değişim yüzdesinin dağılımı tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastalık tiplerinde birinci basamak tedavi şekilleri arasında tedavi öncesi ve sonrası Ig değerleri ile bunlar arasındaki fark ve tedavi öncesine göre değişim yüzdesinin dağılımı

(n=129)		Birinci Basamak Tedavi Şekli						p
		VCD		VD		Diğer#		
		n	Ortalama (min;maks)	n	Ortalama (min-maks)	n	Ortalama (min-maks)	
IgG	**Tedavi Öncesi Ig (g/dL)**	69	53,4 (21,3-134,0)	14	50,95 (20,2-109,0)	11	50,5 (3,43-111,0)	-----
	Birinci Kür Ig (g/dL)	69	19,9 (4,92-85,0)	14	17,9 (6,69-69,40)	11	40,3 (4,28-98,0)	-----
	Tedavi Öncesi Ig-Birinci Kür Ig (g/dL)	69	32,0 (-8,9;86,5)	14	21,3 (-17,3;63,0)	11	10,0[a] (-0,9;51,3)	**0,007**
	Değişim Yüzdesi (%)	69	60,42 (3,55-92,88)	14	48,86 (26,64-81,55)	11	24,43[ab] (1,38-53,90)	**0,001**
IgA	**Tedavi Öncesi Ig (g/dL)**	27	37,0 (5,01-91,70)	4	53,8 (15,2-106,0)	4	22,38 (5,49-47,80)	-----
	Birinci Kür Ig (g/dL)	27	7,44 (0,87-38,30)	4	8,44 (5,1-47,4)	4	10,95 (2,11-34,50)	-----
	Tedavi Öncesi Ig-Birinci Kür Ig (g/dL)	27	28,7 (0,77-75,80)	4	45,36 (10,1-58,6)	4	9,43 (3,38-17,30)	0,150
	Değişim Yüzdesi (%)	27	63,24 (7,87-97,18)	4	73,48 (55,28-88,20)	4	44,70 (27,72-70,0)	0,584

aPost-hoc ikili karşılaştırma sonucu birinci basamak tedavide “VCD” alanlar ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı
bPost-hoc ikili karşılaştırma sonucu birinci basamak tedavide “VD” alanlar ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan IgG tipindekilerin birinci basamak tedavi şekilleri arasında tedavi öncesiyle tedavi sonrası arasındaki Ig değişim miktarı ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası Ig değişim yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu; Ig değişimindeki anlamlı farkın diğer tedavi şekillerinden herhangi biri uygulananlar ile VCD uygulananlar arasında olduğu, Ig değişim yüzdesindeki anlamlı farkın ise diğer tedavi şekillerinden herhangi biri uygulananlardan kaynaklandığı görüldü. Diğer tedavi şekillerinden herhangi biri uygulanan hastaların Ig değişim yüzdesi VCD ve VD uygulananlardan anlamlı olarak düşükken, Ig farkı VCD uygulananlardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 12).

Araştırmaya dahil edilen IgA tipindeki hastaların birinci basamak tedavi şekilleri arasında tedavi öncesiyle tedavi sonrası arasındaki Ig değişim miktarı ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası Ig değişim yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 12)

İncelenen hastaların tedaviye sonucunun dağılımı tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13. İncelenen MM hastalarının tedavi sonucunun dağılımı

(n=129)	**Sayı (%)**
Tedavi Sonucu	
Tam yanıt	26 (20,2)
Çok iyi kısmi yanıt	53 (41,0)
Kısmi yanıt	21 (16,3)
Stabil hastalık	10 (7,8)
Progresif hastalık	19 (14,7)

%: Yüzde; Ig: İmmünoglobülin

Hastalara uygulanan birinci basamak tedavi sonucu değerlendirmelerine bakılacak olursa; %20,2'si (n=26) tam yanıt, %41,0'ı (n=53) çok iyi kısmi yanıt, %16,3'ü (n=21) kısmi yanıt vermiştir. Hastaların %7,8'i (n=10) stabil kalırken %14,7'sinde (n=19) progresif hastalık gelişmiştir. (Tablo 13)

İncelenen hastaların birinci basamak tedavi şekillerine göre tedavi sonucunun dağılımı tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. İncelenen MM hastaların birinci basamak tedavi şekillerine göre tedavi sonucunun dağılımı

(n=129)	**Birinci Basamak Tedavi Şekli**			**p**
	VCD (n=96)	**VD (n=18)**	**Diğer# (n=15)**	
	Sayı (%*)	**Sayı (%*)**	**Sayı (%*)**	
Tedavi Sonucu				
Tam yanıt	22 (22,9)	3 (16,7)	1 (6,7)	0,319
Çok iyi kısmi yanıt	42 (43,7)	8 (44,4)	3 (20,0)	0,210
Kısmi yanıt	16 (16,7)	3 (16,7)	2 (13,3)	0,947
Stabil hastalık	6 (6,3)	0	4 (26,7)	**0,009**
Progresif hastalık	10 (10,4)	4 (22,2)	5 (33,3)	**0,042**

*Sütun yüzdesi; #VAD, MP, TD

Araştırmaya dahil edilen hastalardan VCD tedavisi uygulananların %22,9'u (n=22) tam yanıt, %43,7'si (n=42) çok iyi kısmi yanıt verirken %16,7'si (n=16) kısmi yanıt verdi , %6,3'ünde (n=6) stabil hastalık mevcuttu ve %10,4'ünda (n=10) progresif hastalık gelişti. VD tedavisi uygulanan hastaların %16,7'si (n=3) tam yanıt, %44,4'ü (n=8) çok iyi kısmi yanıt, %16,7'si (n=3) kısmi yanıt verdi ve %22,2'sinda (n=4) progresif hastalık gelişti. Diğer tedavilerden herhangi birisi uygulanan hastaların ise

%6,7'si (n=1) tam yanıt, %20,0'ı (n=3) çok iyi kısmi yanıt, %13,3'ü (n=2) kısmi yanıt verdi ve %26,7'sinda (n=4) stabil hastlık mevcuttu, %33,3'ünde (n=5) progresif hastalık gelişti. İncelenenlerin birinci basamak tedavi şekilleri arasında tedavi sonuçlarından "stabil hastalık" ve "progressif hastalık" açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<0,05), "tam yanıt", "çok iyi kısmi yanıt" ve "kısmi yanıt" açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Diğer tedavilerden herhangi birini alanlar içinde tedavi sonucu "stabil hastalık" ve "progressif hastalık" olanların yüzdesi VCD ve VD uygulananlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 14)

Tablo 15. İncelenen MM hastalarının tedavi öncesine göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı

(n=129)	**Sayı (%)**
Ig Değişim Yüzdesi Grubu	
<%25 azalış veya herhangi bir artış	25 (19,4)
%25-<%50 azalış	24 (18,6)
%50-<%75 azalış	47 (36,4)
>%75 azalış	33 (25,6)

%: Yüzde; Ig: İmmünoglobülin

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesine göre birinci kür tedavi sonrası Ig değerindeki düşüş yüzdelerine göre gruplandıracak olursak; hastaların %19,4'ünde (n=25) <%25 azalmış veya tedavi öncesine göre birinci kür tedavi sonrası Ig değeri artmış, %18,6'sında (n=24) %25-<%50 azalmış, %36,4'ünde (n=47) %50-<%75 azalmış ve %25,6'sında (n=33) ise %75'den fazla azalmış olduğu görüldü

İncelenen hastaların birinci basamak tedavi şekillerine göre IG değişim yüzdesi gruplarının dağılımı tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. İncelenen MM hastalarının birinci basamak tedavi şekillerine göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı

(n=129)	Birinci Basamak Tedavi Şekli			p
	VCD (n=96)	**VD (n=18)**	**Diğer# (n=15)**	
	Sayı (%*)	**Sayı (%*)**	**Sayı (%*)**	
Ig Değişim Yüzdesi Grubu				
<%25 azalış veya herhangi bir artış	17 (17,7)	1 (5,6)	7 (46,6)	**0,009**
%25-<%50 azalış	14 (14,6)	6 (33,3)	4 (26,7)	0,120
%50-<%75 azalış	38 (39,6)	5 (27,8)	4 (26,7)	0,447
>%75 azalış	27 (28,1)	6 (33,3)	0	**0,049**

*Sütun yüzdesi; #VAD, MP, TD

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan VCD tedavisi uygulananların %17,7'sinin (n=17) birinci kür tedavi sonrası Ig değeri, tedavi öncesine göre %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış gösterirken %14,6'sının (n=14) %25-<%50 azalış, %39,6'sının (n=38) %50-<%75 azalış, %28,1'inin (n=27) >%75 azalış görülmüştür. VD tedavisi uygulanan hastalarda bu yüzdeler sırasıyla, %5,6 (n=1), %33,3 (n=6=, %27,8 (n=5) ve %33,3 (n=6)'ydı. Diğer tedavilerden herhangi birisi uygulananlarda ise sırasıyla; %46,6 (n=7), %26,7 (n=4), %26,7 (n=4) ve %0'dı.

Hastalara uygulanan birinci basamak tedavi şekilleri arasında birinci kür tedavi sonrası Ig değeri, tedavi öncesine göre %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış gösterme durumu ve %75'den fazla azalış gösterme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$) Diğer tedavilerden herhangi birisi uygulananlar içinde birinci kür tedavi sonrası Ig değerinde %25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış gösterenlerin yüzdesi VCD ve VD uygulananlardan anlamlı olarak yüksekken %75'den fazla azalış gösterenlerin yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. (Tablo 16)

İncelenen hastaların tedavi sonucuna göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı tablo 17'de sunulmuştur

Tablo 17. İncelenen MM hastaların tedavi sonucuna göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı

(n=129)	**Tedavi Sonucu**				
	Tam Yanıt	**Çok İyi Kısmi Yanıt**	**Kısmi Yanıt**	**Stabil Hastalık**	**Progresif Hastalık**
	Sayı (%*)	**Sayı (%*)**	**Sayı (%*)**	**Sayı (%*)**	**Sayı (%*)**
Ig Değişim Yüzdesi Grupları					
<%25 azalış veya herhangi bir artış	0	2 (3,8)	6 (28,5)	7 (70,0)	9 (47,4)
%25-<%50 azalış	1 (3,8)	5 (9,5)	9 (42,9)	3 (30,0)	7 (36,8)
%50-<%75 azalış	13 (50,0)	27 (50,9)	5 (23,8)	0	2 (10,5)
>%75 azalış	12 (46,2)	19 (35,8)	1 (4,8)	0	1 (5,3)

*Sütun yüzdesi; Ig: İmmünglobülin

Hastalardan birinci basamak tedaviye tam yanıt ve çok iyi kısmi yanıt verenler bir grup olarak değerlendirildi ve bu gruptaki hastalar en az ÇİKY alınan hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Kısmi yanıt verenler, stabil ve progresif hastalık olanlar ise bir grup olarak değerlendirildi ve bu gruptaki hastalar ÇİKY'tan daha kötü yanıt alınan grup olarak sınıflandırıldı.

Buna göre tedavi sonucu gruplarına göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 18. İncelenen MM hastaların tedavi sonucu gruplarına göre Ig değişim yüzdesi gruplarının dağılımı

(n=129)	Tedavi Sonucu		p
	KY+SH+PH	ÇİKY+TY	
	Sayı (%*)	Sayı (%*)	
Ig Değişim Yüzdesi Grubu			
<%25 azalış veya herhangi bir artış	22 (44,0)	3 (3,8)	**<0,001**
%25-<%50 azalış	19 (38,0)	5 (6,3)	**<0,001**
%50-<%75 azalış	7 (14,0)	40 (50,7)	**<0,001**
>%75 azalış	2 (4,0)	31 (39,2)	**<0,001**

*Sütun yüzdesi; Ig: İmmünglobülin; TY: Tam yanıt; ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt; KY: Kısmi yanıt; SH: Stabil hastalık; PH: Progresif hastalık

ÇİKY ve TY tedavi sonucu alınan hastaların % 39,2'si >%75azalış, %50,7'si %50-<%75 azalış, %6,3'ü %25-<%50 azalış, %3,8'i <%25 azalış gösteren gruptaydı. KY, SH ve PH tedavi sonucu alınan hastaların ise %4'ü>%75azalış, %14'ü %50-<%75 azalış, %38'i %25-<%50 azalış, %44'ü <%25 azalış gösteren gruptaydı.

Ig değişim yüzdesi <%25 ve %25-<%50 olan gruplarda ÇİKY ve TY görülme oranları düşük; KY, SH ve PH görülme oranları ise yüksek olarak bulundu. %50-<%75 ve >%75 olan gruplarda ise ÇİKY ve TY görülme oranları yüksek; KY, SH ve PH görülme oranları ise düşük olarak bulundu.

