

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TEŞHİS EDİLMİŞ MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA
PET/CT'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. YASİN DIKI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TEŞHİS EDİLMİŞ MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA
PET/CT'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. YASİN DIKI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. SİNAN DEMİRCİOĞLU

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Dahiliye asistanlığı ve tez yazma sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve her türlü desteği veren başta tez hocam Doç. Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU'na,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum değerli asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma,

Tez yazma süresince yardımlarını esirgemeyen hematoloji bilim dalı klinik ve poliklinik sekreterlerine,

Değerleri biçilemeyen ve tüm hayatım boyunca her türlü desteklerini veren aileme, sürekli beni tez daha bitmedi mi diyerek çalışmaya teşvik eden eş kıdem asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamda ve tez sürecinde beni sürekli motive eden sevgili eşim Uzm. Dyt. Zeynep ATALAY DIKI'ya sonsuz teşekkür ederim.

DR. YASİN DIKI

KONYA/2023

ÖZET
YENİ TEŞHİS EDİLMİŞ MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA
PET/CT’NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. YASİN DIKI

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2023

Amaç: Multipl miyelomda PET/CT ekstramedüller hastalık var mı yok mu konusunda yardımcı olurken aynı zamanda litik lezyonların ve ekstramedüller hastalığın SUVmax değerlerini, litik lezyon sayısı hakkına bilgi verir. Son yıllarda PET/CT’nin multipl miyelomda prognostik etkisini araştırmak için çalışmalar yapılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında tanı anında çekilen PET/CT’nin prognostik etkisini retrospektif olarak araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran 18-90 yaş aralığındaki 113 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal değerleri, hemogram, sedimantasyon, beta-2 mikroglobulin düzeyleri, genetik anomali durumları, kemik iliği patoloji sonuçları, PET/CT bulguları, ortalama sağ kalım süreleri, progresyonsuz sağ kalım süreleri, tanı anında kaç yaşında oldukları, cinsiyetleri tespit edildi. Ayrıca hasta grubunun multipl miyelom alt tipi, hastalık evresi, risk grubu, 3 kür sonrası yanıt durumları kaydedildi.

Bulgular: Ekstramedüller hastalığı olan hastalarda SUVmax değeri yükseldikçe tedaviye yanıt oranının azaldığı saptanmıştır. Litik lezyon SUVmax değeri 6,85’in üzerinde olması daha düşük sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ekstramedüller hastalık SUVmax değeri 8,20’nin üzerinde olması daha düşük sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur. Tedavi yanıtı olan hastalarda olmayan hastalara göre daha düşük sedimantasyon hızı, daha düşük kreatinin değerleri, daha düşük LDH seviyesi ve daha yüksek albumin düzeyi olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda tanı anında ki SUVmax değerlerinin tedaviye yanıt ve sağ kalım için prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, PET/CT, SUVmax, sağkalım, tedaviye yanıt

ABSTRACT

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF PET/CT IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPL MYELOMA

DR. YASİN DIKI

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2023

Objective: In multiple myeloma, PET/CT helps us to determine whether there is an extramedullary disease, while at the same time lithic lesions and extramedullary inform the SUVmax values of the disease, the number of lytic lesions. In recent years, studies have been conducted to investigate the prognostic effect of PET/CT in multiple myeloma. In this study, we wanted to retrospectively investigate the prognostic effect of PET/CT taken at the time of diagnosis in newly diagnosed multiple myeloma patients.

Materials and Methods: In our study, 18-90 years old 113 patients admitted to the Hematology outpatient clinic of Necmettin Erbakan University Medical School Hospital were included. The biochemical values of the patients included in the study were hemogram, sedimentation, beta-2 microglobulin levels, genetic anomaly states, bone marrow pathology results, PET/CT findings, mean survival times, progression-free survival times, etc, at the time of diagnosis, how old they were, their gender was determined. In addition, multiple myeloma subtype, disease stage, risk group, 3 post-cycle response states of the patient group were recorded.

Results: As a result of our study, it was statistically significant that the response rate to treatment decreased as the SUVmax value increased in patients with extramedullary disease. Lytic lesion SUVmax has been found to be over 6.85'ins in association with lower survival. Extramedullary disease SUVmax has been found to be above 8,20' as associated with lower survival. Patients with no treatment response had a lower sedimentation rate, lower creatinine values, lower LDH level and higher albumin level than those without.

Conclusion: In our study, it was shown that SUVmax values at the time of diagnosis have prognostic importance for response to treatment and survival.

Keywords: Multiple myeloma, PET/CT, SUVmax, survival, response to treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 MULTİPL MİYELOM	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etyoloji	3
2.1.4 PatogeneZ.....	3
2.1.5 Tanı	6
2.1.6 Evreleme.....	12
2.1.7 Prognoz.....	14
2.1.8 Klinik	15
2.1.9 Tedavi	17
2.1.10 Otolog kök hücre nakli.....	19

2.1.11 Tedaviye yanıt değerlendirilmesi.....	20
2.2 PET/CT	22
2.2.1 Tanım, uygulama şekli	22
2.2.2 PET/CT kullanım alanları.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 İstatiksel Analiz	25
4.BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	45
6.SONUÇ	49
7.KAYNAKÇA	50

KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CR: Tam Yanıt

CRP: C Reaktif Protein

CY-DEX: Siklofosfamid-Deksametazon

Dara-VD: Daratumumab-Siklofosfamid-Deksametazon

Dara-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon

DRd: Daratumumab-Lenalidomid-Deksametazon

FISH: Floresan in Situ Hybridization

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IMWG: Uluslararası Multipl Miyelom Çalışma Grubu

IQR: Inter Quantile Range

ISS: Uluslararası Skorlama Sistemi

İFE: İmmünfiksasyon Elektroforezi

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KPS: Karnofsky Performans Durumu

LDH: Laktat dehidrogenaz

MGUS: Anlamı Bilinmeyen Monoklonal Gamopati

MM: Multipl Miyelom

MP: Melfalan-Prednol

MPT: Melfalan-Prednol-Talidomid

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

NEÜ: Necmettin Erbakan Üniversitesi

OKHN: Otolog Kök Hücre Nakli

PET/CT: Pozitron Emisyon Tomografisi

PR: Kısmi yanıt

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand

R-ISS: Revize Uluslararası Skorelama Sistemi

R-MKİ: Revize Multipl Miyelom Komorbidite İndeksi

ROC: Receiver Operating Characteristics

sCR: Mükemmel Tam Yanıt

SMM: Smoldering Multiple Myeloma

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value

VCd: Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEL-DEX: Bortezomid-Deksametazon

VGPR: Çok iyi kısmi yanıt

VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 2-1. Multipl miyelom, MGUS ve SMM tanı kriterleri (41)	12
Tablo 2-2. Multipl miyelom için ISS ve R-ISS evrelemesi ve risk faktörleri (53).....	14
Tablo 2-3. Multipl miyelom hastalarında görülen en sık semptom ve bulgular (40)...	16
Tablo 4-1. Hastaların Demografik, Multipl Miyelom tipi ve Ek Hastalık Özellikleri.	27
Tablo 4-2. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	28
Tablo 4-3. Hastalarda Protein Elektroföresi ve Genetik Verilerin Dağılımı.....	29
Tablo 4-4. Kemik İliğı ve PET/CT Bulgularının Dağılımı	30
Tablo 4-5. Tedavi ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....	31
Tablo 4-6. Hastaların Demografik, Multiple miyelom ve Ek Hastalık Özelliklerine Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4-7. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerine Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	33
Tablo 4-8. Hastalarda Protein Elektroföresi ve Genetik Verilere Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	34
Tablo 4-9. Kemik İliğı ve PET/CT Bulgularına Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4-10. PET/CT Litik Lezyon Gruplarına Göre Kemik İliğı ve Prognoz Verilerinin Değerlendirilmesi.....	37
Tablo 4-11. PET/CT Ekstramedüller lezyon Gruplarına Göre Kemik İliğı ve Prognoz Verilerinin Değerlendirilmesi	38
Tablo 4-12. Demografik, Multipl Miyelom tipi ve Ek Hastalık Özelliklerine Göre Sağkalımın Değerlendirilmesi	40

Tablo 4-13. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerine Göre Sağkalımın Değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4-14. Kemik İliği ve PET/CT Bulgularına Göre Sağkalımın Değerlendirilmesi	42
Tablo 4-15. Kemik İliği Plazma Hücre Oranı ile PET/CT Litik Lezyon ve Ekstramedüller Lezyon Suv-max Korelasyonu	44



ŞEKİLLER

Şekil 2-1. WNT'nin multipl miyelomdaki patogenezi (30)	5
Şekil 2-2. Multipl miyelom patogenezinde 1. Ve 2. Translokasyonların zamanlaması (31)	6
Şekil 2-3. Kemik iliği aspirat ve biyopsisinde plazma hücreleri görüntüsü (43)	9
Şekil 2-4. Multipl miyelom tedavi algoritması(83)	20



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal, malign plazma hücrelerinin birikmesiyle meydana gelen hematolojik malignitedir (1). Bu aşırı çoğalan monoklonal plazma hücreleri işlevi olmayan immünglobulinleri ve/veya immünglobulin zincirlerini meydana getirir (2). Bu aşırı biriken immünglobulinler ve plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesi sonucu anemi, böbrek yetmezliği, kemik ağrısı, kalsiyum yüksekliği meydana gelir (3). Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu multipl miyelom oluşturmaktadır. Hematolojik kanserlerin içinde 2. sıklıkla görülür. Multipl miyelom ileri yaş hastalığıdır 45 yaş altında tanı alan hasta sayısı çok azdır (3). Tanı anında ortalama yaş 65 tir ve 5 yıllık sağ kalım %46,6dır. Multipl miyelom tanısı için CRAB-SLiM adı verilen miyelom tanımlayıcı tanı kriterleri vardır. Görüntüleme tetkikleri olarak konvansiyonel grafiler, MRI, PET/CT kullanılabilir. Birbirlerine karşı üstünlükleri ve dezavantajlı oldukları durumlar olmakla beraber son yıllarda PET/CT kullanımı giderek artmaktadır. Multipl miyelom tedavisi hastalığın evresi, hastanın yaşı, OKHN uygun olup olmaması gibi durumlara uygun şekilde planlanır.

PET/CT insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımları belirleyen ve gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile transaksiyel, koronal, sagital kesitsel eksenlerde görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Multipl miyelomda PET/CT bizlere ekstramedüller hastalık var mı yok mu konusunda yardımcı olurken aynı zamanda litik lezyonların ve ekstramedüller hastalığın SUVmax değerlerini, litik lezyon sayısı hakkına bilgi verir. Son yıllarda PET/CT'nin multipl miyelomda prognostik etkisini araştırmak için çalışmalar yapılmaktadır.

Bizlerde bu çalışmamızda yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında tanı anında çekilen PET/CT'nin prognostik önemini retrospektif olarak araştırmak istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPL MİYELOM

2.1.1 Tanım

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal, malign plazma hücrelerinin birikmesiyle meydana gelen bir hematolojik malignitedir (1). Bu aşırı çoğalan monoklonal plazma hücreleri işlevi olmayan immünglobulinleri ve/veya immünglobulin zincirlerini meydana getirir (2). Bu aşırı biriken immünglobulinler ve plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesi sonucu anemi, böbrek yetmezliği, ağrı, kalsiyum yüksekliği meydana gelir (3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Multipl Miyelomu; önemi belirlenmemiş monoklonal gamopati (MGUS), soliter plazmasitom, ekstraosseöz plazmasitom ve monoklonal immünoglobulin depo hastalıklarından ayırır (4).

2.1.2 Epidemiyoloji

Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu multipl miyelom oluşturmaktadır (5). Hematolojik kanserlerin içinde 2. sıklıkla görülür. 2016 yılında tahmini 24800-30300 yeni tanı sayısı ve 12600 ölüm ile lenfomadan sonra 2. sıklıktadır (6). Dünya çapında tahmin edilen 5 yıllık prevalans 230000 kişidir (7). Multipl miyelom ileri yaş hastalığıdır 45 yaş altında tanı alan hasta sayısı çok azdır (3). Tanı anında ortalama yaş 65 tir ve 5 yıllık sağ kalım %46,6dır (8). Otuz yaş altında tanı oranı %0,02-%0,3 arasında olarak görülmektedir. Erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına göre daha fazladır (9).