Hastaların tedavi sonucu grupları arasında birinci kür tedavi sonrası Ig değerlerinde ,%25'ten daha az azalış veya herhangi bir artış, %25-<%50 azalış, %50-<%75 azalış ve ≥%75 azalış gösteren gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$)

İncelenen hastaların ilk ve ikinci OKHN durumu veyapılma zamanı ile OKHN sonrası nüks durumu ve zamanı tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. İncelenen MM hastalarının ilk ve ikinci OKHN durumu veyapılma zamanı ile OKHN sonrası nüks durumu ve zamanı

(n=153)	**Sayı (%)**
OKHN	
Yok	94 (61,4)
Var	59 (38,6)
OKHN Zamanı (ay) (n=59)	
$\bar{X}$±S	11,90±11,04
Ortalama (min-maks)	8 (5-73)
OKHN Sonrası Nüks Zamanı (ay) (n=25)	
$\bar{X}$±S	35,12±23,43
Ortalama (min-maks)	25 (9-95)
İkinci OKHN	
Yok	59 (95,0)
Var	3 (5,0)
İkinci OKHN Zamanı (ay) (n=3)	
$\bar{X}$±S	52,33±35,22
Ortalama (min-maks)	32 (32-93)

%: Yüzde; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; OKHN: Kemik iliği transplantasyonu

Hastaların %38,6'sı (n=59) OKHN olmuştu ve bu hastaların tanısından OKHN oluncaya kadar geçirdikleri süre ortalama değeri 8 (5-73) aydı. Bu hastaların %42,4'ünde (n=25) OKHN'ten ortalama 25 (9-95) ay sonra nüks geliştiği tespit edildi. Hastaların %2,0'ına (n=3) tanıdan ortalama 32 (32-93) ay sonra ikinci OKHN yapıldı. (Tablo 19)

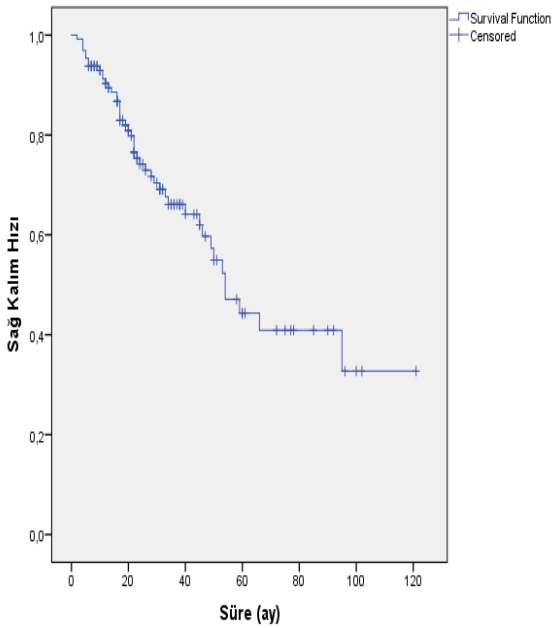
OKHN olan 47 hastanın ortalama sağkalım süresi 91,9 (%95 GA: 75,8-108,1) ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 38 (%95 GA: 18,6-57,4) ay, iken OKHN olmayan 82 hastanın ortalama sağkalım süresi 40 (%95 GA: 24,4-55,6) ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 21 (%95 GA: 11,9-30,1) aydı. OKHN olan ve olmayanlar arasında ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (Log-Rank, p<0,001), hastalıksız sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Log-Rank, p=0,211). OKHN olan hastaların sağkalım süreleri olmayanlardan anlamlı olarak uzundu.

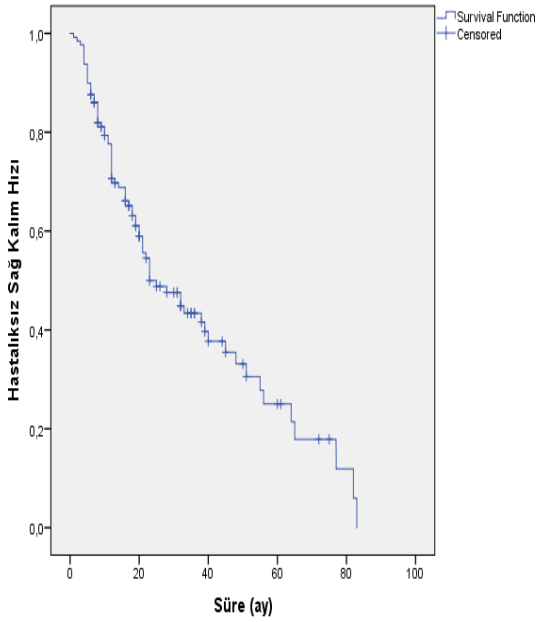
İncelenen hastaların progresyon ve mortalite durumları takip süresi tablo 20'de sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen hastaların takip süresi ortalama 23 (2-121) aydı. Hastaların %57,4'ünde (n=74) progresyon gelişirken %34,9'u (n=45) ex oldu. (Tablo 20)

Tablo 20. İncelenen MM hastalarının mortalite durumları ile takip süresi

(n=129)	**Sayı (%)**
Mortalite Durumu	
Sağ	84 (65,1)
EX	45 (34,9)
Takip Süresi (ay)	
$\bar{X}$±S	31,44±24,37
Ortalama (min-maks)	23 (2-121)

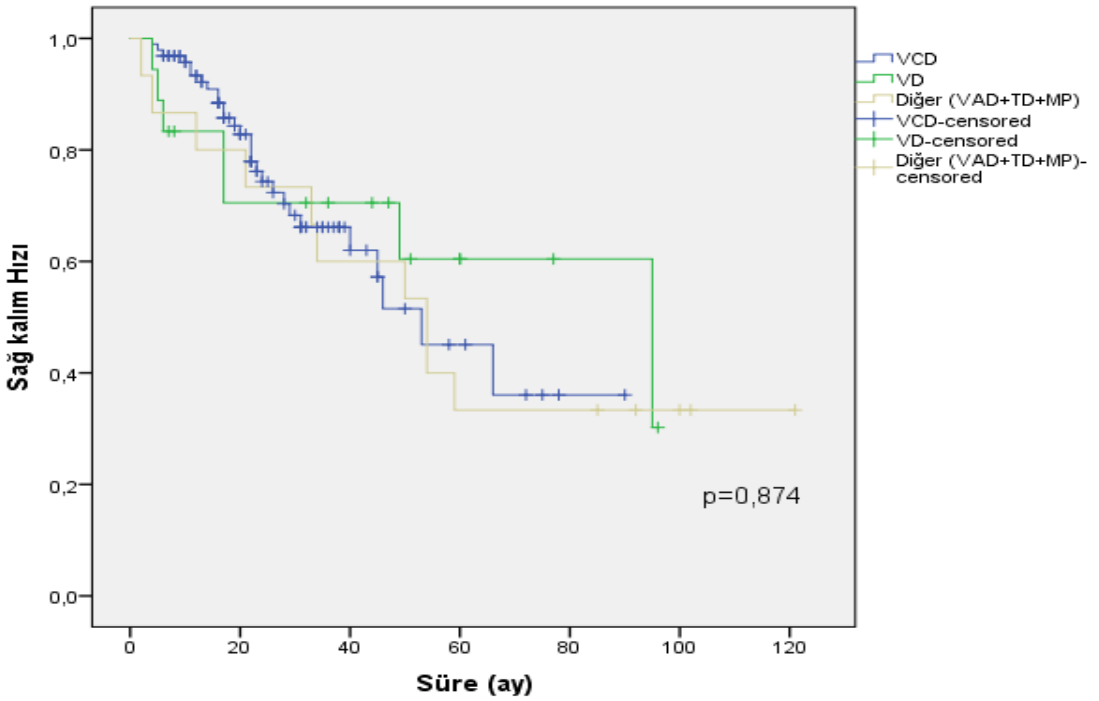
%: Yüzde; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma



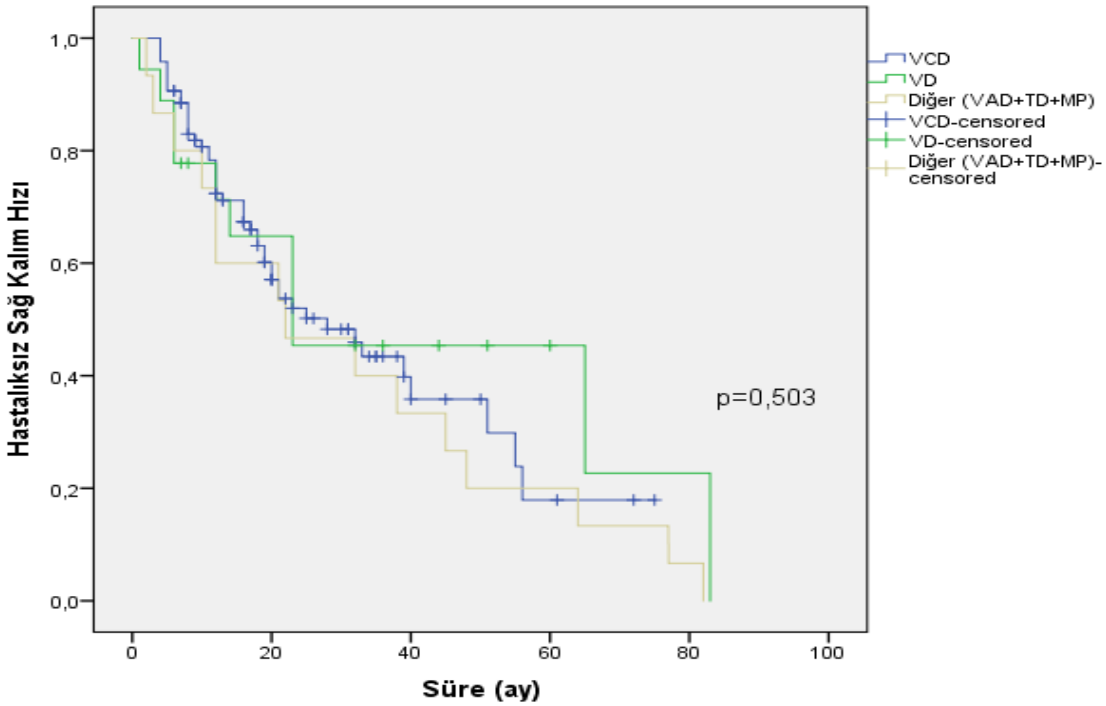


Şekil 6. Ortalama ve hastalıksız sağkalım hızı

Araştırma kapsamında incelenen 129 hastanın takip süresi ortalama 23 (min:2-maks:121) aydı. Hastaların 5 yıllık sağkalım hızı %76,5'ti. Hastalıksız sağkalım hızlarına bakılacak olursa; 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızı %66,1'di (Şekil 4.1). İncelenen hastaların ortalama sağkalım süresi 54 (%95 GA: 43,8-64,2) ay ike ortalama hastalıksız sağkalım süresi 23 (%95 GA:13,2-32,8) aydı.



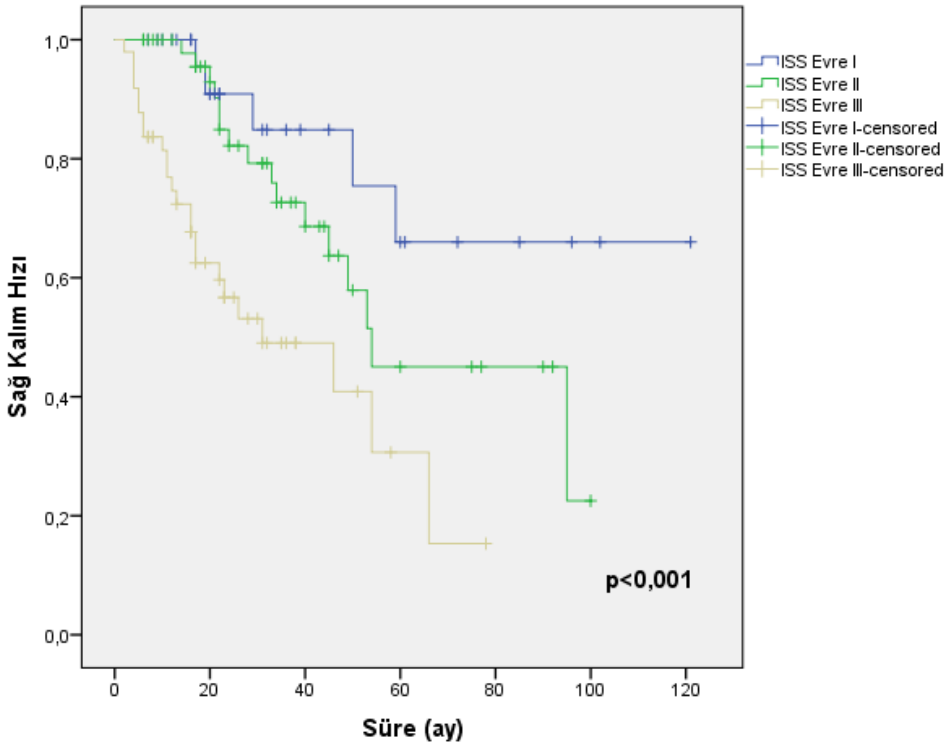
Şekil 7. Birinci basamak tedavi şekline göre sağkalım hızının dağılımı



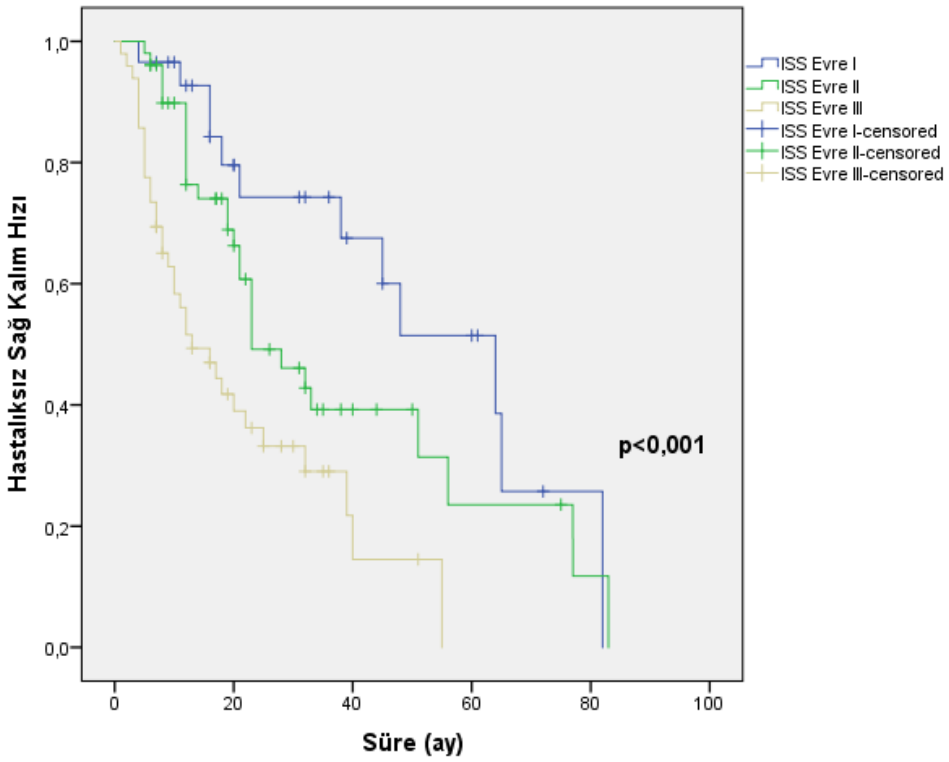
Şekil 8. Birinci basamak tedavi şekline göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı

Araştırma kapsamında incelenen hastaların birinci basamak tedavi şekline göre sağkalım hızlarına bakılacak olursa; VCD tedavisi alanların 5 yıllık ortalama sağkalım hızı %45,1, VD tabanlı tedavi alanların 5 yıllık ortalama sağkalım hızı %30,2 ve diğer tedavilerden herhangi birini alanların %33,3'tü. (Şekil 7) Ortalama sağkalım süreleri ise; VCD alanlarda 53 (%95 GA: 33,9-72,2) ay, VD alanların 95 (%95 GA: 28,2-161,8) ay ve diğer tedavilerden herhangi birini alanların 54 (%95 GA: 29,2-78,8) aydı. Hastaların birinci basamak tedavi şekilleri arasında ortalama sağkalım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log-Rank, p=0,874).

İncelenenlerin hastaların birinci basamak tedavi şekline göre hastalıksız sağkalım hızına bakılacak olursa; VCD alanların 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızı %17,9, VD alanların %45,4 ve diğer tedavilerden herhangi birini alanların %20,0'dı. (Şekil 8) Birinci basamak tedavi olarak VCD alanların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 28 (%95 GA: 16,9-39,1) ay, VD alanların 23 (%95 GA:0-52,6) ay ve diğer tedavilerden herhangi birini alanların 22 (0-47,2) aydı. Birinci basamak tedavi şekilleri arasında ortalama hastalıksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log-Rank, p=0,503).



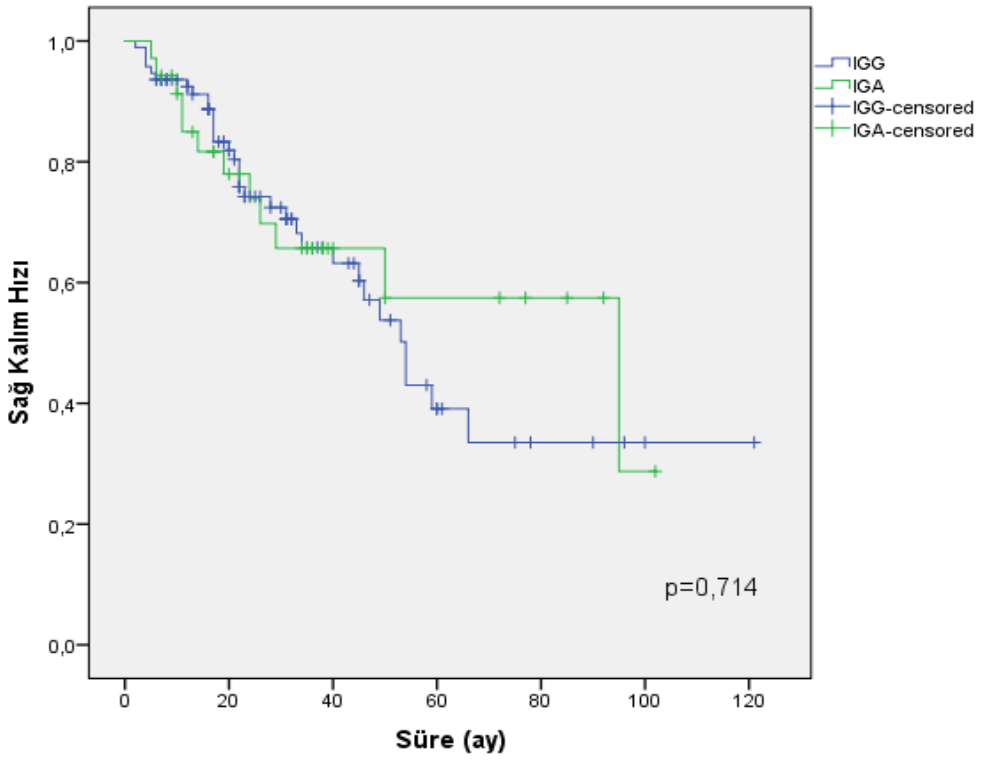
Şekil 9. ISS evresine göre ortalama sağkalım hızının dağılımı



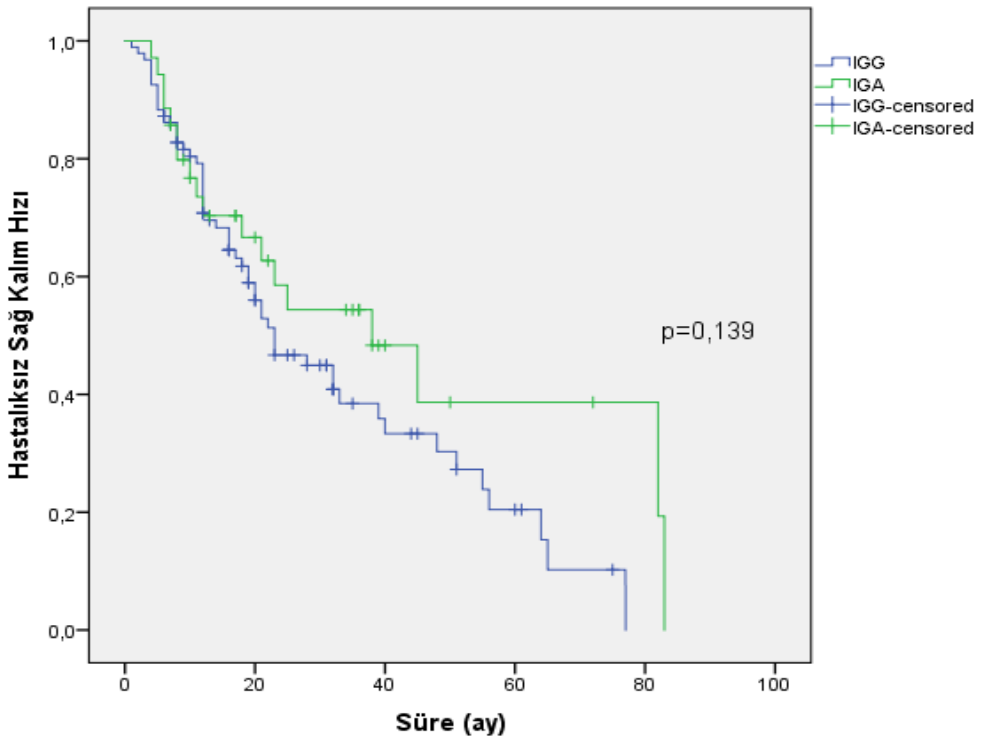
Şekil 10. ISS evresine göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı

Araştırmaya dahil edilen 129 hastanın 29'u (%22,5) ISS evre-I, 51'i (%39,5) ISS evre-2 ve 49'u (%38,0) ISS evre-3'tü. ISS evrelerine göre hastaların sağkalım hızına bakıldığında; evre-1 hastaların 5 yıllık sağkalım hızı %66,0, evre-2 hastaların %45,0 ve evre-3 hastaların %30,6'ydı (Şekil 4.4). İncelenen ISS evre-1 hastaların ortalama sağkalım süresi 93 (%95 GA: 82,6-104,2) ay, evre-2 hastaların 54 (%95 GA:25,8-82,2) ay, evre-3 hastaların ise 31 (%95 GA:7,2-54,8) aydı. Hastaların ISS evreleri arasında ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, p<0,001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın ISS evre-3 hastalardan kaynaklveığı görüldü. ISS evre-3 hastaların ortalama sağkalım süresi evre-1 ve evre-2 hastalardan anlamlı olarak düşüktü.

İncelenen hastaların ISS evrelerine göre hastalıksız sağkalım hızına bakıldığında; evre-1 hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızı %51,4, evre-2 hastaların %23,5 ve evre-3 hastaların %14,5'ti (Şekil 4.5). İncelenen ISS evre-1 hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 64 (%95 GA: 38,4-89,6) ay, evre-2 hastaların 23 (%95 GA:13,3-32,7) ay, evre-3 hastaların ise 13 (%95 GA:5,6-20,4) aydı. Hastaların ISS evreleri arasında ortalama hastalıksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, p<0,001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın ISS evre-3 hastalardan kaynaklandığı görüldü. ISS evre-3 hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi evre-1 ve evre-2 hastalardan anlamlı olarak düşüktü.