Multipl miyelom genel olarak genetik bir geçişe sahip olmamakla beraber nadiren de olsa ailesel vakalar görülmüştür (10). İlginç bir şekilde MGUS tanısına sahip hastanın akrabalarında normal kişilere oranla MGUS riski 2,8 kat, multipl miyelom riski 2,9 kat, Waldenström makroglobunemi riski 4 kat ve KLL riski 2 kat yüksek saptanmıştır (11).

2.1.3 Etiyoloji

Hematolojik kanserlerin etyolojisi çoğunlukla bilinmemektedir ve tanımlanan birkaç risk faktörü vakaların küçük bir kısmını oluşturmaktadır (12). Bazı çalışmalarda obezite, sigara (13), kimyasal ilaçlar (14), benzen maruziyet (15) gibi nedenlerin multipl miyelom sıklığını artırdığını gösterse de tersi çalışmalar da mevcuttur.

Yine Japonyada yapılan bir çalışmada atom bombası kullanılması sonrası MGUS'tan multipl miyelom'a dönüşme sıklığı arttığı gösterilmiştir (16).

2.1.4 Patogenez

Plazma hücreleri B lenfositlerden gelişmektedir. B lenfositler germinal merkezde çeşitli sinyal yollarının etkisi ile antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmektedirler (17). Antikorlar immünglobulin (Ig) yapısındadır. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olmak üzere 5 adet immünglobulin molekülü bulunmaktadır. Antijenle birinci karşılaşmada plazma hücreleri IgM antikoru oluştururlar. Daha sonraki karşılaşmalarda ise sekonder immün yanıt ile diğer antikorların oluşumu görülür (18).

Multipl miyelomun hemen her zaman MGUS'tan geliştiği düşünülmektedir (19). MGUS herhangi bir sistemik etki olmadan monoklonal protein üretimi olarak tanımlanır (20). MGUS'u oluşturan sitogenetik anomaliler özellikle immünglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu etkileyen translokasyon ve hiperdiploididir. Bu anomalilerin varlığı, IgH genlerinin aktif bölgesi tarafından indüklenen onkojenin aşırı çoğalması ile sonuçlanır (21).

MGUS'un MM'ye ilerlemesinde bir dizi progresif etmen sonucu 'ikinci vuruş' olarak isimlendirilen birtakım olaylar sorumlu tutulmaktadır.

Bu olaylar;

- Ek genetik değişiklikler (Örn; siklin D1, siklin D3 (CCND3), p53 mutasyonu, p16 metilasyonu)
- Hücre döngüsünde disregülasyon sonrası artan hücre sayısı
- Apoptozisten kurtulma

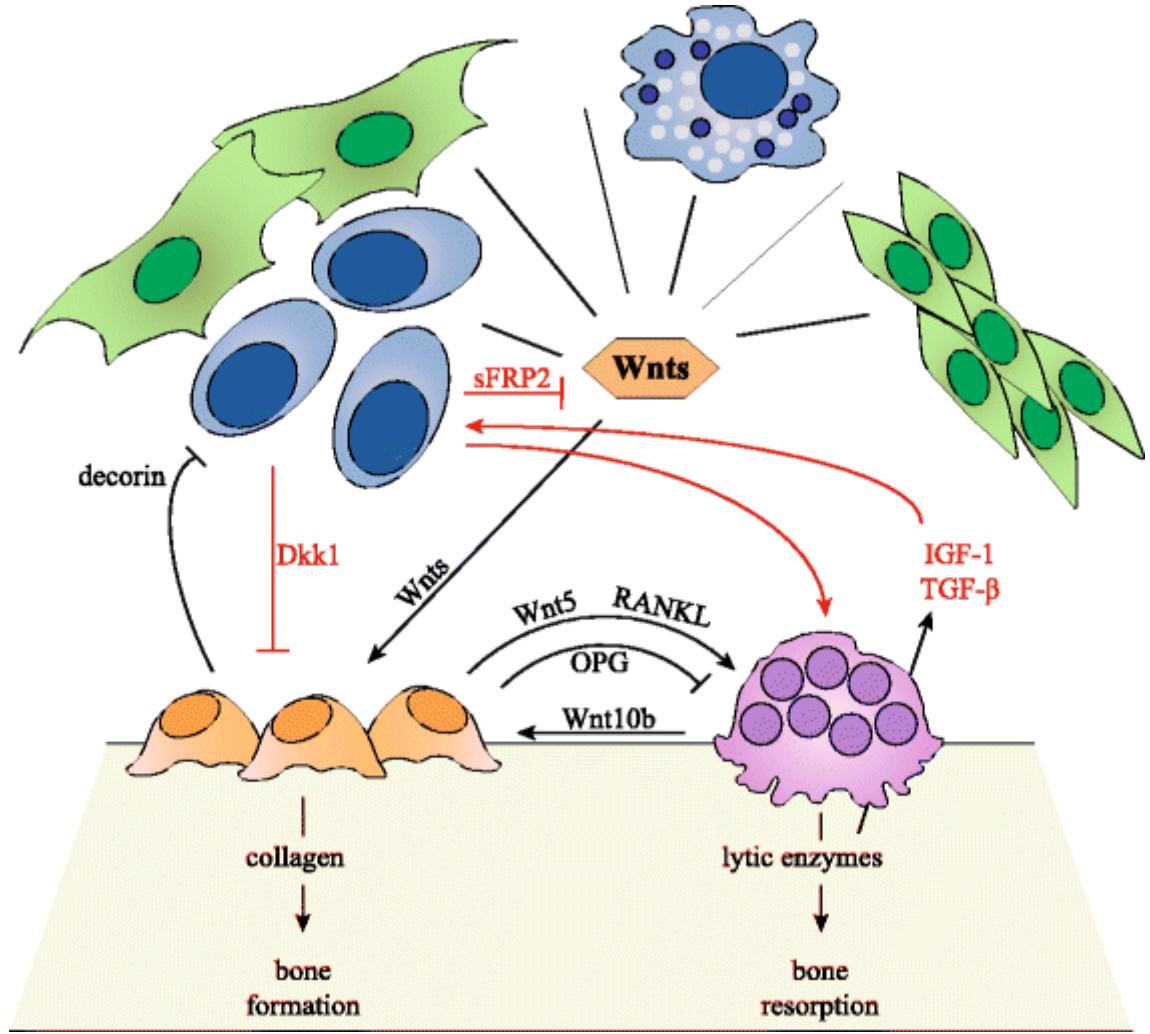
- Kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler olarak sınıflandırılabilir (22).

Sonuçta bu değişiklikler multipl miyelom dönüşümü için önemli rol oynarlar. Monoklonal plazma hücrelerinin artan proliferasyonu, hücre döngüsünün düzensizliğine bağlanabilir. Kemik iliği mikro çevresindeki değişimler ise şöyle sıralanabilir;

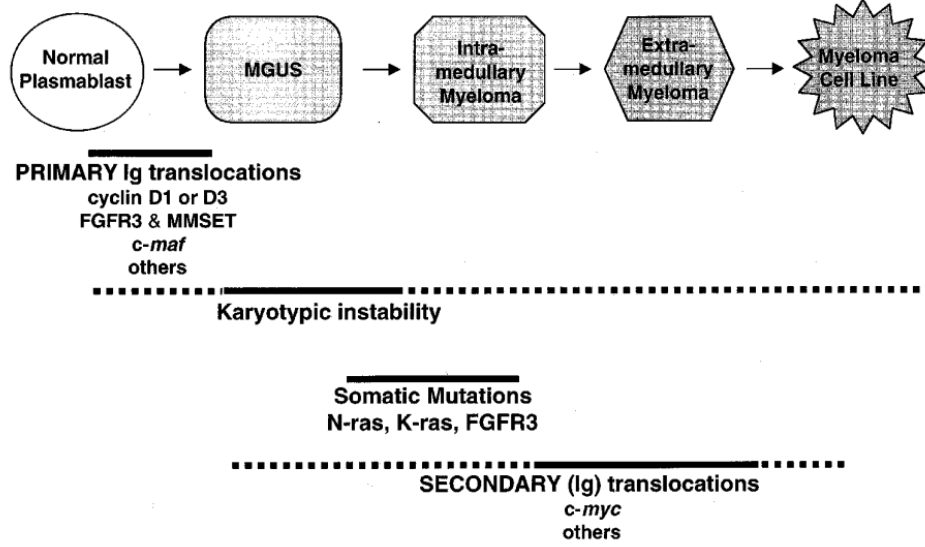
- Anjiyogenezin indüklenmesi (23)
- Bağışıklık sisteminin düzensizliği (24)
- İnterlökin (IL)-6 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinleri içeren parakrin döngüler (25)
- Kemik iliği stromal hücresi ile tümör büyümesinin düzenlenmesi (26)

Siklin proteinlerinin anormal üretilmesi, hücre içi yolların fosforilasyonunu artırır, aktivasyon ve inaktivasyon dengesinde bozulmaya ve sonuçta aşırı ekspresyona yol açar. Bu durum translokasyonlar yoluyla; siklin D1, siklin D2 veya siklin D3 ün aşırı çoğalması, siklin D kinaz inhibitörlerinin kaybı ile oluşur (27).

WNT sinyal iletim yolu, farklılaşma, proliferasyon dahil olmak üzere hücrelerel süreçleri düzenleyen, hücreden hücreye pleiotropik iletişim yoludur. WNT sinyali dokuya özgü kök hücre popülasyonlarının düzenlenmesindeki rolüyle bilinir ve böylece yetişkin doku homeostazını korur (28). WNT sinyalleri kemik iliği içerisinde aktif olarak çalışmaktadır. Multipl miyelom hücreleri bu WNT sinyallerinin kemik ile iletişimini keserek kemik homeostazını bozar. Kemik metabolizması 3 ana hücre grubu tarafından düzenlenir. Bunlar osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir (29). WNT sinyallerinin mezengial kök hücrelerin osteoblastlara dönüşmesinde önemli işlevleri vardır. Sonuç olarak multipl miyelom hücreleri osteoblastik hücrelerin aktivitesini bozmaktadır. Yine multipl miyelom hücreleri RANKL ekspresyonu ile osteoklast fonksiyonlarını artırır (30). Multipl miyelomda osteoblastik aktivitenin azalması ve osteoklastik aktivitenin artırılması ile karakterize tablo mevcuttur.



Şekil 2-1. WNT'nin multipl miyelomdaki patogenezi (31)



Şekil 2-2. Multipl miyelom patogenezinde 1. Ve 2. translokasyonların zamanlaması (32)

2.1.5 Tanı

Multipl miyelom aşağıda belirtilen klinik durumlardan bir tanesi veya birkaç tanesinin olması halinde akla gelmelidir.

- Direkt grafi veya diğer görüntüleme yöntemleri (BT, MRI, PET/CT) ile kemikte litik lezyonların olması
- Total serum proteinin artması veya idrar ve/veya serumda monoklonal protein saptanması
- Sebebi açıklanamayan anemi gibi sistematik semptomların olası malignite durumlarını düşündürmesi
- Rastlantısal olarak saptanan veya semptomatik bulgu veren kalsiyum seviyesinin yüksek olması
- Akut böbrek yetmezliği ve/veya primer amiloidozla birlikte görülen nefrotik sendrom olması

Multipl miyelomdan şüphelendikten sonra detaylı anamnez, fizik muayene ve aşağıda belirtilen laboratuvar tetkiklerinin yapılması önerilir (33);

- Tam kan sayımı ve periferik yayma

- Geniş biyokimyasal tetkikler (üre-kreatinin-total protein-albumin-kalsiyum-crp-ast-alt- sodyum-potasyum-ldh)
- Serum protein elektroforezi, serum ve 24 saatlik idrar immünfiksasyon, serum hafif zincir analizi
- Serum hafif zincir düzeyi
- Immünglobulin (Ig) düzeyleri
- Tam idrar tetkiki
- Beta-2 mikroglobulin düzeyi

Multipl miyelomdan şüphelenilen hastada yukardaki tetkiklerden sonra kemik iliği biyopsisi yapılması önerilir (34). Kemik iliği örneğinden patolojik değerlendirme, immünfenotiplendirme ve sitogenetik analiz çalışmaları yapılır (35). Bundan sonraki aşama ile BT, MR veya PET/CT ile tüm vücutta litik lezyon taraması yapılmasıdır (36). Hastada hiperviskozite semptomları varsa veya M protein konsantrasyonu 5 gr/dl üstünde ise serum vizkozitesi ölçülmelidir.