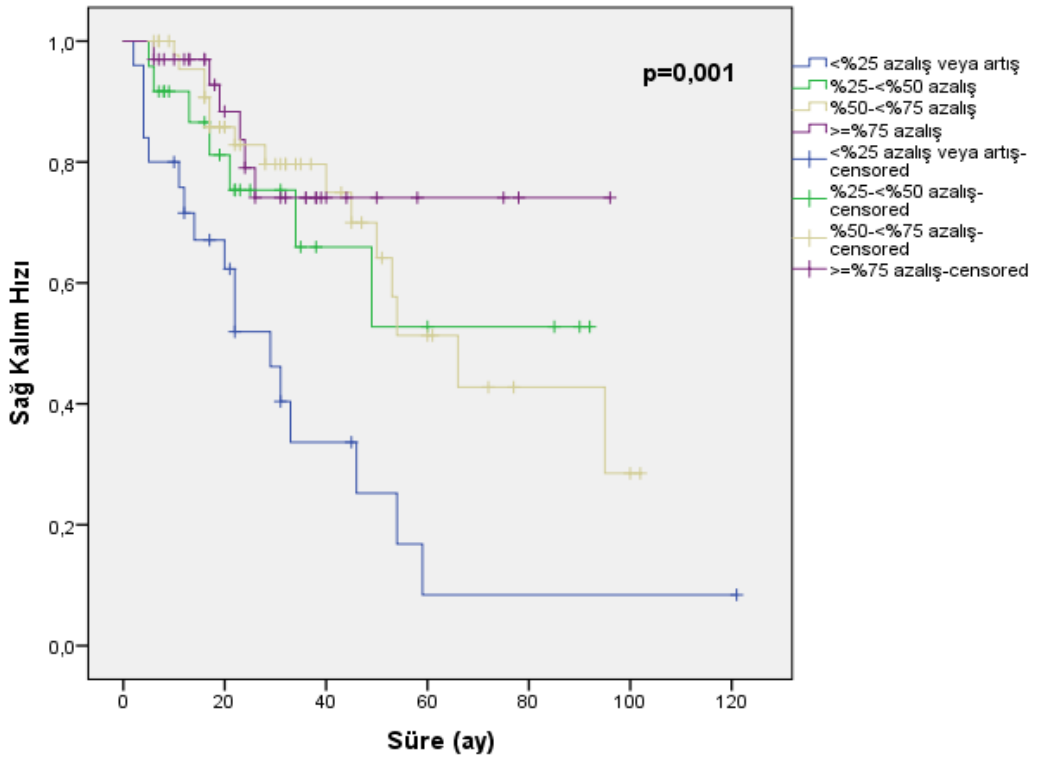
Şekil 11. Hastalık tipine göre sağkalım hızının dağılımı



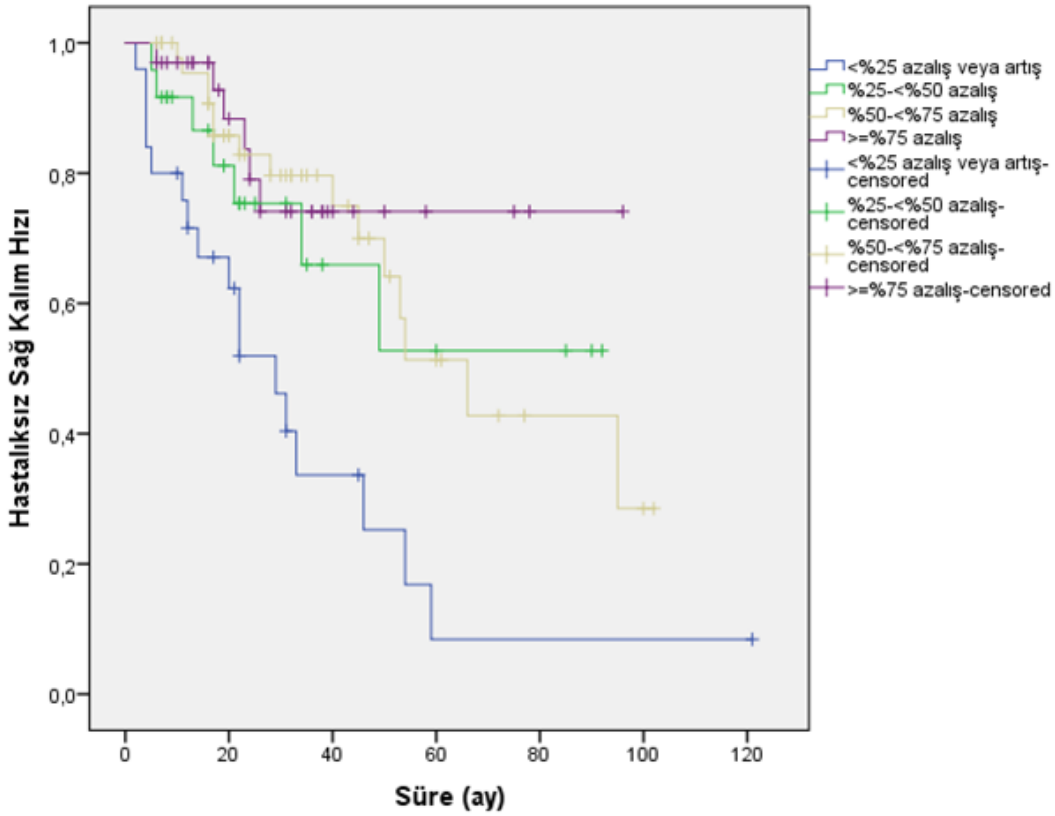
Şekil 12. Hastalık tipine göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı

Araştırma kapsamında incelenen 129 hastanın 94'ü (%72,9) IgG tipinde, 34'ü (%27,1) ise IgA tipindeydi. Hastalık tipine göre sağkalım hızına bakıldığında; IgG tipindeki hastalarının 5 yıllık sağkalım hızı %39,1, IgA tipindeki hastalarının ise %57,5'ti. (Şekil 11) IgG hastalarının ortalama sağkalım süresi 54 (%95 GA:45,0-63,0) ay iken IgA hastalarının 95 (%95 GA:30,4-159,6) aydı. Hastaların hastalık tipi arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log-Rank, p=0,714).

İncelenenlerin hastalık tipine göre hastalıksız sağkalım hızına bakılacak olursa; IgG hastalarının 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızı %20,4, IgA hastalarının ise %38,7'ydi (Şekil 4.7). IgG hastalarının ortalama hastalıksız sağkalım süresi 23 (%95 GA:14,8-31,2) ay, IgA hastalarının ise 38 (%95 GA:16,2-59,8) aydı. İncelenen hastaların hastalık tipleri arasında hastalıksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log-Rank, p=0,139).



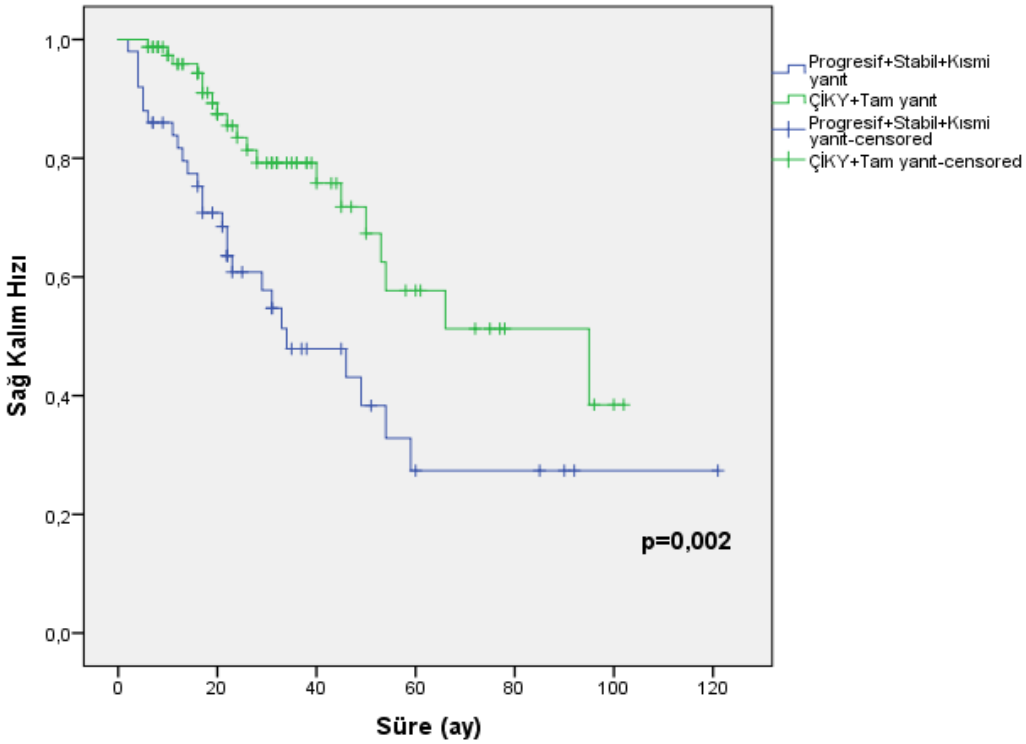
Şekil 13. Ig değişim yüzdesi gruplarına göre sağkalım hızının dağılımı



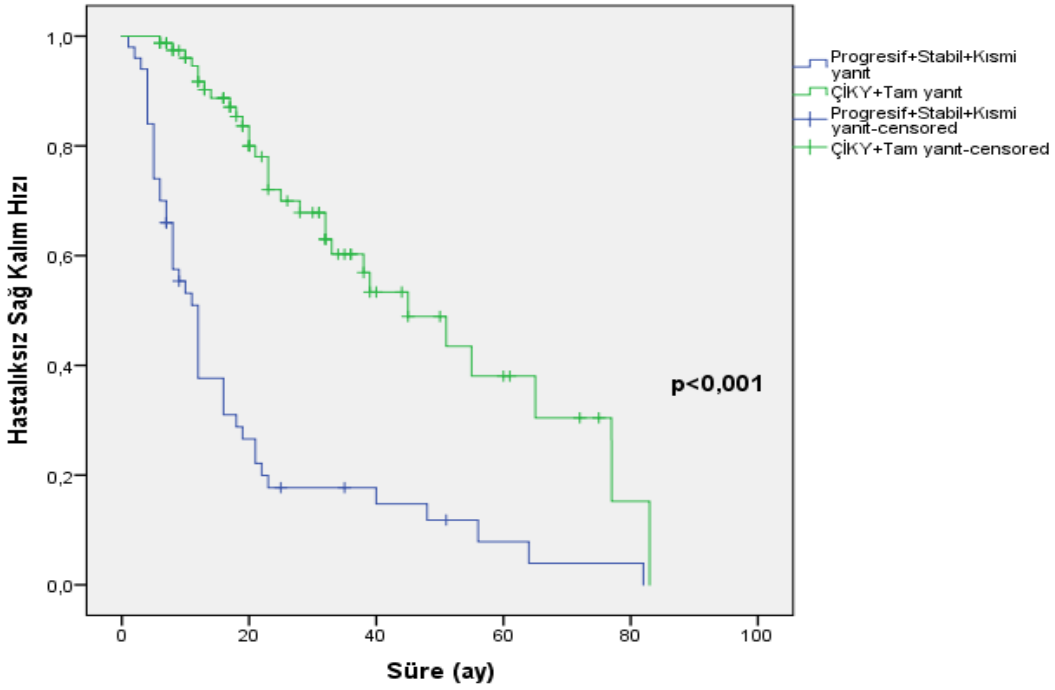
Şekil 14. Ig değişim yüzdesi gruplarına göre hastalıksız sağkalım hızının dağılım

Tedavi öncesine göre değişim gruplarının sağkalım hızlarına bakıldığında; < %25 azalış olan hastaların 5 yıllık sağkalım hızı %8,4, sırasıyla %25-<%50 azalanlarda %52,8, %50-<%75 azalanlarda %51,3 ve >%75 azalanlarda %74,1 olarak bulundu. (Şekil 13) <%25 azalış olan grupta ortalama sağkalım süresi 29 (%95 GA: 18,2-39,8) ay, sırasıyla %25-<%50 azalış olanlarda 61 (%95 GA: 43,6-79,3) ay, %50-<%75 azalış olanlarda 66 (%95 GA: 45,3-86,7) ay, >%75 azalış olanlarda 76 (%95 GA: 62,6-90,1) ay olarak bulundu. Hastaların Ig değişim yüzdesi grupları arasında ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, p=0,001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın <%25azalış olanlardan kaynaklandığı görüldü. Tedavi öncesine göre Ig değerleri %25 azalış olan hastaların ortalama sağkalım süreleri diğer değişim yüzdesi gruplarından anlamlı olarak düşüktü.

İmmünglobülin değişim yüzdesi grupları arasında hastalıksız sağkalım hızlarına bakılacak olursa; <%25 azalış olan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızı %4,8, sırasıyla %25-<%50 azalanlarda olanlarda %15,8, %50-<%75 azalanlarda %34,6 ve >%75 azalanlarda %38,5'ti (Şekil 14). Tedavi öncesine göre Ig miktarında <%25 azalış olanların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 10 (%95 GA: 5,2-14,8) ay, sırasıyla %25-<%50 azalanlarda 16 (%95 GA: 8,1-23,9) ay, %50-<%75 azalanlarda 39 (%95 GA: 24,1-53,9) ay, >%75 azalanlarda 55 (%95 GA: 14,9-95,1) aydı. Hastaların immünglobülin değişim yüzdesi grupları arasında ortalama hastalıksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, p<0,001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın <%25 azalış olanlardan kaynaklandığı görüldü. Tedavi öncesine göre Ig değerleri <%25 azalış olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süreleri diğer değişim yüzdesi gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü.



Şekil 15. Birinci basamak tedavi yanıtına göre sağkalım hızının dağılımı



Şekil 16. Birinci basamak tedavi yanıtına göre hastalıksız sağkalım hızının dağılımı

Araştırma kapsamında incelenen 129 hastanın 50'sinin (%38,8) birinci basamak tedavi değerlendirme sonucu KY, SH ve PH iken geriye kalan 79'unun (%61,2) ÇİKY ve TY olarak sonuçlandı. Birinci basamak tedavi değerlendirme sonucuna göre sağkalım hızına bakılacak olursa; tedavi değerlendirme sonucu ÇİKY 'dan kötü olan hastalarının 5 yıllık sağkalım hızı %27,4, en az ÇİKY olan hastaların %75,8'di. (Şekil 15) Tedavi değerlendirme sonucu ÇİKY'dan kötü olan hastaların ortalama sağkalım süresi 34,0 (%95 GA: 15,5-52,5) ay iken en az ÇİKY alınan hastaların 95 (%95 GA: 38,6-151,4) aydı. Hastaların birinci basamak tedaviye yanıtları arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, p=0,002). Birinci basamak tedavi değerlendirme sonucu en az ÇİKY olan hastaların ortalama sağkalım süresi ÇİKY 'dan kötü olan hastalardan anlamlı olarak uzundu.

Hastaların birinci basamak tedavi değerlendirme sonucuna göre hastalıksız sağkalım hızına bakılacak olursa; tedavi değerlendirme sonucu ÇİKY 'dan kötü olan hastalarının 5 yıllık hastalıksız sağkalım hızı %7,9, en az ÇİKY alınan hastaların %38,0'dı (Şekil 16). Tedavi değerlendirme sonucu ÇİKY 'dan kötü olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 12,0 (%95 GA: 9,6-14,4) ay iken en az ÇİKY alınan hastaların 45,0 (%95 GA: 29,4-60,6) aydı. Hastaların birinci basamak tedaviye yanıtları arasında hastalıksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log-Rank, p<0,001). Birinci basamak tedavi değerlendirme sonucu en az ÇİKY alınan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi ÇİKY 'dan kötü olan hastalardan anlamlı olarak uzundu.

4.TARTIŞMA

MM kemik iliğinde plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerin serum ve/veya idrarda tespit edilmesiyle karakterize organ hasarı ile seyreden bir hastalıktır.

MM ileri yaş hastalığıdır, insidansı yaşla birlikte artar erkeklerde kadınlara göre biraz daha sıktır. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 63 (44-86) olarak bulundu. Hastaların %58,2'si erkekti, E/K oranı 1,39 olarak bulundu. Hastaların %58,8 65 yaşın altındaydı. Shan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 66, E/K oranı 1,43 olarak tespit edildi. (Shah, Bladé ve ark 2011) Greipp ve arkadaşlarının 10750 hastada yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 60, E/K oranı 1,32 olarak bulunmuştur. (Greipp, San MIguel ve ark 2005) Bulgularımız literatürle benzerdir.

MM'da bazal labartuvar parametreleri tanıda ve tümör yükünü belirlemede, komplikasyonların bir göstergesi olarak kullanılabilirler. Prognotik değer taşıyan bazı labaratuvar parametreleri evreleme sistemlerinde kullanılmaktadır. Başlıca labaratuvar parametrelerin ortalama değerlerine bakıldığında; hemoglobin 9,5 (5,6-14,6) g/dL, kalsiyum 9,5 (7-16) mg/dL, kreatinin 1,1 (0,3-9,47) µl, LDH 179 (54-771) ıu/l, CRP 6,19 (0,8-241) mg/l, ESH 108 (22-147) mm/h, B2MG 4560 (1291-28409) mg/l, total protein 9,4 (4,9-15,2) g/dL, albümin 3,5 (1,8-5,1) g/dL olarak tespit edildi. Litaretürde Kyle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama değerlere bakıldığında hemoglobin 10,9 g/dL, kreatinin 1,2 µl, kalsiyum 9,6 mg/dL, B2MG 3900 mg/l, CRP 0,4 mg/l olarak tespit edilmişti. (Kyle, Gertz ve ark 2003) Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama değerler hemoglobin 10,5 g/dL, kreatinin 1,1 µl, B2MG 3800 mg/dL, albümin 3,6 g/dL olarak tespit edilmiştir. (Greipp, San MIguel ve ark 2005) Çalışmamızdaki sonuçlar litaretür ile uyumludur.

Bizim çalışmamızdaki 153 MM hastasının M protein tiplerine göre dağılımına baktığımızda; IgG kappa %38,6, IgG lambda %22, IgA kappa %13.7, IgA lambda %9,2, kappa hafif zincir %9,2, lambda hafif zincir %6,5 oranlarında görüldü. Çalışmamızdaki 129 hastanın %72,9'u IgG tipindeydi 5 yıllık ortalama OS (overall survival) 54 (45-63) ay, PFS (progression free survival) 23 (14,8-31,2) aydı, %27,1'i IgA tipindeydi 5 yıllık ortalama OS 95 (30,4-159,6) ay, PFS 38 (16,2-59,8) aydı, hafif

zincir tipi bu değerlendirmeye alınmadı. Kyle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgG kappa %34, IgG lampda %18, IgA kappa %13, IgA lampda % 8, Kappa hafif zincir %9, Lambda hafif zincir %7, IgD %2, biklonal %2, negatif %7 IgM %0.5 oranında saptanmıştır. (Kyle, Gertz ve ark 2003) Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise IgG %60 oranında ve median OS 49 ay, IgA %24 oranında ve median OS 40 ay, hafif zincir %11 oranında ve median OS 35 ay, IgD %3 ve %2 biklonal oranında görülmüştür. (Greipp, San MIguel ve ark 2005) Çalışmamızda M proteini tiplerine göre MM sıklığı literatürle uyumluydu. Literatürden farklı olarak IgA tipinde OS ve PFS oranları daha iyiydi ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Greipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği plazma hücre oranı %50'nin üzerinde olan hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları belirtilmiştir. Kemik iliği plazma hücre oranı arttıkça, ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde kısalma olduğu görüldü. (Greipp, San MIguel ve ark 2005) Bizim çalışmamızda hastaların % 60,82'inde kemik iliği plazma hücresi %60'ın üstündeydi.

Kemik lezyonları tanı kriterleri arasında yer alan, sık görülen bulgular arasındadır. Kyle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anında hastaların %67'sinde litik lezyon mevcuttur. (Kyle, Gertz ve ark 2003) Diğer bir çalışmada hastaların tanı anında %80'inde litik lezyon mevcuttur. (Rajkumar ve Kumar 2016) Bizim çalışmamızda litik lezyon hastaların %92'sinde mevcuttu litareture göre biraz yüksek tespit edildi bunun nedeni bu oranın sadece tanı anındaki değil takiplerdede gelişen litik lezyonları içermesi olabilir. Kemik lezyonları PET, MR ve direkt grafi ile tespit edildi. Kemik lezyonu olan tüm hastalar bifosfanat tedavisi aldı. Hastaların %12'sinde RT gerektirecek kemik lezyonu mevcuttu bazı yayınlarda MM hastalarının %40'ının takiplerinin bir döneminde radyoterapi gerekebileceğinden bahsedilmiştir. (Featherstone, Delaney ve ark 2005)

ISS evreleme sistemi prognostik özellik taşıyan ve sık kullanılan evreleme sistemidir. Evre yükseldikçe sağkalım süreleri azalmaktadır. ISS evreleme sisteminin tanımlveığı Greipp ve arkadaşlarının 10,750 hastada yaptığı çalışmada ISS evre I % 28,9 median OS 62 ay, ISS evre II % 37,5 median OS 44 ay, ISS evre III % 33,6 median OS 29 ay olarak tespit edilmiştir. (Greipp, San MIguel ve ark 2005) Diğer bir çalışmada ISS evre I % 28 median OS 7,3 yıl, ISS evre II % 40 median OS 6,1 yıl, ISS

evre III % 32 median OS 3,3 yıl olarak tespit edilmiştir. (Binder, Rajkumar ve ark 2015) Bizim çalışmamızda ISS evre I %22,9 median OS 64 ay, evre II %37,3 median OS 23 ay, evre III %39,9 median OS 13 ay olarak görüldü. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak ISS evre III, evre II den daha yüksek oranlarda görüldü. Literatürle uyumlu olarak evre yükseldikçe sağkalım sürelerinde azalma görüldü ama gruplar arasında sağkalım süreleri açısından daha büyük farklar mevcuttu.

Yeni tanı MM'da seçili hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ardından OKHN standart tedavi haline gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaşam süresini ortalama 12 ay uzattığı görülmüştür ve OKHN bağlı mortalite %1-2 olarak bulunmuştur. (Rajkumar ve Kumar 2016) Kyle ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada OKHN %15 hastada yapılmıştır. (Kyle, Gertz ve ark 2003) Romero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %25,9'unda OKHN yapılmıştır. Tanıdan OKHN yapılana kadar geçen median süre 10,5 aydır. Bu hastaların %17,7'sinde ikinci OKHN yapılmıştır ve seçilmiş hastalarda ikinci naklin gerçekleştirilmesinin OS katkısı olduğu gösterilmiştir. (Romero, Puerta ve ark 2015) Rajkumar ve arkadaşları Mayo Klinik'te MM hastalarının %50 den fazlasına OKHN yapıldığını belirtmiştir. (Rajkumar ve Kumar 2016) Başka bir çalışmada tanıdan OKHN'ne kadar geçen median süre 11 ay, OKHN'den sonra nüks gelişene kadar geçen median süre 30 ay ve OKHN yapılan hastalarda genel sağkalımı ortalama 77 ay olarak tespit edilmiştir. (Gonsalves, Gertz ve ark 2015) Bizim çalışmamızda 153 hastanın % 38,6'sında OKHN yapıldı tanıdan nakil yapılana kadar geçen süre ortalama 8 (5-73) aydı. OKHN yapılan hastalarda ortalama 25 (9-95) ay sonra nüks gelişti. OKHN yapılan 59 hastanın 3'ünde %5'inde ikinci OKHN yapıldı. Tanıdan ikinci OKHN yapılan zamana kadar geçen ortalama süre 32 aydı. OKHN hastalarada ortalama OS 91,1(75,8-100,8) ay, PFS 38 (18,6-57,4) ay, OKNH yapılmayan hastalarda OS 40 (24,4-55,6) ay, PFS 21 (11,9-30,1) aydı. Bizim çalışmamızda OKHN yapılanlarda 50,1 ay sağkalım avantajı sağlandığı görülmüştür. PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. OKHN'nin sağkalım üzerine olumlu etkileri son yıllarda OKHN oranlarında artış olmasının en önemli nedenidir. OKHN yapılanların sayisi literatüre yakındır ama ikinci nakil yapılan hastaların oranı literatüre göre azdır, OKHN yapılan hastalardaki sağkalım süresi literatüre göre daha uzundur, diğer bulgularımız literatür ile uyumludur.

Yeni gelişen tedavilerle kemoterapiye verilen tepki kalitesi hastalık seyrinde daha iyi sonuçların alınması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak erken yanıtların benzer öngörüde olup olmadığı tartışmalıdır. MM hastalarında başlangıç tedavisi sırasında hızlı ve erken M protein cevabı uzun vadeli sonuçların bir göstergesi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir ama tüm çalışmalarda olumlu sonuçlar alınamamıştır. Bu konuda daha önce yapılan bazı çalışmalara bakacak olursak; Shimizu ve arkadaşlarının yaptığı 2 retrospektif çalışmada, tedavi sonrası en düşük M protein seviyeleri pronoz ve survey ile ilişkili bulunmuş ama M protein yüzde düşüşlerinin prognostik öneme sahip olduğu gösterilememiştir. (Shimizu, Kamiya ve ark 1999)(Shimizu, Nagura ve ark 2001) Blade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece tedaviye cevabın sağkalımı etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Hızlı ve güçlü düşüşünün sağ kalım avantajı sağladığı gösterilememiştir. (Bladé, López-Guillermo ve ark 1994) Buna karşın Powles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemoterapi ile M proteinde %50'den fazla düşüşün yaşam avantajı sağladığı gösterilmiştir. (Powles, Sirohi ve ark 2000) Aynı şekilde Belch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erken M protein cevabının yavaş yanıt alınan hastalara göre sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. (Belch, Shelley ve ark 1988) Son yıllarda erken M protein düşüşünün öngörü değerinin yüksek olabileceği sonucuna varan çalışma sayısı daha fazladır. Bu da erken cevapların tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde rol alabileceğinin bir işaretidir.