Klinik olarak multipl miyelom şüphesinde serum protein elektroforezi, serum ve 24 saatlik idrar immünfiksasyon, serum hafif zincir analizi yapılarak M protein varlığı açısından değerlendirilmelidirler (37). M protein varlığı yaklaşık olarak %97 oranında saptanacaktır, saptanamayan %3 lük kısım non-sekretuar denilen multipl miyelom olarak adlandırılır (38).

Serum hafif zincir analizi ile kappa ve lambda oranı hesaplanır. Sağlıklı bir kişide kappa/lambda hafif zincir oranı 0.26-1.65 arasındadır. Anormal kappa/lambda oranı, herhangi birinde aşırı üretim olduğunun belirtisidir. Multipl miyelom tanılı hastaların yaklaşık %90'ında görülür (39). Kappa/lambda oranı 100 ve üzerinde olursa iki yıl içinde miyeloma bağlı organ hasarı gelişme riskini yaklaşık olarak %70-80'e çıkardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (40).

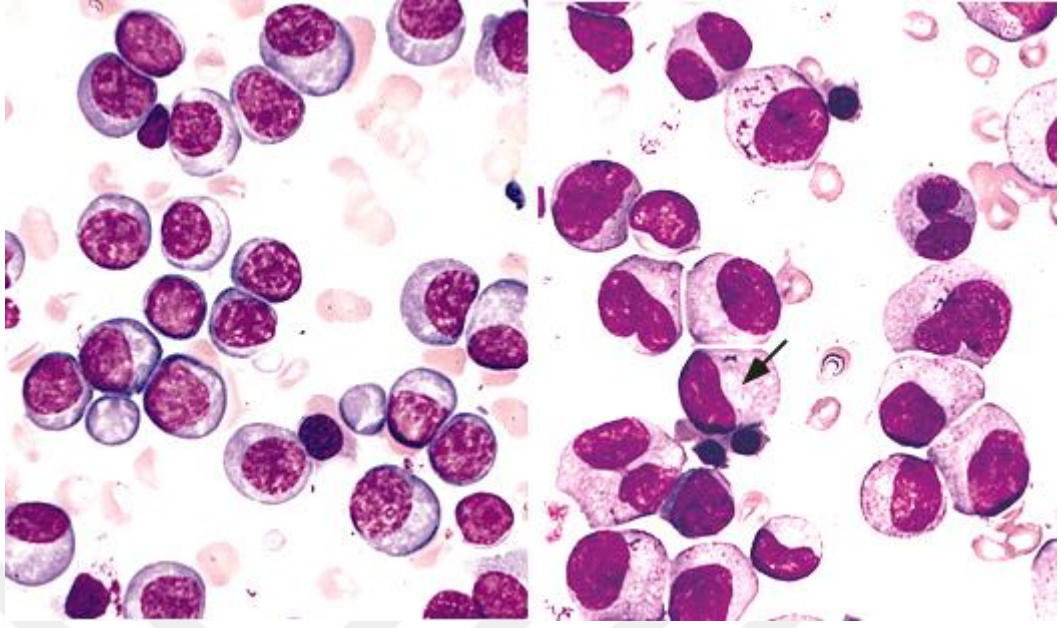
Periferik yaymada ise bulunabilecek bulgular şunlardır (41) ;

- Rulo formasyonu (yaklaşık %50)
- Lökopeni (%20)
- Trombositopeni (%5)
- Nadiren de olsa lökoeritroblastik kan tablosu görülebilir.

Kemik iliği biyopsisi ve aspiratı multipl miyelom düşünölen her hastaya yapılması gerekmektedir. Multipl miyelom tanısı koyabilmek için kemik iliğindeki monoklonal plazma hücre oranı %10 ve üzerinde olmalıdır (42). Bununla birlikte genellikle tanı koymak için biyopsi materyalindeki plazma hücre oranı kullanılır fakat aspirat ile biyopsi arasında farklılık varsa yüzdesi yüksek olan tanı için kullanılır. Kemik iliği tutulumu bölgesel olabileceğı için alınan biyopsi materyali tanı için yeterli olmayabilir. Klinik şüphe devam ediyorsa kemik iliğinin başka bölge veya bölgelerinden biyopsi ve aspirasyon yapılması gerekebilir (42). Kemik iliği değerdendirmesi sonucu belirlenen plazma hücre yüzdesi tanı koyabilme olasılığını etkiler. Buna göre;

- Kemik iliği plazma hücre oranı $\geq$ %60 olursa diğder hiçbir kritere bakılmaksızın multipl miyelom tanısı konulur. Asemptomatik hastalarda plazma hücre oranı %60'tan fazla olması halinde 2 yıl içinde son organ hasarına neden olma olasılığı yaklaşık %80 olup bu hastalarda progresyon olmadan sağkalım ortalaması 7 ay kadardır (43).
- Kemik iliği plazma hücre oranı %10 ile %60 arasında olması halinde tek başına tanı koydurmayıp biyokimyasal tetkiklerde veya son organ hasarı ile tanıyı desteklemek gerekmektedir.
- Bölgesel tutulum olabileceğı için hastaların yaklaşık %4'ünde %10'dan az plazma hücresi saptanabilir (41).

Kemik iliğindeki plazma hücreleri morfoloji ve immünfenotiplerine göre tespit edilir. Plazma hücreleri hücre tipine bağılı olarak farklılık gösterebilir. Bazen miyeloblastlarla ayırımı karışabilir. Olgun plazma hücreleri bazofilik boyanan bol sitoplazmalıdır ve oval şekillidirler. Çekirdekleri ise yuvarlaktır ve eksantirik olarak yerleşimlidir.



Şekil 2-3. Kemik iliği aspirat ve biyopsisinde plazma hücreleri görüntüsü (44)

Kemik iliği immünohistokimyasal boyaması, flowsitometri çalışmaları ve immüno Floresan çalışmalar immüno fenotipi belirlemek için yapılır. Bu çalışmalar sonucu multipl miyelom plazma hücrelerindeki temel belirteçler şunlardır;

- Kappa veya lambda hafif zincirlerinden herhangi birinin olması fakat ikisinin birden olmaması
- Yüzey immünglobulinlerin olmaması
- Normal plazma hücre belirteçlerinden bazılarının olması örn; CD79a, CD138, VS38c ve CD38
- Çoğu zaman CD19 negatifliği
- CD56'nın genellikle pozitif değişkenlik göstermesi
- CD45'in genellikle negatif değişkenlik göstermesi

Kemik iliğindeki kappa/lambda oranı sağlıklı kişilerde 2:1dir. Bu oranın 4:1 olarak artması veya 1:2'den daha küçük olacak şekilde azalması monoklonal bir artışa göstergedir.

Bu artış kappa artışı veya lambda artışı olarak ölçülür. İşte orandaki değişikliğin bu şekilde olması monoklonal gamopatinin reaktif plazmasitomlardan ayırt edilmesini sağlar.

Normal plazma hücrelerinde CD19 pozitifliği görülürken miyelom hücrelerinde genellikle CD19 negatifliği görülür. Yine çoğu miyelom hücresi CD45 açısından negatif olarak saptanır. Normal plazma hücrelerinde ve plazma hücreli lösemilerde CD56 negatifken, miyelom hücrelerinin yaklaşık olarak %70inde CD56 pozitif olarak bulunur.

Multipl miyelomda tipik olarak tanı koymamıza yardımcı olan bir sitogenetik bozukluk yoktur. Yine de bazı sitogenetik anormallikler miyelom riskini değerlendirmede ve prognoz hakkında yardımcı olurlar. t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13'e sahip veya FISH ile 1q kazanan hastalar multipl miyelom tanılı hastaların yaklaşık %25'ini oluşturur ve standart tedaviyle ortalama sağkalım süresi kısadır (45). t(4;14), t(14;16) ve del17p multipl miyelom için yüksek riskli sitogenetik anormallik olarak değerlendirilir (46). t(11;14) ve t(6;14) gibi bazı sitogenetik alt tipler ve hiperdiploidi standart riskli sitogenetik anormallik olarak değerlendirilmiştir (47). t(4;14), t(14;16) ve t(14;20) translokasyonları kötü prognozla ilişkilidir (47).

Multipl miyelom şüphesi olan veya tanı konulan hastalara kesitsel görüntüleme yapmak gerekmektedir. Bu kesitsel görüntüleme sonucu ekstrapedüller hastalık olup olmadığı, litik lezyon bulunup bulunmadığı tespit edilir. Yine görüntüleme yöntemleri ile hastalığın tedavi sonrası takibi de yapılabilir. BT, MRI veya PET/CT litik kemik lezyonlarını, ekstrapedüller hastalığı direkt grafilere göre daha iyi gösterir (48). Her 3 çekim yönteminin de avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Hangi yöntemin seçileceği hastaya göre değişmektedir. Örneğin ekstrapedüller hastalığı PET/CT daha iyi göstermektedir. Yine kemik lezyonlarını göstermede MRI daha üstündür (49).

Miyelom tanısı 2014 yılında Uluslararası Multiple Miyelom çalışma grubu (IMWG) tarafından gözden geçirilmiş ve son halini almıştır (42). Daha önceleri tedavi gerektiren multipl miyelom olarak tanımlanan kriterler mevcuttur. Bu kriterler kısaca CRAB olarak bilinmektedir.

- Hiperkalsemi (Serum kalsiyum değerinin >11 mg/dL olması veya normal üst sınırdan 1 mg/dL yüksek olması)

- Böbrek yetmezliği (Tahmini veya ölçülmüş kreatinin klirensi <40 mL/dak olması veya serum kreatinin >2 mg/dL olması)
- Anemi (Hemoglobin değerinin 10 gr/dL'nin altında olması veya normale göre 2 gr/dL düşük olması)
- Kemik lezyonları (Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması)

CRAB olarak bilinen kriterlerin üzerine 3 yeni kriter daha eklenmiştir. Bu 3 yeni kriter kısaca SLiM olarak adlandırılmıştır. Bunlar;

- Kemik iliği biyopsisinde %60'tan fazla klonal plazma hücresi olması (50)
- Hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması (51)
- Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı (52)

Tüm bu kriterlere miyelom tanımlayıcı olaylar adı verilmiş olup günümüzde multipl miyelom tanısı için gereklidir. Multipl miyelom, MGUS ve SMM için tanı kriterleri tablo 2.1 de gösterilmiştir.

MULTİPL MİYELOM
Klonal kemik iliği plazma hücreleri $\geq$%10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitoma ve aşağıdaki miyelomu tanımlayan olaylardan biri veya daha fazlası
• <u>Hiperkalsemi (Serum kalsiyum değerinin >11 mg/dL olması veya normal üst sınırdan 1 mg/dL yüksek olması)</u> • <u>Böbrek yetmezliği (Tahmini veya ölçülmüş kreatinin klirensi <40 mL/dak olması veya serum kreatinin >2 mg/dL olması)</u> • <u>Anemi (Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması)</u> • <u>Kemik lezyonları (Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez).</u> • <u>Ayrıca malignite biyobelirteçlerinden biri veya daha fazlasının olması</u> • <u>Kemik iliği biyopsisinde %60'tan fazla klonal plazma hücresi olması</u> • <u>Hafif zincir oranının 100 ün üzerinde olması</u> • <u>Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı</u>
SMOLDERİNG MULTİPL MYELOM (SMM)
Her 2 kriterin mutlaka olması gerekmektedir.
• <u>Serum monoklonal proteini (IgG veya IgA) 30 g/L veya daha fazla olması veya 24 saatte ≥ 500 mg idrar monoklonal proteini ve/veya kemik iliği plazma hücre oranının %10-%59 arasında olması</u> • <u>Miyelom tanımlayıcı olayların olmaması veya amiloidozun olmaması</u>
ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ (MGUS)
Her 3 kriterin mutlaka olması gerekmektedir.
• <u>Serum monoklonal proteininin 30 g/L altında olması</u> • <u>Kemik iliği plazma hücre oranının %10'un altında olması</u> • <u>Miyelom tanımlayıcı olayların olmaması veya amiloidozun olmaması (veya IgM MGUS tanısında Waldenström makroglobulinemisinin olmaması)</u>

Tablo 2-1. Multipl miyelom, MGUS ve SMM tanı kriterleri (42)

2.1.6 Evreleme

Birçok kanserde tedavi planı yapabilmek ve hastalığın ilerlemesi hakkında fikir oluşması için evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Multipl miyelomda güncel olarak kullanılan Uluslararası Skolama Sistemi (ISS) ve bu sisteme LDH ile sitogenetik değişiklikler eklenerek oluşturulan Revize Uluslararası Skolama Sistemi (R-ISS) adı

verilen 2 çeşit evreleme sistemi vardır. Eskiden Durie&Salmon Evreme Sistemi adı verilen bir evreleme sistemi kullanılmaktayken günümüzde ISS ve R-ISS kullanılmaktadır. Tablo 2.2 de ISS ve R-ISS özetlenmiştir. Uluslararası Skrolama Sistemi (ISS) hastaların albümin düzeyi ve serum beta2 mikroglobulin düzeyine göre çalışmaktadır. ISS de evre I, evre II ve evre III olmak üzere 3 evre vardır. Bir çalışmaya göre evrelere göre ortalama sağ kalım süreleri 62 ay, 44 ay ve 29 aydır (53).

Revize Uluslararası Skrolama Sistemi ise ISS ye LDH ve sitogenetik değişikliklerin eklenmesi ile oluşturulmuş evreleme sistemidir. R-ISS de evre I, evre II ve evre III olmak üzere 3 evre vardır. R-ISS, ISS'ye göre daha güçlü bir evreleme sistemi olup prognoz hakkında daha iyi veriler sunar. Çalışmalara göre R-ISS'de evre I için ortalama sağ kalım süresine ulaşamamış olup evre II ve evre III için sırasıyla ortalama sağkalım 83 ay ve 43 ay olarak hesaplanmıştır (54).

Uluslararası Skrolama Sistemi (ISS)	Revize Uluslararası Skrolama Sistemi (R-ISS)
Evre I Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L olması ve Serum albümin düzeyi $\geq$3,5 gr/dL	Evre I ISS Evre I ve Standart riskli kromozomal anomali olması* ve Normal LDH düzeyi
Evre II Evre I ve evre III özelliklerini karşılamaması	Evre II R-ISS Evre I ve Evre III özelliklerini karşılamaması

Evre III Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L	Evre III Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L Yüksek riskli kromozomal bozukluk olması** veya Normal değer aralığının üstünde LDH düzeyi olması **Yüksek riskli kromozomal bozukluk; t(4;14), t(14;16) ve del 17p *Standart riskli kromozomal bozukluk; yüksek riskli kromozomal bozuklukların olmaması
---	---

Tablo 2-2. Multipl miyelom için ISS ve R-ISS evrelemesi ve risk faktörleri (54)

2.1.7 Prognoz

Multipl miyelom heterojen bir hastalıktır; bazı hastalarda hastalık hızlıca ilerler ve organ yetmezliği tablosu ile gelebilirlerken bazı hastalarda ise yavaş seyirlidir. Multipl miyelomda prognoz temelde 4 etkene bağlıdır (55). Bunlar;

- Hastalığın evresi
- Hastaya bağlı özellikler
- Tedaviye uygunluk ve tedaviye yanıt
- Hastalığın tümör yükü, sitogenetik anormallikleri

Sitogenetik anormallikler multipl miyelomda prognoz için son derece önemlidir. Bu anormallikler FİSH adı verilen bir teknikle kemik iliği aspiratından elde edilir. Multipl miyelomda yüksek risk olarak değerlendirilecek sitogenetik anomaliler t(4;14), t(14;16) ve del 17p dir (54). Ayrıca her ne kadar R-ISS de yüksek riskli olarak kabul edilmese de kompleks karyotipi olması, t(14;20) translokasyonunun olması, 1q amplifikasyonu, 1p delesyonları ve hipodiploidi prognozu kötü olarak etkilemektedir (21).

Hastaya özgü kötü prognostik faktörler ise; hastanın yaşı, eşlik eden böbrek yetmezliğinin olup olmaması, hastanın performans durumu, ek hastalık olup olmaması, kan kalsiyum düzeyinin yüksek olması, aneminin 10 gr/dL'nin altında olması gibi faktörler olarak sıralanabilir (56).

Ayrıca kemik iliğindeki plazma hücrelerinin yüksek proliferasyon hızı olması (57), ekstramedüller hastalığın olması (58), plazma hücrelerinin morfolojisindeki değişiklikler (plazmablastik morfolojide olması) de kötü prognostik göstergelerdir (59).

2.1.8 Klinik

Multipl miyelom tanılı hastalar kemik iliğini infiltre eden plazma hücrelerinin etkileri, bazen solid organ tutulumuna bağlı etkiler veya aşırı üretilen Ig'lerin dokularda birikmesine bağlı oluşan semptom veya belirtiler ile başvururlar. Çok az hasta acil durum dediğimiz semptomlarla başvurur. Bu acil durumlara örnek olarak; medulla spinalis basısı, hiperviskoziteye bağlı semptomlar veya akut böbrek yetmezliğine bağlı semptomlar örnek olarak verilebilir. Bu hastalarda hızlı ve dikkatli şekilde tedaviye başlanması gerekir. Genel olarak en sık başvuru semptom veya bulgular anemi, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, böbrek yetmezliği, kemik ağrısı ve kalsiyum yüksekliği olarak söylenebilir (41). Tüm bulgu ve semptomlar Tablo 2.3 de gösterilmiştir.

Semptom veya bulgular	Hasta yüzdesi
Anemi	%73
Kemik ağrısı	%58
Kreatinin yüksekliği	%48
Halsizlik/yorgunluk	%32
Kalsiyum yüksekliği	%28
Kilo kaybı	%24

Tablo 2-3. Multipl miyelom hastalarında görülen en sık semptom ve bulgular (41)

Hastaların %5'i daha nadir semptom veya bulgularla başvururlar. Bu bulgular; parestezi (%5), hepatomegali (%4), splenomegali (%1), lenfadenopati (%1) ve ateş (%0,7) tir. Yine yaklaşık %7 hastada tanı anında ekstramedüller plazmasitom vardır (60).

Multipl miyelomda görülen anemi normokrom normositer bir anemidir ve tanı anında yaklaşık %73 oranında saptanır. Multipl miyelom seyri boyunca anemi görülme yüzdesi %97'ye kadar yükselir (61). Anemik hastalar halsizlik ve yorgunlukla başvurabilirler. Fizik muayenede ise bulgu olarak skleralarda solukluk göze çarpar. Çok nadiren hastada B12 eksikliği de mevcutsa makrositer anemi görülebilir (62).

Multipl miyelomda osteolitik kemik lezyonları olmasından dolayı kemik ağrıları ve patolojik kemik kırıkları görülebilir. Bir çalışmada tanı anında patolojik kemik kırıkları, çökme kırıkları ve osteoporoz hastaların yaklaşık %20-25'inde saptanmıştır (56). Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin çoğalması ve gelişmesi neticesinde kemik lezyonları daha erken teşhis edilebilmektedir. Multipl miyeloma bağlı kemik ağrısı tipik olarak şu özellikleri taşır (56);

- Ağrı ekstremitelerden ziyade gövde bölge kemiklerindedir (sırt, boyun, omuzlar, pelvis, kalça).
- Ağrı hastanın hareket etmesi ile ortaya çıkar ve uyku sırasında azalır.
- Genellikle ağrı şiddeti hafif veya orta şiddettedir. Yaklaşık %10 kadar hastada ağrı şiddeti fazladır.

Multipl miyelom tanılı hastaların neredeyse %50'sinde kreatinin yüksekliği mevcuttur. Yaklaşık %20 hastada ise kreatinin değeri 2 mg/dL'nin üstündedir. Böbrek yetmezliği bazen multipl miyelomda ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir (63). Multipl miyelom hastalarındaki kreatinin yüksekliğinin iki ana nedeni vardır. Bunlar aşırı üretilen hafif zincir nefropatisi (miyelom böbreği de denir) ve kalsiyum yüksekliğidir. Hastada hafif zincir üretimi yoksa miyelom böbreği için risk oluşturmaz. Yine multipl miyelom tanılı bir

hastada miyelom böbreğine eşlik eden başka böbrek yetmezliği nedenleri olabilir. Böyle bir durumda ayırım için böbrek biyopsisi gerekebilir (64). Yine multipl miyelom hastalarında ürik asit yüksekliği (65), tedavide kullanılan ilaçlar ve kemik ağrıları için kullanılan non-steroid ilaçlar da böbrek yetmezliği yapabilir (66). Multipl miyelomda renal yetmezlik yapan bir neden de hafif zincir amiloidozudur (67).

Multipl miyelom hastalarında meydana gelen hiperkalsemi tablosu hastalığın kemikler üzerindeki osteoklastik etkisine bağlıdır. Kan kalsiyum seviyesi yüksek olup hiperkalsemi semptomları (kabızlık, böbrek yetmezliği, bulantı, EKG de QT kısalması) olmayan hastalarda iyonize kalsiyum değeri ölçülmelidir (68). M protein seviyesinin yüksek olması durumunda kalsiyum yüksekliğine bağlı semptomlar olmasına rağmen kan kalsiyum değeri yüksek olmayabilir (69).

Multipl miyelomlu hastalar nadiren de olsa nörolojik semptomlarla gelebilirler. En sık başvuru şekli torakolomber bölgede meydana gelen çökme kırığı veya ekstremitelerde plazmasitom basısına bağlı radikülopatidir.

Hiperviskozite de görülebilecek bir diğer durumdur. Hiperviskozite sendromunda klinik olarak burun kanaması, bulanık görme, bilinç durumunda değişiklik görülebilir. Plazmaferez tedavisi ile bu semptomlar kaybolur (70).

Multipl miyelom hastaları enfeksiyonlara yatkınlık gösterirler. Bu hastalar erken dönemde mortalitenin sık nedenlerindendir (71). Enfeksiyonlara yatkınlığın nedenleri arasında hipogamaglobunemi, normal plazma hücrelerinin etkinliklerinin baskılanması, lenfosit fonksiyonlarının bozulması gösterilebilir (72).

2.1.9 Tedavi

Multipl miyelom tanılı hastalarda tedavi hastanın özelliklerine ve hastalığın özelliklerine göre şekillenmektedir. Hastalar risk evrelemesine, otolog kök hücre nakli uygunluğuna göre değerlendirilir. Genel olarak tedavi indüksiyon kemoterapisi, otolog kök hücre tedavisi, idame tedavi ve relaps eden veya remisyona girmeyen dirençli (refrakter) hastaların tedavisi şeklinde sınıflandırılır.

Multipl miyelom tedavisinin standardı, otolog kök hücre nakli ile kombinasyon halinde yüksek doz kemoterapiden oluşur. Yaş, genel sağlık durumu, laboratuvar ve

sitogenetik test sonuçlarının yanı sıra semptomlar ve hastalık komplikasyonları gibi çeşitli faktörler multipl miyelom tedavisini belirleyebilir (73).

İndüksiyon tedavisinin seçiminde hastaların otolog kök hücre naklini (OKHN) uygun olup olmadığı önemlidir. Tedavi süresi de verilen kemoterapiye yanıt durumuna göre, OKHN durumuna göre ve verilen tedavi rejimine göre değişmektedir. Seçilecek tedavi rejiminin belirlenmesinde hastanın yaşı, eşlik eden ek hastalık varlığı ve hastalığa özgü risk değerlendirilmesi kullanılır. Bu değerlendirmelerin sonucunda bazı risk sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. En çok bilinen ve yaygın olarak kullanılan sistem Revize Multipl Miyelom Komorbidite İndeksi (R-MKİ)'dir. R-MKİ'de böbrek fonksiyonları, Karnofsky Performans Durumu (KPS), yaş, sitogenetik anomaliler, solunum sistemi hastalıkları ve kırılgeanlık değerdendirilmesi olmak üzere 6 parametresi bulunur. Bu parametrelere göre hastalar, fit, orta fit ve kırılgean olarak gruplandırılır (74). Şekil 2.4 de tedavi algoritması özetlenmiştir.