M protein düşüşünün sadece yeni tanı hastalarda değil erken evre, relaps/refrakter tüm MM hastalarında prognostik değer taşıyabileceği düşünülmüş ve bu konudada çalışmalar yapılmıştır. Rajkumar ve arkadaşları erken evre MM tedavisinde yanıtı değerlendirirken M protein düşüş oranlarını kullanmış ve tüm yanıt gruplarında M proteindeki düşüşe kemik iliği plazma hücre oranlarında düşüşünde eşlik ettiğini belirtmişlerdir. (Rajkumar, Gertz ve ark 2003) Kneller ve arkadaşları relaps/refrakter MM hastalarında M proteinde erken düşüşe göre yanıt oranlarını belirlemiş ve >%25 düşüş olanların ilk ay alınan yanıt oranlarını 3-8 ay koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada M protein düşüşünün en erken 2-3 hafta sonra olduğu tüm yanıt oranları göz önüne alındığında en belirgin düşüşün 1 ay sonra olduğu görülmüştür. (Kneller, Raanani ve ark 2000)

Bizim çalışmamızda IgG ve IgA tipinde olan 129 hasta için erken Ig düşüşünü değerlendirmek için Ig seviyeleri ilk kürden 3-4 hafta sonra bakıldı. Hastalarımızın %72,9'u IgG tipindeydi ve median sağkalımı 54 aydı, %27,1'i IgA tipindeydi ve median sağkalımı 95 aydı. Tanı anındaki Ig ortalaması IgG için 52,9 g/dL, IgA için 37 g/dL olarak bulundu. Birinci kür kemoterapiden sonra bakılan Ig ortalaması IgG için 20,8 g/dL, IgA için 7,44 g/dL olarak bulundu. Tanı anındaki Ig değeriyle bir kür kemoterapi sonrası değerin farkı yanı Ig değişim miktarı IgG'de 26,4 g/dL %56,04, IgA'da 22,26 g/dL %63,24 olarak tespit edilmiştir. Literatürde benzer çok fazla çalışma yoktur benzer çalışmalar immunoglobülin ile değil M protein ile yapılmıştır. Schaar ve arkadaşlarının yaptığı HOVON-16 ççalışmasında, hastaların %75 IgG tipinde ve median sağkalım süresi 33 ay, %25 IgA tipinde ve median sağkalım süresi 22 ay olarak tespit edilmiştir. İlk kür MP tedavisi sonrasında ortalama M protein düşüşleri IgG'de %21, IgA'da %27 olduğu bulunmuştur. İkinci kür sonunda ek %15 ve %16 düşüş olduğu ve tüm hastalar için 4 siklus sonunda M protein <%5 düştüğü görülmüştür. IgG'deki düşüş oranları IgA'ya göre az olmasına rağmen 2 grupta da benzer yaşam analizleri tespit edilmiştir. IgA'daki düşüşün IgG'ye göre daha iyi olmasını IgA'nın yarılanma ömrünün IgG'den daha kısa olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak IgA daki düşüşler daha iyi olsada bu durumun IgA'ya sağkalım avantajı sağlamadığı tespit edilmiştir. (Schaar, Kluin-Nelemans ve ark 2004) Bizim çalışmamızda da IgA' da fark yüzdesi daha iyi olsada bu durum istatistiksel olarak sağkalım avantajı sağlamamıştır.

Çalışmamızda alınan tedavilere göre hastalarımıza bakacak olursak % 74,4'ü VCD, %14'ü VD ve %11,6'sı diğer (VAD, MP, TD'den biri) tedavileri almıştır. Ülkemizde SGK geri ödeme koşulları nedeniyle 65 yaş altındaki hastalarda en az 2 kür VAD tedavisi zorunlu olarak kullanılmaktadır. Yani 65 yaşın altındaki hastalar ilk iki kürlerinde VAD tedavisi almış sonra diğer tedavilere geçilmiştir.

VCD alan kolda 1 kür kemoterapi ile IgG değişimi 32 g/dL (% 60.2) sırasıyla VD'de 21,3 g/dL (%48.86), diğer tedavilerde 10 g/dL (%24,4) olarak bulundu. IgA da ise değişim VCD 'de 28,7 g/dL (%63,4), VD'de 45,36 g/dL (%73,48), diğer tedavilerde 9,43 g/dL (%44) olarak bulundu. IgG tipinde VCD kolunda sayısal olarak VD ye

üstünlük IgA tipindede sayısal olarak VD kolunda VCD ye üstünlük mevcuttu ama bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. VCD ve VD alanlarda düşüş her iki tip içinde anlamlı olarak diğer tedavileri alanlardan yüksekti. Bortezomibin, kombinasyon rejimlerinin tek ajan olarak kullanıldığı rejimlere göre etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bortezomib kombinasyonlu rejimlerde M proteinde düşüş daha belirgin ve progresyon gelişim hızı daha uzun bulunmuştur. (Shah, Bladé ve ark 2011) Yine başka bir çalışmada bortezomibin kombinasyonlu rejimlerinde M protein düşüşü %36,7 tek ajan olarak kullanıldığında %15,4 olarak bulunmuştur. (Jagannath, Richardson ve ark 2006) Bizim çalışmamızda benzer sonuçlara ulaşılamamasının nedeni hasta sayısının azlığı ve ülkemizde SGK geri ödeme koşullarından dolayı bortezomibin 65 yaş altı hastalarda ilk seçenek olarak kullanılamaması bu hastaların ilk 2 kürlerinde VAD almış olmaları olabilir.

Çalışmamızda tedaviye yanıt değerlendirilmesine bakıldığında; TY %20,2, ÇİKY %41, KY %16,3, SH %7,8, PH % 14,7 oranlarında görülmüştür. Mayo klinikte 1304 hasta ile yapılan çalışmada 4 aylık değerlendirme sonrasında en az ÇİKY ve üstündeki yanıt oranlarının azalmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 4 kür kemoterapi sonrası %23 hastada en az ÇİKY görülmüş ve median OS 7.8 yıl, ÇİKY'dan daha kötü yanıtlar alınan grupta ise median OS 5,2 yıl olarak bulunmuştur. (Binder, Rajkumar ve ark 2015) 68 hastada yapılan başka bir çalışmada başlangıç tedavisi veya transplant öncesi yüksek doz tedavi sonrası TY gelişen hastalarda daha uzun yaşam süresi görülmüştür. TY alınan hastalarda OS 8,3 yıl kısmı yanıt alınanlarda ise 5 yıl olarak tespit edilmiştir. (Alexanian, Weber ve ark 2001) Bizim çalışmamızda en az ÇİKY alınan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 45 (29,4-60,6) ay iken daha kötü yanıtlar alınan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 12 (9,6-14,4) ay olarak bulunmuştur. En az ÇİKY alınan hastalarda ortalama sağkalım süresi 95 (38,6-151,4) ay iken daha kötü yanıt alınan hastalarda 34 (15,5-52,5) ay bulunmuştur. Bu veriler ışığında benzer çalışmalarla uyumlu olarak tedaviye cevapta en az ÇİKY alınan hastalarda progresyonsuz zaman ve genel sağkalım açısından avanataj sağlanmıştır.

Alınan tedavi seçeneklerine göre yanıt oranlarına bakıldığında VCD kolunda 96 hastanın %66,6'sında, VD kolunda 18 hastanın % 61,1'inde, diğer tedavileri alanlarda ise % 26,7'sinde en az ÇİKY alınmıştır. VCD ve VD alan hastalarda yanıt oranları daha iyidir. VCD alan hastalarda oran olarak biraz daha yüksek bulunsada bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Protezom inhibitörü ve immunmodületör ilaçla yapılan bir çalışmada TY %8, ÇİKY %14, KY %27, SH %48, PH %3 oranlarında görülmüştür. Protezom inhibitörleri ile tedavi kolunda en az ÇİKY alınanlar %29 ve ortalama sağkalım 8,1 yıl olarak bulunmuştur. (Binder, Rajkumar ve ark 2015) Çalışmamızda en az ÇİKY oranları daha iyi olsada karşılaştırma yapmak zordur yapılan çalışmalarda çok farklı tedavi rejimleri kullanılmıştır.

Hastalar Ig değişim yüzdelerine göre <%25 veya herhangi bir artış, %25-<%50, %50-<%75 ve >75 olarak 4 gruba ayrıldı. <%25 olan grup hastaların %19,4'ünde, %25-<%50 olan grup hastaların %18,6'sında, %50-<%75 olan grup hastaların %36,4'ünde ve >75 azalış olan grup hastaların %25,6'sında görülmüştür.

VCD alanların % 67,7 sinde %50 den fazla azalma olmuştur bu oran VD alanlarda %61,1, diğer tedavileri alanlarda %26,7 olarak bulunmuştur. VD ve VCD alanlarda yanıt oranları diğer tedavilere göre daha iyidir. VCD alanlarda yanıt oranlarında sayısal olarak üstünlük olsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ig değişim yüzdelerine göre yanıt oranlarına bakılacak olursa en az ÇİKY görülme oranları >%75 azalan gruptaki 33 hastanın 31 inde yani hastaların %94'ünde, %50-<%75 azalan gruptaki 47 hastanın 40'ında yanı %85,1'inde, %25-<%50 azalan gruptaki 24 hastadan 5'inde yani %20,8'inde , <%25 azalan gruptaki 25 hastadan 3'ünde yani %12'sinde görülmektedir. Ig'de ilk kür kemoterapi ile tedavi gruplarından bağımsız olarak yapılan değerlendirmede %50'den fazla düşen hastaların % 90'ında ÇİKY görülmüştür. Alexanian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TY alınan hastaların M protein düşüşünün daha iyi olduğu görülmüştür. M protein yarılanma süresi <0,5 ay olan hastaların % 61'inde TY görülmüştür. (Alexanian, Weber ve ark 2001) Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2 kür kemoterapi sonunda >%75 üstünde M protein düşüşü olan grupta %90'nın üstünde TY ve KY oranları görülmüştür <%25 düşen grupta ise TY ve KY oranları <%5 olarak bulunmuştur. (Shah, Bladé ve ark 2011)

Çalışmamızda tedavi öncesine göre ortalama hastalıksız sağkalım süresi <%25 azalış olanların 10 (5,2-14,8) ay, %25-<%50 azalış olanların 16 (8,1-23,9) ay, %50-<%75 azalış olanların 39 (24,1-53,9) ay, >%75 azlalış olanların 55 (14,9-95,1) aydı. Tedavi öncesine göre değişim grupları arasında 5 yıllık median sağkalım süresi; <%25 azalış oranlarda 29 (18,2-39,8) ay, %25-<%50 azalış olanlarda 61 (43,6-79,3) ay, %50-<%75 azalış olanlarda 66 (45,3-86,7) ay, >%75 azalış olanlarda 76 (62,6-90,1) aydı. Çalışmamızda 129 hasta değerlendirildiğinde genel sağkalım 54 ay progresyon zamanı 23 ay olarak bulunmuştur. İlk kür tedavi ile birlikte Ig düşüşleri ne kadar yüksek oranlarda olursa PFS ve OS'da o kadar iyi sonuçlar alındı. Düşüş grupları arasında PFS'da OS'ye göre daha belirgin farklar görülmüştür. Genel sağkalım üzerine daha sonraki tedavilerin etkileri bunun nedeni olabilir. Genel sağkalım hakkında sadece birinci basamak tedavinin sonuçlarına göre yorum yapabilmek biraz daha zordur.

Shah ve arkadaşlarının 205 hastanın bortezomib ve 199 hastanın bortazomib+pegile lipozamal doksorubisin aldığı relaps/refrakter MM hastalarında yaptığı çalışmada erken M protein yanıtını değerlendirildi. Bu çalışmada hastalar 2 ve 4 kür kemoterapi sonunda M protein düşüşüne göre 4 gruba ayrılmıştır: 1)< %25 2)%25-50 3)%50-75 4)>%75. M proteinde daha büyük düşüşler görülen hastalarda progresyon gelişmesi daha az riskle ilişkili bulunmuştur. 2 siklus sonunda %50-75 yanıt alınan hastalarda riskte %60 azalma >%75 azalanlarda riskte %75 azalma görülmüştür. 4 siklus sonunda %75 azalma olanlarda riskte %60 azalma görülmüştür. 2 kür kemoterapi sonrasında <%25 azalanlara göre, >%50 azalanlarda daha yavaş progresyon geliştiği görülmüştür. >%75 olan hastalar ile <%25 olan hastalar arasında progresyon gelişim zamanı açısından 2 kat risk farkı bulunmuştur. Bu çalışmada relaps/refrakter hastalarda erken M protein yanıtının uzun dönem sonuçlar için iyi bir prognostik faktör olduğu ihtimali desteklenmiştir. Tedavi stratejilerinin M protein cevabına göre belirlenebileceğinden bahsedilmiştir. 2 kür kemoterapi sonrası en az %50 cevap veya 4 kür sonrası en az %75 cevap alınan hastalarda mevcut tedaviye devam, <%25 azalmalarda yeni tedavi seçenekleri gözden geçirilebilir şeklinde önerilerde bulunulmuştur.(Shah, Bladé ve ark 2011)

Schaar ve arkadaşlarının yaptığı HOVON-16 faz 3 çalışmasında, 262 yeni tanı MM hastasında ilk kür MP tedavisi sonrası M protenindeki düşüş oranlarının sağkalım

ile ilişkisini araştırmıştır. İlk kür MP tedavisi sonrasında en az %30 M proteinde azalma olmasının sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür, düşüş oranları >%40 ise daha iyi sonuçlar tespit edilmiştir. M protein düzeyinde >%50 azalma hastaların sadece %14'ünde görülmüş ve bu grupta OS 50 ay olarak hesaplanmış. M proteinde minimal azalma olan grupta ise OS 29 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada erken yanıtın geç veyavaş yanıta göre iyi etkileri olduğu görülmüştür. İlk kür kemoterapi ile >% 40 M proteinde azalma olması uzun bir yaşam için öngörü değerinin son derece yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. (Schaar, Kluin-Nelemans ve ark 2004)