OKHN uygun hastalarda tedaviye melfalan içermeyen kemoterapiler ile başlanır. Standart riskli multipl miyelom tanılı hastalarda genellikle 3'lü tedavi rejimleri 2'li tedavi rejimlerine göre ortalama sağ kalımı daha fazla artırdıkları için tercih edilirler. Üçlü tedavi rejimleri olarak kullanılan tedavi rejimleri hastalık yüküne ve eşlik eden komorbiditelere göre değışmekle beraber genellikle Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (VRd), Daratumumab-Lenalidomid-Deksametazon (DRd) ve Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon (VCd) olarak adlandırılan kemoterapi rejimleridir. VRd kullanımının Rd kullanımına göre ortalama sağkalımı daha fazla artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (75).

DRd rejimi ise periferik nöropati riski nedeni ile bortezomib kullanamayan veya tolere edemeyen hastalarda başlangıç kemoterapisi için kullanılabilir (76).

VCd rejimi lenalidomid kullanımına bağılı oluşabilecek komplikasyon riski yüksek hastalarda alternatif olarak kullanılabilir (77). Bu komplikasyonlar akut böbrek yetmezliği, tromboembolik olaylar olarak sayılabilir. Hastaların otolog kök hücre nakli için uygun olup olmadıkları, verilen kemoterapiyi tolere edip edemediğine göre tedavi süresi belirlenir. Genellikle 3-6 kür indüksiyon tedavisinden sonra kök hücre toplanır. OKHN aday bir hasta ise nakil yapılır. OKHN aday değıl ise 8-12 küre tamamlanır. Hastalık progresyon olana kadar idame tedavi ile devam edilir.

Yüksek riskli MM hastaları geleneksel kemoterapi rejimlerine karşı daha dirençli olup daratumumab (78) veya proteazom inhibitörü içeren rejimlerle tedaviye başlamak

gerekir (79). Bu hastalarda tedavi rejimi seçilirken OKHN aday olup olmadıklarına göre karar verilir.

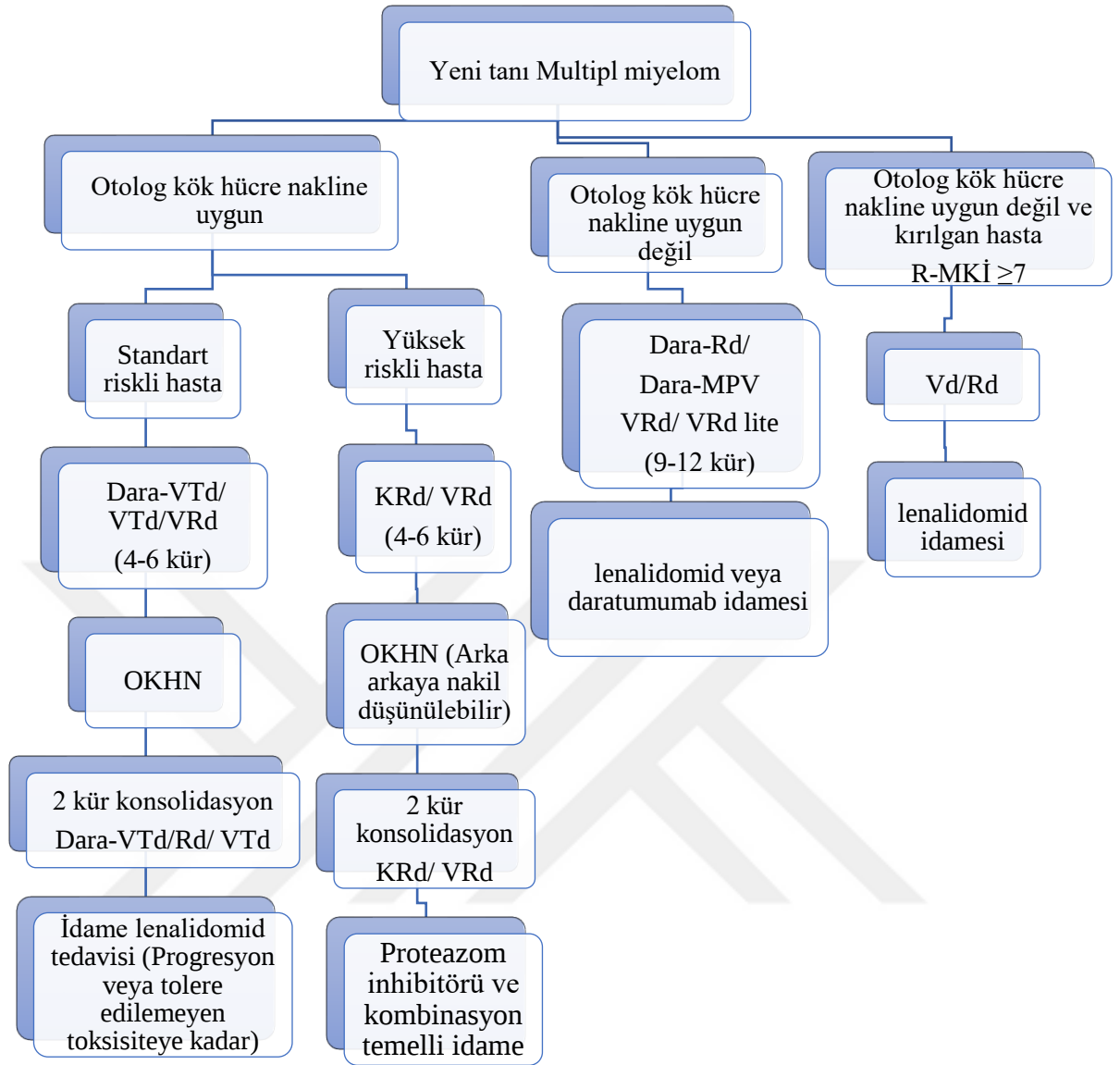
OKHN aday olmayan hastalarda tedavi rejimi olarak genellikle VRd ile başlanır. DRd ve VCd de diğer tedavi seçenekleridir. Tedavi süresi genellikle 8-12 kür veya hastalık progrese olana kadardır. İdame tedavide genellikle lenalidomid kullanılmaktadır.

OKHN uygun hastalarda tedavi süresi genellikle 3-6 kür kadardır. 17p delesyonu, 1q amplifikasyonu, t(4;14) ve t(14;16) sitogenetik anomalilerinden iki veya daha fazlası olanlarda, dörtlü ilaç kombinasyonu Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (Dara-VRd), VRd yerine kullanılabilir (80). Bu özellikleri taşımayan hastalarda yine ilk tercih VRd rejimidir.

2.1.10 Otolog kök hücre nakli

İndüksiyon tedavisi sonrası en az kısmi yanıt elde edilmiş ise uygun hastalarda OKHN yapılması standart bir yaklaşımdır. OKHN indüksiyon tedavisinin bir parçası olarak kabul edilir. OKHN ile tek başına standart kemoterapi rejimlerini karşılaştıran bir çalışmada, OKHN'nin ortalama sağ kalımı yaklaşık olarak 12 ay arttırdığı gösterilmiştir (81).

Standart riskli hastalarda OKHN sonrası idame tedavide lenalidomid 10 mg/gün önerilmektedir (82). Genellikle tedavi süresi en az 2 yıl kadardır. Tolere edilebilirse süre uzatılabilir. Yüksek riskli hastalarda ise nakil sonrası idame tedavide lenalidomid tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu hastalarda lenalidomid + bortezomib kombinasyonu önerilmektedir (83).



Şekil 2-4. Multipl miyelom tedavi algoritması(84)

2.1.11 Tedaviye yanıt değerlendirilmesi

Verilen tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi için Uluslararası Multipl Miyelom Çalışma Grubu tarafından tedaviye yanıt değerlendirilmek üzere 2016 yılında toplanılmış ve ayrıntılı olarak kriterler belirlenmiştir (85). Bu değerlendirme sonucu oluşan yanıt şekilleri;

- **Mükemmel tam yanıt (sCR);** Tam yanıt kriterlerine ilaveten hafif zincir oranının normal aralığa gelmesi, immünhistokimyasal olarak kemik iliğinde klonal hücre olmadığının gösterilmesi (kappa/lambda oranı 4:1'den küçük veya 1:2'den büyük olması).

- **Tam yanıt (CR);** Serum ve idrar immunfiksasyon testinin negatifleşmesi, yumuşak doku plazmasitomlarının kaybolması ve kemik iliği plazma hücre oranının %5'ten az olmasıdır.
- **Çok iyi kısmi yanıt (VGPR);** Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immunfiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması
- **Kısmi yanıt (PR);** 1-Serum veya idrar M proteini ölçülebiliyorsa serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya 2- serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya 3-serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülemiyorsa M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.
- **Minimal yanıt;** Serum M proteininde %25 ile %49 arasında azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde %50 ile %90 arasında azalma olması ve Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma olması gerekmektedir.
- **Stabil hastalık;** Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık olarak tanımlanmıştır. Yanıt değerlendirme olarak kullanılması önerilmemektedir.
- **Progresif hastalık;** Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı;
 - Serum M-komponenti (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL) veya
 - İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) veya
 - Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dL) veya
 - Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış $\geq 10\%$) veya

- Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun SPD nadirinden en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış) veya
- Hastalığın tek ölçülebilir değeri plazma hücresi sayısı ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış olarak değerlendirilmiştir.

2.2 PET/CT

2.2.1 Tanım, uygulama şekli

Pozitron emisyon tomografisi, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımları belirleyen ve gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile transaksiyel, koronal, sagittal kesitsel eksenlerde görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Pozitron yayıcısı olarak kullanılan radyonüklidlerin üretildiği cihaza siklotiron, görüntülemenin yapıldığı cihaza ise PET tarayıcısı adı verilmektedir (86).

Günümüzde PET görüntülemeye en sık siklotironda üretilen ve diğerlerine göre daha uzun yarı ömrü (110 dk) nedeniyle F -18 ile işaretli FDG kullanılmaktadır (87).

Normal hücrelerin malign hücrelere farklılaşmaları sırasında DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikoz kullanımında artış gibi önemli değişiklikler oluşur ve bu değişiklikler onkolojide FDG/PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PET farmasötiği olan FDG yapısal ve biyokimyasal olarak glikoza çok benzer (86). Kanser hücrelerinin belirgin özellikleri arasında hücre zarı yüzeyindeki glikoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut-1 ve Glut-3) ve glikolizi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı ve glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmasıyla gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Kanser hücrelerindeki bu artmış glikoliz hızı ve azalmış defosforilasyon hızı 18-F FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (88). 18-F FDG glikoz ile aynı taşıma mekanizmasını kullanarak hücre içine girer. Hücre içine giren 18-F FDG heksokinaz enzimi ile 18-F FDG-6- fosfataz'a fosforile edilir ancak glikoliz yollarına girmeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında kanser hücrelerindeki azalmış glikoz-6- fosfataz

enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı 18-F FDG-6-fosfataz'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (89) Pozitron emisyon tomografi tarayıcısı inceleme alanındaki vücut bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyalleri alır. Gelişmiş bilgisayar sistemleri ve yazılımlar aracılığıyla rekonstrüksiyon teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyel, koronal ve sagittal eksenlerde görüntüleri oluşturulur. Daha sonra bu görüntülerden lezyona ait Maksimum Standardize Tutulum Değeri (Maximum Standardized Uptake Value; SUVmax) değeri hesaplanır. SUVmax değeri seçilen alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin, enjekte edilen F-18 FDG dozuna bölünmesi ile hesaplanır. Lezyon SUVmax değeri birçok faktörden etkilenebilir ve her zaman doğruyu yansıtmayabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. 18-F FDG içeren sıvının damar dışına çıkması (tüm vücut dağılımını etkiler), obezite (bu nedenle vücut ağırlığı yerine yağsız vücut ağırlığını kullanan merkezler vardır), 18-F FDG enjeksiyonundan görüntülemeye kadar geçen zaman ve kan glikoz seviyesi SUVmax değerini etkileyebilir (90). 18-F FDG verilmeden önce bazı önlemler alınır. Hastalardan sessiz bir odada mümkün olduğunca hareket etmeden ve konuşmadan dinlenmeleri istenmesidir. Bu yolla taramanın değerlendirilmesini zorlaştıran 18-F FDG'nin iskelet kasları tarafından tutulumu en aza indirilmiş olur (87). Yine fizyolojik tutulum noktalarından olan bağırsakların da işlem öncesi boşaltılması istenir. Hastaların işlemden önce en az 6 saatlik bir açlık halinde olmaları gerekmektedir. 18-F FDG verilmeden önce kan glikoz değeri ölçülür ve istenilen kan glikoz düzeyi 70-110 mg/dl'dir. Kan glikoz düzeylerinin 200 mg/dl'den yüksek olması durumunda 18-F FDG dağılımında önemli değişiklikler olabileceğinden bu hastalarda kan glikoz seviyesi kontrol altına alınana dek tarama yapılmamaktadır (91). F-18 FDG'nin yarı ömrü yaklaşık 110 dakikadır. Renal yolla vücuttan uzaklaştırılır. Normal böbrek fonksiyonu olan bir hastada, uygulanan dozun yaklaşık %50'si ilk 2 saat içinde idrarla atılır.