Ross ve arkadaşlarının 62 VAD tedavisi alan hastada yaptığı çalışmada bir kür kemoterapi sonrası M proteinde %50'den fazla düşüş olan hastalar yani tüm hastaların %40'ında, %50'den az düşen hastalara oranla progresyonsuz geçen zaman açısından daha iyi sonuçlar alınmıştır. M proteinde en büyük azalmanın ilk kür kemoterapi sonrası olduğu görülse de OS ile M protein düşüşleri arasında ilişki tespit edilememiştir. Bunun nedeninin OS üzerine kurtarma tedavilerinin etkilerinin de fazla olması görülmektedir. İndüksiyon tedavisinde erken M protein cevaplarının hastalığa bağlı semptomların rahatlamasında ve uzun dönem etkilerinin iyileşmesinde rol aldığı düşünülmektedir. (Ross, To ve ark 2004)

Biz çalışmamızda ilk kür kemoterapi ile Ig düşüşünün fazla olmasının yanıt oranları, progresyonsuz geçen zaman ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. Erken Ig yanıtları altta yatan kemosensitif hastalığı belirleyebilir ve riski öngörebilmek için bir belirteç olarak kullanılabilir. İlk kür sonrası Ig düşüşünün prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi hastalık seyri hakkında en erken zamanda fikir sahibi olabilmemizi sağlayabilir. Bu durumda tedavi seçenekleri en iyi şekilde değerlendirilebilir ve hastaya en uygun tedavinin sunulmasına katkı sağlayabilir. Düşüş oranlarının az olduğu hastalarda tedavilerde erken değişikliğe gitmemiz hastalığın progresyonunu geciktirebilir ve genel sağkalımı olumlu etkileyebilir. Erken paraprotein yanıtı diğer riks belirteçleri gibi tedavi stratejilerinde kullanılabilir cevaplara göre tedavi bireyselleştirilebilir. Erken paraprotein yanıtlarının öngörü değerinin yüksek olduğunu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur diğer risk faktörleride dikkate alınarak daha geniş çaplı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

Akiyama, M., ve ark (2002). "Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple miyeloma cell line." Cancer Research **62**(13): 3876-3882.

Alexanian, R., ve ark (1990). "VAD-based regimens as primary treatment for multiple miyeloma." American journal of hematology **33**(2): 86-89.

Alexanian, R., ve ark (2001). "Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple miyeloma." Bone marrow transplantation **27**(10)

Alexanian, R., ve ark (1984). "Amyloidosis in multiple miyeloma or without apparent cause." Archives of internal medicine **144**(11): 2158.

Augustson, B. M., ve ark (2005). "Early mortality after diagnosis of multiple miyeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 ve 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party." Journal of clinical oncology **23**(36): 9219-9226.

Avet-Loiseau, H. (2007). "Role of genetics in prognostication in miyeloma." Best Practice & Research Clinical Haematology **20**(4): 625-635.

Bailey, S. R., ve ark (2014). "Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis." Frontiers in immunology **5**.

Baz, R. C., ve ark (2014). "Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin, low-dose dexamethasone, ve lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple miyeloma." American journal of hematology **89**(1): 62-67.

Belch, A., ve ark (1988). "A rveomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan ve prednisone in responding multiple miyeloma patients." British journal of cancer **57**(1): 94.

Benboubker, L., ve ark (2014). "Lenalidomide ve dexamethasone in transplant-inelIgible patients with miyeloma." New Englve Journal of Medicine **371**(10): 906-917.

Bianchi, G. ve N. C. Munshi (2015). "Pathogenesis beyond the cancer clone (s) in multiple miyeloma." Blood **125**(20): 3049-3058.

Binder, M., ve ark (2015). "Predictors of early response to initial therapy in patients with newly diagnosed symptomatic multiple miyeloma." American journal of hematology **90**(10): 888-891.

Bladé, J., ve ark (1994). "Impact of response to treatment on survival in multiple miyeloma: results in a series of 243 patients." British journal of haematology **88**(1): 117-121.

Bolli, N., ve ark (2014). "Heterogeneity of genomic evolution ve mutational profiles in multiple miyeloma." Nature communications **5**.

Bringhen, S., ve ark (2006). "InvestIgAtional treatments for multiple miyeloma." Expert opinion on investIgAtional drugs **15**(12): 1565-1582.

Burns, C. J., ve ark (2012). Multiple miyeloma treatment, Google Patents.

Buxbaum, J. (1992). "Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. Amyloidosis, lIght chain deposition disease, ve lIght ve heavy chain deposition disease." Hematology/oncology clinics of North America **6**(2): 323-346.

Caers, J., ve ark (2007). "NeIghboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple miyeloma cells." Leukemia **21**(7): 1580-1584.

Camussi, G., ve ark (2013). "Tumor-derived microvesicles ve the cancer microenvironment." Current molecular medicine **13**(1): 58-67.

Cavo, M., ve ark (2007). "Prospective, rveomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple miyeloma: Bologna 96 clinical study." Journal of clinical oncology **25**(17): 2434-2441.

Child, J. A., ve ark (2003). "HIgh-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple miyeloma." New Englve Journal of Medicine **348**(19): 1875-1883.

Colwell, N. S., ve ark (1997). "Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple miyeloma ve a severe bleeding disorder." British journal of haematology **97**(1): 219-226.

Denier, C., ve ark (2006). "Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple miyeloma." Neurology **66**(6): 917-918.

Dimopoulos, M. A., ve ark (1991). "HIgh serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance ve short survival in multiple miyeloma." Annals of internal medicine **115**(12): 931-935.

Dimopoulos, M. A., ve ark (2012). "A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple miyeloma treated with lenalidomide." Blood **119**(12): 2764-2767.

Dispenzieri, A., ve ark (2013). "Smoldering multiple miyeloma requiring treatment: time for a new definition?" Blood: blood-2013-2008-520890.

Dong, C. (2008). "TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity ve genetic programming." Nature Reviews Immunology **8**(5): 337-348.

Durie, B. (2005). "Concise review of the disease ve treatment options. Multiple miyeloma." International Miyeloma Foundation, California: 1-39.

Durie, B. (2015). "25 Bortezomib, Lenalidomide ve Dexamethasone Vs. Lenalidomide ve Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Miyeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Rveomized Phase III Trial SWOG S0777 Clinically Relevant Abstract."

Durie, B., ve ark (2007). "International uniform response criteria for multiple miyeloma." Leukemia **21**(5): 1134-1134.

Durie, B., ve ark (2006). "International uniform response criteria for multiple miyeloma." Leukemia **20**(9): 1467-1473.

Favaloro, J., ve ark (2014). "Miyeloma skews regulatory T ve pro-inflammatory T helper 17 cell balance in favor of a suppressive state." Leukemia & lymphoma **55**(5): 1090-1098.

Featherstone, C., ve ark (2005). "Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence." Cancer **103**(2): 393-401.

Fonseca, R., ve ark (2003). "The recurrent IgH translocations are hIghly associated with nonhyperdiploid variant multiple miyeloma." Blood **102**(7): 2562-2567.

Frassanito, M., ve ark (2014). "Bone marrow fibroblasts parallel multiple miyeloma progression in patients ve mice: in vitro ve in vivo studies." Leukemia **28**(4): 904-916.

Gabrilovich, D. I. ve S. Nagaraj (2009). "Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system." Nature Reviews Immunology **9**(3): 162-174.

Garcıa-Sanz, R., ve ark (1999). "Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, ve cytogenetic characteristics." Blood **93**(3): 1032-1037.

Gay, F., ve ark (2010). "Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple miyeloma: a comparative analysis of 411 patients." Blood **115**(7): 1343-1350.

Giuliani, N. ve V. Rizzoli (2007). "Miyeloma cells ve bone marrow osteoblast interactions: role in the development of osteolytic lesions in multiple miyeloma." Leukemia & lymphoma **48**(12): 2323-2329.

Greipp, P. R., ve ark (1993). "Plasma cell labeling index ve beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase ve C-reactive protein in multiple miyeloma [see comments]." Blood **81**(12): 3382-3387.

Greipp, P. R., ve ark (2005). "International staging system for multiple miyeloma." Journal of clinical oncology **23**(15): 3412-3420.

Gonsalves, W. I., ve ark (2015). "Predictors of Survival in Multiple Miyeloma Patients after Relapse from a Delayed Autologous Stem Cell Transplant." Biology of Blood ve Marrow Transplant **21**(2): S137.

Haematology, B. C. f. S. i. (2001). "Diagnosis ve management of multiple miyeloma. UK Miyeloma Forum." Br J Haematol **115**: 522-540.

Harousseau, J.-L., ve ark (2010). "Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple miyeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial." Journal of clinical oncology **28**(30): 4621-4629.

Hauser, A., ve ark (2003). "Long-Lived Plasma Cells in Immunity ve Inflammation." Annals of the New York Academy of Sciences **987**(1): 266-269.

Hideshima, T., ve ark (2004). "Advances in biology of multiple miyeloma: clinical applications." Blood **104**(3): 607-618.

Hideshima, T., ve ark (2007). "Understveing multiple miyeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets." Nature Reviews Cancer **7**(8): 585-598.

Hoffman, R., ve ark (2013). Hematology: basic principles ve practice, Elsevier Health Sciences.

Hope, C., ve ark (2014). "TPL2 kinase regulates the inflammatory milieu of the miyeloma niche." Blood **123**(21): 3305-3315.

Jagannath, S., ve ark (2006). "Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed ve/or refractory multiple miyeloma with less than optimal response to bortezomib alone." haematologica **91**(7): 929-934

Karadag, A., ve ark (2000). "Human miyeloma cells promote the production of interleukin 6 by primary human osteoblasts." British journal of haematology **108**(2): 383-390.

Kastritis, E., ve ark (2014). "Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple miyeloma." Leukemia **28**(10): 2075-2079.

Katzmann, J., ve ark (2013). "Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/lIght chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS." Leukemia **27**(1): 208-212.

Kawano, Y., ve ark (2015). "Targeting the bone marrow microenvironment in multiple miyeloma." Immunological reviews **263**(1): 160-172.

Kneller, A., ve ark (2000). "Therapy with thalidomide in refractory multiple miyeloma patients-the revival of an old drug." British journal of haematology **108**(2): 391-393

Kumar, A., ve ark (2003). "Management of multiple miyeloma: a systematic review ve critical appraisal of published studies." The Lancet Oncology **4**(5): 293-304.

Kumar, S., ve ark (2012). "Rveomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, ve lenalidomide in previously untreated multiple miyeloma." Blood **119**(19): 4375-4382.

Kumar, S., ve ark (2004). "Prognostic value of bone marrow angiogenesis in patients with multiple miyeloma undergoing hIgh-dose therapy." Bone marrow transplantation **34**(3): 235-239.

Kumar, S., ve ark (2003). Response rate, durability of response, ve survival after thalidomide therapy for relapsed multiple miyeloma. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier.

Kumar, S. ve S. J. Russell (2014). Treatment of Newly Diagnosed Multiple Miyeloma. Multiple Miyeloma, Springer**:** 81-94.

Kumar, S., ve ark (2004). "Bone marrow angiogenic ability ve expression of angiogenic cytokines in miyeloma: evidence favoring loss of marrow angiogenesis inhibitory activity with disease progression." Blood **104**(4): 1159-1165.

Kumar, S. K., ve ark (2008). "Improved survival in multiple miyeloma ve the impact of novel therapies." Blood **111**(5): 2516-2520.

Kyle, R., ve ark (2010). "Monoclonal gammopathy of undetermined sIgnificance (MGUS) ve smoldering (asymptomatic) multiple miyeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression ve guidelines for monitoring ve management." Leukemia **24**(6): 1121-1127.

Kyle, R. ve S. Rajkumar (2009). "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification ve response assessment of multiple miyeloma." Leukemia **23**(1): 3-9.

Kyle, R. A., ve ark (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple miyeloma. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier.

Kyle, R. A., ve ark (2007). "Clinical course ve prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple miyeloma." New Englve Journal of Medicine **356**(25): 2582-2590.

Kyle, R. A., ve ark (2006). "Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined sIgnificance." New Englve Journal of Medicine **354**(13): 1362-1369.

Lacy, M. Q., ve ark (2006). Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple miyeloma. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier.

Lvegren, O., ve ark (2009). "Monoclonal gammopathy of undetermined sIgnificance (MGUS) consistently precedes multiple miyeloma: a prospective study." Blood **113**(22): 5412-5417.

Lvegren, O. ve S. V. Rajkumar (2011). Development of early treatment strategies for hIgh-risk miyeloma precursor disease in the future. Seminars in hematology, Elsevier.