Hamilelerde F-18 FDG plasentadan geçerek fetal böbrekten atılır. Ayrıca annenin böbreklerinden atılan F-18 FDG mesanede birikir ve mesane yakınındaki fetüsün maruz kaldığı radyasyon dozunu artırır. Bu nedenle F-18 FDG/PET tarama eğer gerekliyse doğum sonrası dönemde kullanılabilir. Emziren kadınlarda ise F-18 FDG uygulanmasından sonra 12 saat süreyle emzirme kesilmelidir (92).

2.2.2 PET/CT kullanım alanları

PET/CT ilk üretildiği dönemde daha çok kalp ve beyin hastalıklarında kullanılırken günümüzde kullanım alanının %75'ini onkolojik hastalıklar oluşturmaktadır (93).

18-F FDG'nin başlıca kullanıldığı alanlar şunlardır;

- Malign / benign lezyon ayrımı yapmak
- Metastatik lezyon veya paraneoplastik sendrom saptandığında primer odağın yerini belirlemek
- Malignitesi olan hastaların hastalığının evrelemesinde
- Kanser tedavisi sonrası yanıt değerlendirmesi için
- Tedavi sonrası fizik muayene ya da diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonda tümör, fibrozis veya nekroz ayrımı yapmak
- Özellikle tümör belirteç düzeyinin arttığı durumlarda tümör rekürrensini tespit etmek
- Biyopsi için en iyi bilgi verecek bölgeyi seçmek
- Radyoterapi planlamasına kılavuzluk yapmak
- Enfeksiyon ve ateroskleroz değerlendirmesi gibi onkoloji dışı uygulamalar olarak sayılabilir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) etik kurulundan 15/09/2023 tarihinde 2023/4535 karar sayılı numarasıyla onay alınmıştır.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran 18-90 yaş aralığındaki 113 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal değerleri (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, total protein, albümin) hemogram, sedimantasyon, beta-2 mikroglobulin düzeyleri, genetik anomali durumları, kemik iliği patoloji sonuçları, PET/CT bulguları, ortalama sağ kalım süreleri, progresyonsuz sağ kalım süreleri, diabetes mellitus olup olmadıkları ve tanı anında kaç yaşında oldukları, cinsiyetleri not edildi. Ayrıca hasta grubunun MM alt tipi, hastalık evresi, risk grubu, 3 kür sonrası yanıt durumları kaydedildi.

Çalışmamıza tanı anında PET/CT çekilmemiş hastalar dahil edilmemiştir.

3.1 İstatiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (Inter Quantile Range), %95 güven aralığı (CI) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile, bağımsız iki grupta normal dağılmayan verilerin dağılımında Mann Whitney U analizi kullanıldı.

Her bir değişken faktörün ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Parametrelerin tedavi yanıtını tahmin etmedeki tanısallık karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile test edildi. Bağımsız prognostik faktörlerin sağkalım

üzerine etkisinin belirlenmesi için Univariate ve Multivariate Cox-Regresyon analizi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen iki sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya MM tanısı olan 113 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, MM tipi ve ek hastalık özellikleri Tablo 4.1'de sunuldu.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $65,13 \pm 11,68$ yıl iken ortalama tanı yaşı $61,81 \pm 11,41$ yıl olarak kaydedildi. Hastaların %57,5'i (n=65) erkekti. Araştırmadaki hastaların %30,1'i Ig G Kappa tipi, %16,8'i (n=19) Ig G Lambda, %14,2'si (n=16) Ig A Kappa tipi MM hastasıydı. Hastaların %32,7'sinde (n=37) ekstramedüller hastalık, %21,2'sinde (n=24) diabetes mellitus mevcuttu.

Tablo 4-1. Hastaların Demografik, Multipl Miyelom tipi ve Ek Hastalık Özellikleri

	Mean±SD	Median (IQR)
Yaş (yıl)	65,13±11,68	66 (54-70)
Tanı Yaşı (yıl)	61,81±11,41	63 (54-70)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	48	42,5
Erkek	65	57,5
Multipl Myelom Tipi		
Ig G Kappa	34	30,1
Ig G Lambda	19	16,8
Ig A Kappa	16	14,2
Free Lambda	14	12,4
Free Kappa	13	11,5
Ig A Lambda	12	10,6
Ig M Lambda	1	0,9
Non-sekretuar	4	3,5
	n	%
Ekstramedüller Hastalık	76	67,3
Yok	37	32,7
Var		

Diabetes Mellitus		
Yok	89	78,8
Var	24	21,2
Toplam	113	100,0

Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametrelerin dağılımı Tablo 4.2’de sunuldu. Hastalarda lökosit sayısı (WBC) ortalama değeri $6,83 \pm 2,26 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin ortalama değeri $10,88 \pm 2,15 \text{ g/dl}$, trombosit sayısı ortalama değeri $248,65 \pm 101,59 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olarak belirlendi. Kreatinin ortalama değeri $1,53 \pm 1,35 \text{ mg/dl}$, kalsiyum ortalama değeri $9,74 \pm 1,40 \text{ mmol/L}$, LDH ortalama değeri $215,25 \pm 77,23 \text{ U/L}$, total protein ortalama değeri $8,39 \pm 1,84 \text{ mg/dL}$, albumin ortalama değeri $3,71 \pm 0,69 \text{ mg/dL}$ olarak kaydedildi.

Tablo 4-2. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Mean$\pm$SD	Median (IQR)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	$6,83 \pm 2,26$	6,7 (5,2-8,1)
Hemoglobin (g/dl)	$10,88 \pm 2,15$	10,7 (9,3-12,0)
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	$248,65 \pm 101,59$	254,0 (173,5-304,5)
Sedimentasyon (mm/saat)	$64,85 \pm 38,71$	64,0 (36,0-89,0)
Üre (mg/dl)	$51,69 \pm 30,23$	43,0 (31,0-61,5)
Kreatinin (mg/dl)	$1,53 \pm 1,35$	1,0 (0,8-1,5)
Sodyum (mmol/L)	$137,61 \pm 3,53$	137,0 (136,0-140,0)
Potasyum (mmol/L)	$4,43 \pm 0,53$	4,4 (4,0-4,8)
Kalsiyum (mmol/L)	$9,74 \pm 1,40$	9,4 (8,9-9,9)
Fosfor (mmol/L)	$4,52 \pm 8,24$	3,7 (3,2-4,2)
LDH (U/L)	$215,25 \pm 77,23$	202,0 (163,0-256,0)
AST (IU/L)	$18,95 \pm 7,94$	18,0 (13,0-22,5)
ALT (IU/L)	$16,75 \pm 9,40$	15,0 (10,0-22,0)
Total Protein (mg/dl)	$8,39 \pm 1,84$	8,2 (7,1-9,3)
Albumin (mg/dl)	$3,71 \pm 0,69$	3,8 (3,2-4,2)
CRP (mg/L)	$12,55 \pm 21,20$	6,6 (2,3-12,9)

Çalışmaya alınan MM hastalarının protein elektroforezi ve genetik verilerinin dağılımı Tablo 4.3'te listelendi. Ig G ortalanca değeri 12,0 (4,9-31,7) mg/L, Ig A ortalanca değeri 0,6 (0,2-3,8) mg/L, Ig M ortalanca değeri 0,1 (0,1-0,3) mg/L, Kappa ortalanca değeri 55,3 (15,0-298,0) mg/L, Lambda ortalanca değeri 26,4 (10,1-139,7) mg/L, Kappa/lambda oranı ortalanca değeri 2,6 (0,1-24,2), beta2 mikroglobulin ortalanca değeri 5,4 (3,2-10,6) olarak tespit edildi. Hastaların %72,6'sının (n=82) serum elektroforezinde M proteini mevcut, %27,4'ünün (n=31) serum immunfloresan elektroforezinde Ig G Kappa mevcuttu. Hastaların %33,6'sında (n=38) genetik anormallik tespit edildi.

Tablo 4-3. Hastalarda Protein Elektroforezi ve Genetik Verilerin Dağılımı

	Mean±SD	Median (IQR)
Ig G (mg/L)	22,91±24,68	12,0 (4,9-31,7)
Ig A (mg/L)	7,18±14,11	0,6 (0,2-3,8)
Ig M (mg/L)	0,57±2,81	0,1 (0,1-0,3)
Kappa (mg/L)	885,59±3913,95	55,3 (15,0-298,0)
Lambda (mg/L)	539,40±2341,53	26,4 (10,1-139,7)
Kappa/Lambda	59,22±239,11	2,6 (0,1-24,2)
Beta2 Mikroglobulin	8,26±8,00	5,4 (3,2-10,6)
	n	%
Protein Elektroforezi		
M Proteini Yok	31	27,4
M Proteini Var	82	72,6
Serum İFE		
M Proteini Yok	16	14,2
Ig G Kappa	31	27,4
Ig G Lambda	19	16,8
Ig A Kappa	16	14,2
Ig A Lambda	12	10,6
Free Lambda	11	9,7
Free Kappa	8	7,1
Genetik Anormallik		
Yok	75	66,4
Var	38	33,6

Araştırmaya dahil edilen MM hastalarının kemik iliği ve PET-CT bulgularının dağılımı Tablo 4.4'te sunuldu. Hastaların %58,3'ünün (n=66) kemik iliğinde fibrozis saptanmadı. Hastaların %31,9'unda (n=36) grade 1 kemik iliği fibrozisi belirlendi. Hastaların %57,5'inde (n=65) kemik iliği kappa pozitif, %44,2'sinde (n=50) kemik iliği lambda pozitif olarak tespit edildi. PET-CT görüntülemeleri değerlendirildiğinde hastaların %77,9'unda (n=88) litik lezyon, %32,7'sinde (n=37) ekstramedüller hastalık, %83,2'sinde (n=94) metabolik aktivasyon tespit edildi. PET/CT litik lezyon suv-max ortanca değeri 6,5 (4,2-9,1), PET/CT ekstramedüller lezyon SUVmax ortanca değeri 7,3 (5,6-12,2) olarak kaydedildi. Hastaların %48,6'sının (n=55) Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evre 3, %58,4'ünün Güncellenmiş uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) Evre 2 olarak belirlendi. Hastalarda kemik iliği plazma hücre oranı ortanca değeri 60,0 (30,0-70,0), CD138 ortanca değeri 60,0 (30,0-70,0) olarak belirlendi.

Tablo 4-4. Kemik İliği ve PET/CT Bulgularının Dağılımı

	n	%
Kemik İliği Fibrozisi		
Yok	66	58,3
Grade 1	36	31,9
Grade 2	8	7,1
Grade 3	3	2,7
Kemik İliği Kappa		
Negatif	48	42,5
Pozitif	65	57,5
Kemik İliği Lambda		
Negatif	63	55,8
Pozitif	50	44,2
PET/CT Litik Lezyon		
Yok	25	22,1
Var	88	77,9
PET/CT Ekstramedüller Hastalık		
Yok	76	67,3
Var	37	32,7
PET/CT Metabolik Aktivasyon		
Yok	19	16,8
Var	94	83,2
ISS		
Evre 1	29	25,7
Evre 2	29	25,7
Evre 3	55	48,6
R-ISS		

Evre 1	23	20,4
Evre 2	66	58,4
Evre 3	24	21,2
	Mean±SD	Median (IQR)
Kemik İliği Plazma Hücre Oranı	51,23±25,68	60,0 (30,0-70,0)
CD138	50,62±25,35	60,0 (30,0-70,0)
PET/CT Litik Lezyon SUVmax	7,76±6,08	6,5 (4,2-9,1)
PET/CT Ekstramedüller Lezyon SUVmax	9,55±5,01	7,3 (5,6-12,2)

ISS: Uluslararası evreleme sistemi

R-ISS: Güncellenmiş uluslararası evreleme sistemi

Multipl miyelom hastalarına verilen tedaviler ve hastalığın prognozuna ait verilerin dağılımı Tablo 4.5'te sunuldu. Hastaların %72,6'sına (n=82) VCd tedavisi, %12,4'üne (n=14) VRd tedavisi verildiği belirlendi. Olguların %81,4'ünde (n=92) tedaviye yanıt mevcuttu. Multipl miyelom hastalarının %54,0'ına (n=61) otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılmıştı. Tüm hastaların %22,1'inde (n=25) tedavi sonrası nüks olduğu, hastaların %37,2'sinin (n=42) exitus olduğu kaydedildi. Hastalardaki ortalama sağkalım süresi 29,23±19,33 ay, hastalıksız sağkalım ortalaması 22,19±15,91 ay olarak belirlendi.

Tablo 4-5. Tedavi ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

	n	%
Tedavi Rejimi		
VCd	82	72,6
VRd	14	12,4
VTd	6	5,3
CY-DEX	3	2,7
MP	3	2,7
VEL-DEX	2	1,8
MPT	1	0,9
Dara-VD	1	0,9
-	1	0,9
Tedavi Yanıtı		
Yok	21	18,6
PR	25	22,1
VGPR	19	16,8
CR	36	31,9
sCR	12	10,6
Tedavi Yanıtı		

Yok	21	18,6
Var	92	81,4
Otolog kök hücre nakli		
Yapılmadı	52	46,0
Yapıldı	61	54,0
Nüks		
Yok	88	77,9
Var	25	22,1
Son Durum		
Exitus	42	37,2
Sağ	71	62,8
	Mean±SD	Median (IQR)
Hastalıksız Sağkalım (ay)	22,19±15,91	20,0 (11,5-29,0)
Ortalama Sağkalım (ay)	29,23±19,33	26,0 (14,5-40,5)

Multipl miyelom hastalarının demografik hastalık ve ek hastalık özelliklerine göre tedavi yanıtları Tablo 4.6’da karşılaştırıldı. Yaş, tanı yaşı, cinsiyet, ekstramedüller hastalık ve diabetes mellitus varlığına göre tedavi yanıtının dağılımı istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Fakat istatikselsel olarak anlamlı olmasa da Ig A Kappa tanılı hastaların ($n=16$) tamamı tedaviye yanıt vermişti.

Tablo 4-6. Hastaların Demografik, Multiple miyelom ve Ek Hastalık Özelliklerine Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

	Tedavi yanıt +	Tedavi yanıt -	Test değeri	p
	(n=92)	(n=21)		
Yaş (yıl)	64,86±11,11	66,28±14,15	0,500*	0,618
Tanı Yaşı (yıl)	61,40±10,88	63,62±13,65	0,802*	0,424
Cinsiyet				
Kadın	37 (77,1)	11 (22,9)	1,035**	0,309
Erkek	55 (84,6)	10 (15,4)		
Multipl miyelom tipi				
Ig G Kappa	31 (91,2)	3 (8,8)		
Ig G Lambda	12 (63,2)	7 (36,8)		
Ig A Kappa	16 (100,0)	0 (0,0)		
Free Lambda	10 (71,4)	4 (28,6)	-	-
Free Kappa	9 (69,2)	4 (30,8)		
Ig A Lambda	9 (75,0)	3 (25,0)		
Ig M Lambda	1 (100,0)	0 (0,0)		

Nonsekretuar	4 (100,0)	0 (0,0)		
Ekstramedüller Hastalık				
Yok	60 (78,9)	16 (21,1)	0,935**	0,334
Var	32 (86,5)	5 (13,5)		
Diabetes mellitus				
Yok	74 (83,1)	15 (16,9)	0,829**	0,363
Var	18 (75,0)	6 (25,0)		

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Student's T Testi

**: Pearson Ki-kareTesti

Çalışmaya alınan hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tedavi yanıtına göre karşılaştırılması Tablo 4.7’de değerlendirildi. Tedavi yanıtı olan hastalarda kreatinin düzeyi tedavi yanıtı olmayan hastalara göre istatistiki olarak daha düşük tespit edildi (**p=0,025**). Diğer laboratuvar parametrelerinin tedavi yanıtına göre dağılımında istatistiki fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4-7. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerine Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

	Tedavi Yanıt+ (n=92)	Tedavi Yanıt- (n=21)	Test Değeri	p
Wbc ($10^3/\mu\text{L}$)	6,5 (5,2-7,8)	6,7 (5,2-8,3)	0,078*	0,938
Hemoglobin (g/dl)	10,92±2,21	10,75±1,92	0,322**	0,748
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	250,07±91,47	242,48±140,30	0,237**	0,815
Sedimentasyon (mm/saat)	65,11±38,60	63,71±40,12	0,148**	0,882
Üre (mg/dl)	40,5 (31,0-60,5)	54,0 (42,0-70,9)	0,144*	0,886
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,7-1,5)	1,2 (0,9-3,1)	2,241*	0,025
Sodyum (mmol/L)	137,0 (136,0-140,0)	138,0 (134,0-140,0)	0,282*	0,778
Potasyum (mmol/L)	4,42±0,50	4,44±0,63	0,142**	0,888
Kalsiyum (mmol/L)	9,4(8,9-9,8)	9,5 (9,2-10,4)	1,567*	0,117

Fosfor (mmol/L)	3,7 (3,1-4,2)	3,9 (3,5-4,2)	1,294*	0,196
LDH (U/L)	198,5 (161,2-253,7)	215,0 (175,0-294,5)	1,218*	0,223
AST (IU/L)	17,5 (13,0-22,0)	19,0 (14,0-28,5)	1,035*	0,301
ALT (IU/L)	15,0 (10,2-21,7)	15,0 (8,0-22,5)	0,621*	0,535
Total Protein (mg/dl)	8,4 (7,3-9,4)	7,4 (6,3-9,0)	1,617*	0,106
Albumin (mg/dl)	3,8 (3,2-4,2)	3,7 (3,0-4,4)	0,041*	0,968
CRP (mg/L)	6,8 (2,4-12,6)	6,1 (1,4-14,3)	0,144*	0,886

Mean±Standart Sapma; Median (IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

**: Student's T Testi

Multipl miyelom olgularının elektroforezi ve genetik verilere göre tedavi yanıtı Tablo 4.8'de değerlendirildi. Tedavi yanıtı olan hastalarda kappa, kappa/lambda oranı tedavi yanıtı olmayan hastalara göre istatistiki olarak daha yüksek, lambda düzeyi ise daha düşük tespit edildi (**p değerleri sırasıyla; p=0,012; p=0,004; p=0,007**). Tedavi yanıtına göre immünglobulin düzeyleri ve genetik anormallik dağılımında istatistiki fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 4-8. Hastalarda Protein Elektroforezi ve Genetik Verilere Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

	Tedavi Yanıt+ (n=92)	Tedavi Yanıt- (n=21)	Test Değeri	p
Ig G (mg/L)	11,5 (4,9-32,6)	14,4 (4,7-30,7)	0,251*	0,802
Ig A (mg/L)	0,8 (0,2-6,5)	0,3 (0,2-1,8)	1,544*	0,123
Ig M (mg/L)	0,1 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,705*	0,481
Kappa (mg/L)	76,7 (13,9-297,5)	18,4 (2,5-43,6)	2,507*	0,012
Lambda (mg/L)	15,0 (7,7-46,8)	80,4 (13,1-303)	2,674*	0,007
Kappa/Lambda	5,8 (0,3-26,9)	0,1 (0,0-1,5)	2,919*	0,004
Beta2 Mikroglobulin	5,2 (3,3-10,7)	6,4 (2,9-11,0)	0,170*	0,865
Protein Elektroforezi				
M Proteinini Yok	24 (77,4)	7 (22,6)	0,451**	0,502
M Proteinini Var	68 (82,9)	14 (17,1)		
Serum İFE				

M Proteini Yok	13 (81,2)	3 (18,8)		
Ig G Kappa	28 (90,3)	3 (9,7)		
Ig G Lambda	12 (63,2)	7 (36,8)		
Ig A Kappa	16 (100,0)	0 (0,0)	-	-
Ig A Lambda	9 (75,0)	3 (25,0)		
Free Lambda	8 (72,7)	3 (27,3)		
Free Kappa	6 (75,0)	2 (25,0)		
Genetik Anormallik				
Yok	61 (81,3)	14 (18,7)	0,001**	0,975
Var	31 (81,6)	7 (18,4)		

Median(IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

**: Pearson Ki-kareTesti

Multipl miyelom hastalarının kemik iliği ve PET/CT bulgularına göre tedavi yanıtları Tablo 4.9’da karşılaştırıldı. Kemik iliği kappa pozitif olan olgularda tedavi yanıt oranı daha yüksek ($p=0,046$), kemik iliği lambda pozitif olan olgularda tedavi yanıtı daha düşük ($p=0,022$) belirlendi. Tedavi yanıtı olan hastaların PET/CT ekstramedüller lezyon SUVmax değeri tedavi yanıtı olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p=0,021$). Nüks görülen hastalarda tedavi yanıtı anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,004$). Tedavi yanıtı olan hastaların hastalıksız ve ortalama sağ kalım süresi tedavi yanıtı olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 4-9. Kemik İliği ve PET/CT Bulgularına Göre Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

	Tedavi Yanıt+ (n=92)	Tedavi Yanıt- (n=21)	Test Değeri	p
Kemik İliği Fibrozisi				
Yok	54 (81,8)	12 (18,2)		
Grade 1	30 (83,3)	6 (16,7)	-	-
Grade 2	7 (87,5)	1 (12,5)		
Grade 3	1 (33,3)	2 (66,7)		
Kemik İliği Kappa				
Negatif	35 (72,9)	13 (27,1)	3,984**	0,046
Pozitif	57 (87,7)	8 (12,3)		

Kemik İliği Lambda				
Negatif	56 (88,9)	7 (11,1)	5,255**	0,022
Pozitif	36 (72,0)	14 (28,0)		
Kemik İliği Plazma Hücre Oranı	60,0 (30,0-70,0)	40,0 (22,5-70,0)	0,818***	0,414
CD138	60,0 (30,0-70,0)	40,0 (26,2-70,0)	0,761***	0,447
PET/CT Litik Lezyon SUVmax	6,4 (4,2-9,1)	6,7 (4,7-11,3)	0,714***	0,475
PET/CT Ekstramedüller Lezyon SUVmax	7,0 (5,5-11,7)	16,3 (8,9-22,5)	2,267***	0,021
PET/CT Litik Lezyon				
Yok	20 (80,0)	5 (20,0)	0,043*	0,779
Var	72 (81,8)	16 (18,2)		
PET/CT Ekstramedüller Hastalık				
Yok	60 (78,9)	16 (21,1)	0,935**	0,334
Var	32 (86,5)	5 (13,5)		
PET/CT Metabolik Aktivasyon				
Yok	14 (73,7)	5 (26,3)	0,902*	0,343
Var	78 (83,0)	16 (17,0)		
ISS				
Evre 1	22 (75,9)	7 (24,1)	3,590**	0,166
Evre 2	27 (93,1)	2 (6,9)		
Evre 3	43 (78,2)	12 (21,8)		
R-ISS				
Evre 1	18 (78,3)	5 (21,7)	-	-
Evre 2	55 (83,3)	11 (16,7)		
Evre 3	19 (79,2)	5 (20,8)		
Nüks				
Yok	67 (76,1)	21 (23,9)	7,328*	0,004
Var	25 (100,0)	0 (0,0)		
Son Durum				
Exitus	31 (73,8)	11 (26,2)	2,556**	0,110
Sağ	61 (85,9)	10 (14,1)		
Hastalıksız Sağkalım (ay)	20,0 (14,0-30,7)	6,0 (3,0-17,0)	4,066***	<0,001
Ortalama Sağkalım (ay)	29,5 (20,0-44,7)	8,0 (3,0-21,0)	4,630***	<0,001

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Fisher Exact Ki-kare Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

*** : Mann Whitney U Testi

PET/CT lezyon SUVmax değerlerinin sağkalımı tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. PET/CT litik lezyon SUVmax değeri için 6,85 ve daha küçük değerlerin sağkalımı %67,3 sensitivite ve %58,3 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,608 (p=0,085; Güven Aralığı: 0,482-0,735) olarak bulundu. PET-/CT ekstramedüller lezyon SUVmax değeri için 8,20 ve daha küçük değerlerin sağkalımı %65,0 sensitivite ve %58,8 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,560 (p=0,532; Güven Aralığı:0,371-0,749) olarak bulundu.