Laubach, J. P., ve ark (2014). "A phase 1/2 trial of TH-302 ve dexamethasone without or with bortezomib (TBorD) in patients with relapsed/refractory multiple miyeloma." Blood **124**(21): 2142-2142.

Leung-Hagesteijn, C., ve ark (2015). "Xbp1s-Negative Tumor B Cells ve Pre-Plasmablasts Mediate Therapeutic Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Miyeloma." Cancer Cell **28**(4): 541-542.

Mailankody, S., ve ark (2010). "Molecular ve biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined sIgnificance to multiple miyeloma." Leukemia & lymphoma **51**(12): 2159-2170.

Mantovani, A., ve ark (2011). "Cancer-promoting tumor-associated macrophages: New vistas ve open questions." European journal of immunology **41**(9): 2522-2525.

Mehta, J., ve ark (2010). "How I treat elderly patients with miyeloma." Blood **116**(13): 2215-2223.

Mehta, J. ve S. Singhal (2003). Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Seminars in thrombosis ve hemostasis.

Merlini, G. ve G. Palladini (2012). "Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined sIgnificance." ASH Education Program Book **2012**(1): 595-603.

Mikhael, J. R., ve ark (2013). Management o newly diagnosed symptomatic multiple miyeloma: updated Mayo Stratification of Miyeloma ve Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier.

Mollee, P. (2009). "Current trends in the diagnosis, therapy ve monitoring of the monoclonal gammopathies." The Clinical Biochemist Reviews **30**(3): 93.

Moreau, P., ve ark (2011). "Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple miyeloma: a rveomised, phase 3, non-inferiority study." The Lancet Oncology **12**(5): 431-440.

Morgan, G. J., ve ark (2012). "The genetic architecture of multiple miyeloma." Nature Reviews Cancer **12**(5): 335-348.

Muz, B., ve ark (2014). "Hypoxia promotes stem cell-like phenotype in multiple miyeloma cells." Blood cancer journal **4**(12): e262.

Naumann-Winter, F., ve ark (2012). "First-line tveem hIgh-dose chemotherapy ve autologous stem cell transplantation versus single hIgh-dose chemotherapy ve autologous stem cell transplantation in multiple miyeloma, a systematic review of controlled studies." Cochrane Database Syst Rev **10**.

Nefedova, Y., ve ark (2004). "Involvement of Notch-1 sIgnaling in bone marrow stroma-mediated de novo drug resistance of miyeloma ve other malignant lymphoid cell lines." Blood **103**(9): 3503-3510.

Nucci, M. ve E. Anaissie (2009). "Infections in patients with multiple miyeloma in the era of hIgh-dose therapy ve novel agents." Clinical infectious diseases **49**(8): 1211-1225.

Oliva S, ve ark (2014). Revised-International Staging System (R-ISS): A new and simple prognostic Assessment for Multiple Myeloma. Haematologica, Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, ITALY.

Palumbo, A., ve ark (2006). "Oral melphalan ve prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan ve prednisone alone in elderly patients with multiple miyeloma: rveomised controlled trial." The Lancet **367**(9513): 825-831.

Palumbo, A., ve ark (2014). "Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple miyeloma: updated follow-up ve improved survival." Journal of clinical oncology **32**(7): 634-640.

Palumbo, A., ve ark (2008). "Oral melphalan, prednisone, ve thalidomide in elderly patients with multiple miyeloma: updated results of a rveomized controlled trial." Blood **112**(8): 3107-3114.

Palumbo, A., ve ark (2014). "Autologous transplantation ve maintenance therapy in multiple miyeloma." New Englve Journal of Medicine **371**(10): 895-905.

Palumbo, A., ve ark (2008). "Prevention of thalidomide-ve lenalidomide-associated thrombosis in miyeloma." Leukemia **22**(2): 414-423.

Palumbo, A., ve ark (2014). "International Miyeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, ve supportive care of patients with miyeloma not elIgible for stveard autologous stem-cell transplantation." Journal of clinical oncology **32**(6): 587-600.

Pratt, G., ve ark (2007). "Immunodeficiency ve immunotherapy in multiple miyeloma." British journal of haematology **138**(5): 563-579.

Powles, R., ve ark (2000). Early response to infusional chemotherapy is an independent prognostic factor in newly-diagnosed IgG ve IgA multiple miyeloma. Blood, AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.

Raje, N. ve G. D. Roodman (2011). "Advances in the biology ve treatment of bone disease in multiple miyeloma." Clinical Cancer Research **17**(6): 1278-1286.

Rajkumar, S., ve ark (2003). "Thalidomide as initial therapy for early-stage miyeloma." Leukemia **17**(4): 775-779.

Rajkumar, S. V. (2011). "Treatment of multiple miyeloma." Nature reviews Clinical oncology **8**(8): 479-491.

Rajkumar, S. V. (2012). "Multiple miyeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, ve management." American journal of hematology **87**(1): 78-88.

Rajkumar, S. V., et al (2006). "Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple miyeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group." Journal of clinical oncology **24**(3): 431-436.

Rajkumar, S. V., ve ark (2014). "International Miyeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple miyeloma." The Lancet Oncology **15**(12): e538-e548.

Rajkumar, S. V., ve ark (2010). "Lenalidomide plus hIgh-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple miyeloma: an open-label rveomised controlled trial." The Lancet Oncology **11**(1): 29-37.

Rajkumar, S. V. ve S. Kumar (2016). Multiple Miyeloma: Diagnosis ve Treatment. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier.

Rajkumar, S. V., ve ark (2011). "Diagnosis of smoldering multiple miyeloma." New Englve Journal of Medicine **365**(5): 474-475.

Roodman, G. D. (2010). "Pathogenesis of miyeloma bone disease." Journal of cellular biochemistry **109**(2): 283-291.

Roussel, M., ve ark (2014). "Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, ve dexamethasone combination as induction ve consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple miyeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Miyelome." Journal of clinical oncology **32**(25): 2712-2717.

Romero, R. R.-T. A., ve ark (2015). "ISS Versus R-ISS for Risk Stratification of Multiple Miyeloma Patients undergoing Autologous Stem Cell Transplant." Journal of Leukemia **2015**.

Ross, D., ve ark (2004). "Assessment of early paraprotein response to vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy may help guide therapy in multiple miyeloma." Internal medicine journal **34**(9-10): 576-578.

Saad, A., ve ark (2014). "Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple miyeloma." Biology of Blood ve Marrow Transplantation **20**(3): 402-408. e401.

Sachpekidis, C., ve ark (2015). "Comparison of 18F-FDG PET/CT ve PET/MRI in patients with multiple miyeloma." American journal of nuclear medicine ve molecular imaging **5**(5): 469.

Schaar, C., ve ark (2004). "Early response to therapy ve survival in multiple miyeloma." British journal of haematology **125**(2): 162-166.

Schmidt-Wolf, G. ve I. Schmidt-Wolf (2003). "Gene therapy for hematological malignancies." Clinical ve experimental medicine **3**(1): 4-14.

Schütt, P., ve ark (2006). "Immune parameters in multiple miyeloma patients: influence of treatment ve correlation with opportunistic infections." Leukemia & lymphoma **47**(8): 1570-1582.

Seifert, M., ve ark (2013). "OrIgin ve pathogenesis of B cell lymphomas." Lymphoma: Methods ve Protocols: 1-25.

Shah, J., ve ark (2011). "Rapid early monoclonal protein reduction after therapy with bortezomib or bortezomib ve pegylated liposomal doxorubicin in relapsed/refractory miyeloma is associated with a longer time to progression." Cancer **117**(16): 3758-3762.

Shah, J. J., ve ark (2015). "Carfilzomib, pomalidomide, ve dexamethasone for relapsed or refractory miyeloma." Blood **126**(20): 2284-2290.

Shaughnessy, J. D., ve ark (2007). "A validated gene expression model of hIgh-risk multiple miyeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1." Blood **109**(6): 2276-2284.

Shaughnessy Jr, J., ve ark (2005). "Gene expression profiling ve multiple miyeloma." Best Practice & Research Clinical Haematology **18**(4): 537-552.

Sherwood, L. M., ve ark (1969). "Disorders of immunoglobulin metabolism." New Englve Journal of Medicine **281**(21): 1170-1177.

Shimizu, K., ve ark (1999). "Posttreatment M-Protein Nadir Level Is a SIgnificant Prognostic Factor Associated with Survival in Multiple Miyeloma." Japanese journal of cancer research **90**(3): 355-360.

Shimizu, K., ve ark (2001). "Posttreatment nadir M-protein level is a stronger discriminator of survival following plateau attainment than is percent reduction in M-protein in patients with IgG miyeloma." International journal of hematology **74**(2): 205-208.

Siegel, D. S. D., ve ark (2014). A phase 1 (Ph1) trial of MK-3475 combined with lenalidomide (Len) ve low-dose dexamethasone (Dex) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple miyeloma (RRMM). ASCO Annual Meeting Proceedings.

Siegel, R. L., ve ark (2015). "Cancer statistics, 2015." CA: a cancer journal for clinicians **65**(1): 5-29.

Simonsson, B., ve ark (1987). "Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple miyeloma." European journal of clinical investIgAtion **17**(4): 336-339.

Smith, A., ve ark (2011). "Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network." British journal of cancer **105**(11): 1684-1692.

Song, W., ve ark (2008). "Generation of antitumor invariant natural killer T cell lines in multiple miyeloma ve promotion of their functions via lenalidomide: a strategy for immunotherapy." Clinical Cancer Research **14**(21): 6955-6962.

Srivastava, G., ve ark (2013). "Long-term outcome with lenalidomide ve dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple miyeloma." Leukemia **27**(10): 2062-2066.

St Bernard, R., ve ark (2015). "Efficacy, toxicity ve mortality of autologous SCT in multiple miyeloma patients with dialysis-dependent renal failure." Bone marrow transplantation **50**(1): 95-99.

Stewart, A. K., ve ark (2015). "Carfilzomib, lenalidomide, ve dexamethasone for relapsed multiple miyeloma." New Englve Journal of Medicine **372**(2): 142-152.

Swaika, A., ve ark (2012). "Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple miyeloma patients treated with bortezomib-based therapies: A retrospective analysis of 100 patients." The journal of supportive oncology **10**(4): 155-159.

Toscani, D., ve ark (2015). "The osteoblastic niche in the context of multiple miyeloma." Annals of the New York Academy of Sciences **1335**(1): 45-62.

Triot, G., ve ark (2002). "Predicting long-term (≥ 5 years) event-free survival in multiple miyeloma patients following planned tveem autotransplants." British journal of haematology **116**(1): 211-217.

Turesson, I., ve ark (2014). "Monoclonal gammopathy of undetermined sIgnificance ve risk of lymphoid ve myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden." Blood **123**(3): 338-345.

Umezu, T., ve ark (2014). "Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple miyeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1." Blood **124**(25): 3748-3757.

Van Valckenborgh, E., ve ark (2012). "Multiple miyeloma induces the immunosuppressive capacity of distinct myeloid-derived suppressor cell subpopulations in the bone marrow." Leukemia **26**(11): 2424-2428.

VanValkenburg, M. E., ve ark (2016). "Family history of hematologic malignancies ve risk of multiple miyeloma: differences by race ve clinical features." Cancer Causes & Control **27**(1): 81-91.

Vij, R., ve ark (2012). "An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed ve/or refractory multiple miyeloma." Blood **119**(24): 5661-5670.

Vincent, T. ve N. Mechti (2005). "Extracellular matrix in bone marrow can mediate drug resistance in miyeloma." Leukemia & lymphoma **46**(6): 803-811.

Vivier, E., ve ark (2012). "Targeting natural killer cells ve natural killer T cells in cancer." Nature Reviews Immunology **12**(4): 239-252.

Wang, J., ve ark (2014). "Bone marrow stromal cell–derived exosomes as communicators in drug resistance in multiple miyeloma cells." Blood **124**(4): 555-566.

Weiss, B. M., ve ark (2009). "A monoclonal gammopathy precedes multiple miyeloma in most patients." Blood **113**(22): 5418-5422.

Wintrobe, M. M. ve J. P. Greer (2009). Wintrobe's clinical hematology, Lippincott Williams & Wilkins.

Yang, Y., ve ark (2002). "Soluble syndecan-1 promotes growth of miyeloma tumors in vivo." Blood **100**(2): 610-617.

Yeh, H. S. ve J. R. Berenson (2006). "Miyeloma bone disease ve treatment options." European journal of cancer **42**(11): 1554-1563.

Zagouri, F., ve ark (2015). "An update on the use of lenalidomide for the treatment of multiple miyeloma." Expert opinion on pharmacotherapy **16**(12): 1865-1877.

Zhuang, J., ve ark (2012). "Osteoclasts in multiple miyeloma are derived from Gr-1+ CD11b+ myeloid-derived suppressor cells." PloS one **7**(11): e48871.