PET/CT litik lezyon SUVmax değerini ROC analizi sonucu 6,85 ve daha düşük değerler ile 6,85 üzeri değerler şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplar arasında kemik iliği bulgularının ve prognoz dağılımı Tablo 4.10'da verildi. PET/CT litik lezyon SUVmax değeri yüksek olan grupta ISS evre 3 oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,027). PET/CT litik lezyon SUVmax değeri yüksek olan grupta sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p=0,005).

Tablo 4-10. PET/CT Litik Lezyon Gruplarına Göre Kemik İliği ve Prognoz Verilerinin Değerlendirilmesi

	PET/CT litik Lezyon SUVmax		Test Değeri	p
	≤6,85 (n=75)	>6,85 (n=38)		
Kemik İliği Kappa				
Negatif	33 (44,0)	15 (39,5)	0,211**	0,646
Pozitif	42 (56,0)	23 (60,5)		
Kemik İliği Lambda				
Negatif	41 (54,7)	22 (57,9)	0,106**	0,744
Pozitif	34 (45,3)	16 (42,1)		
ISS				
Evre 1	16 (21,3)	13 (34,2)	7,252**	0,027
Evre 2	25 (33,3)	4 (10,5)		
Evre 3	34 (45,3)	21 (55,3)		

R-ISS				
Evre 1	13 (17,3)	10 (26,3)		
Evre 2	47 (62,7)	19 (50,0)	1,854**	0,396
Evre 3	15 (20,0)	9 (23,7)		
Tedavi Yanıtı				
Yok	13 (17,3)	8 (21,1)	0,231**	0,631
Var	62 (82,7)	30 (78,9)		
Nüks				
Yok	62 (82,7)	26 (68,4)	2,971**	0,085
Var	13 (17,3)	12 (31,6)		
Son Durum				
Exitus	21 (28,0)	21 (55,3)	8,027**	0,005
Sağ	54 (72,0)	17 (44,7)		
Hastalıksız Sağkalım (ay)	20,0 (13,0-29,0)	19,0 (9,0-21,2)	0,152***	0,879
Ortalama Sağkalım (ay)	25,0 (15,0-42,0)	29,5 (12,5-39,2)	0,340***	0,452

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Fisher Exact Ki-kare Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

PET/CT ekstramedüller lezyon SUVmax değerini ROC analizi sonucu 8,20 ve daha düşük değerler ile 8,20 üzeri değerler şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplar arasında kemik iliği bulgularının ve prognoz dağılımı Tablo 4.11’de verildi. PET/CT ekstramedüller lezyon SUVmax değeri yüksek olan grupta sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (**p=0,045**).

Tablo 4-11. PET/CT Ekstramedüller lezyon Gruplarına Göre Kemik İliği ve Prognoz Verilerinin Değerlendirilmesi

PET/CT Ekstramedüller lezyon SUVmax		Test Değeri	p
≤8,20 (n=96)	>8,20 (n=17)		

Kemik İliği Kappa				
Negatif	39 (40,6)	9 (52,9)	0,897**	0,344
Pozitif	57 (59,4)	8 (47,1)		
Kemik İliği Lambda				
Negatif	53 (55,2)	10 (58,8)	0,077**	0,782
Pozitif	43 (44,8)	7 (41,2)		
ISS				
Evre 1	23 (24,0)	6 (35,3)	-	-
Evre 2	25 (26,0)	4 (23,5)		
Evre 3	48 (50,0)	7 (41,2)		
R-ISS				
Evre 1	18 (18,8)	5 (29,4)	-	-
Evre 2	57 (59,4)	9 (52,9)		
Evre 3	21 (21,9)	3 (17,6)		
Tedavi Yanıtı				
Yok	17 (17,7)	4 (23,5)	0,323*	0,570
Var	79 (82,3)	13 (76,5)		
Nüks				
Yok	78 (81,2)	10 (58,8)	4,216*	0,056
Var	18 (18,8)	7 (41,2)		
Son Durum				
Exitus	32 (33,3)	10 (58,8)	4,018**	0,045
Sağ	64 (66,7)	7 (41,2)		
Hastaliksız Sağkalım (ay)	20,0 (13,0-29,0)	19,0 (9,0-31,2)	0,152***	0,879
Ortalama Sağkalım (ay)	25,0 (15,0-42,0)	29,5 (12,5-39,2)	0,340***	0,734

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Fisher Exact Ki-kare Testi

**: Pearson Ki-kareTesti

***: Mann Whitney U Testi

Multipl miyelom hastalarının demografik özellikleri, multipl miyelom tipi ve ek hastalık özelliklerine göre sağkalımları Tablo 4.12’de karşılaştırıldı. Exitus olan hastaların

yaşı ve tanı yaşları sağ olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; **p=0,005**; **p=0,011**). Cinsiyet, ekstramedüller hastalık ve diabetes mellitus varlığında sağkalım dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edildi (p>0,05). Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Ig M Lambda tanılı hasta %100 oranında exitus oldu.

Tablo 4-12. Demografik, Multipl Miyelom tipi ve Ek Hastalık Özelliklerine Göre Sağkalımın Değerlendirilmesi

	Sağ (n=71)	Exitus (n=42)	Test Değeri	p
Yaş (yıl)	62,76±11,07	69,14±11,70	2,898*	0,005
Tanı Yaşı (yıl)	59,73±11,12	65,33±11,15	2,584*	0,011
Cinsiyet				
Kadın	28 (58,3)	20 (41,7)	0,723**	0,395
Erkek	43 (66,2)	22 (33,8)		
Multiple Myelom Tipi				
Ig G Kappa	24 (70,6)	10 (29,4)	-	-
Ig G Lambda	9 (47,4)	10 (52,6)		
Ig A Kappa	11 (68,8)	5 (31,2)		
Free Lambda	11 (18,6)	3 (21,4)		
Free Kappa	8 (61,5)	5 (38,5)		
Ig A Lambda	5 (41,7)	7 (58,3)		
Ig M Lambda	0 (0,0)	1 (100,0)		
Non-sekretuar	3 (75,0)	1 (25,0)		
EkstramedüllerHastalık				
Yok	51 (67,1)	25 (32,9)	1,815**	0,178
Var	20 (54,1)	17 (45,9)		
Diabetes Mellitus				
Yok	54 (60,7)	35 (39,3)	0,835**	0,361
Var	17 (70,8)	7 (29,2)		

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Student's T Testi

**: Pearson Ki-kareTesti

Çalışmaya alınan hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin sağkalıma göre karşılaştırılması Tablo 4.13'te verildi. Yaşayan multipl miyelom hastalarında sedimentasyon, LDH düzeyi exitus olan hastalara göre daha düşük, potasyum ve albumin düzeyi ise daha yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; **p=0,001**; **p=0,003**; **p=0,023**; **p=0,010**). Diğer laboratuvar parametrelerinin sağkalıma göre dağılımında istatistiki fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4-13. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerine Göre Sağkalımın Değerlendirilmesi

	Sağ (n=71)	Exitus (n=42)	Test Değeri	p
Wbc ($10^3/\mu\text{L}$)	7,0 (5,3-8,3)	6,3 (4,9-7,5)	1,711*	0,087
Hemoglobin (g/dl)	11,1 (9,3-12,0)	10,3 (9,2-12,1)	0,374*	0,708
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	246,48±90,11	252,33±119,62	0,274**	0,785
Sedimentasyon (mm/saat)	55,93±35,87	79,93±39,06	3,324**	0,001
Üre (mg/dl)	41,0 (31,0-61,0)	45,5 (32,7-62,0)	0,535*	0,593
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,8-1,4)	1,1 (0,7-1,9)	0,416*	0,677
Sodyum (mmol/L)	137,60±3,66	137,64±3,34	0,054**	0,957
Potasyum (mmol/L)	4,52±0,49	4,28±0,56	2,307**	0,023
Kalsiyum (mmol/L)	9,4 (8,9-9,8)	9,5 (9,0-10,5)	1,193*	0,233
Fosfor (mmol/L)	3,7 (3,2-4,3)	3,7 (3,0-4,1)	0,753*	0,452
LDH (U/L)	195,0 (153,0-225,0)	230,5 (176,5-281,5)	3,015*	0,003
AST (IU/L)	18,0 (13,0-22,0)	18,0 (14,0-25,0)	0,979*	0,328
ALT (IU/L)	15,0 (10,0-23,0)	14,5 (10,0-18,1)	0,550*	0,582
Total Protein (mg/dL)	8,4 (7,1-9,4)	8,0 (7,1-8,9)	0,535*	0,593
Albumin (mg/dL)	4,0 (3,3-4,4)	3,4 (3,1-4,0)	2,562*	0,010
CRP (mg/L)	5,7 (2,0-12,2)	7,0 (2,3-16,1)	0,680*	0,496

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Student's T Testi

Multipl miyelom hastalarının protein elektroforezi, serum immünoelektroforezi ve genetik verilere göre sağkalım dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$)

Multipl miyelom hastalarının kemik iliği, PET/CT bulgularına göre sağkalımları arasındaki ilişki tablo 4.14'te verildi. Bu bulgular neticesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Nüks görülen hastalarda exitus oranı anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,002$).

Tablo 4-14. Kemik İliği ve PET/CT Bulgularına Göre Sağkalımın Değerlendirilmesi

	Sağ (n=71)	Exitus (n=42)	Test Değeri	p
Kemik İliği Fibrozisi				
Yok	41 (62,1)	25 (37,9)		
Grade 1	21 (58,3)	15 (41,7)	-	-
Grade 2	6 (75,0)	2 (25,0)		
Grade 3	3 (100,0)	0 (0,0)		
Kemik İliği Kappa				
Negatif	29 (60,4)	19 (39,6)	0,208**	0,648
Pozitif	42 (64,6)	23 (35,4)		
Kemik İliği Lambda				
Negatif	43 (68,3)	20 (31,7)	1,792**	0,181
Pozitif	28 (56,0)	22 (44,0)		
Kemik İliği Plazma Hücre Oranı	52,49±25,94	49,10±25,21	0,678***	0,499
CD138	51,04±25,60	49,90±25,21	0,229***	0,819
PET/CT Litik Lezyon SUVmax	6,0 (4,1-8,4)	7,6 (4,4-12,7)	1,723****	0,085
PET/CT Ekstramedüller Lezyon SUVmax	6,7 (5,5-12,3)	8,7 (5,7-13,3)	0,532****	0,537
PET/CT Litik Lezyon				
Yok	19 (76,0)	6 (24,0)	2,384**	0,123
Var	52 (59,1)	36 (40,9)		
PET/CT Ekstramedüller Hastalık				
Yok	51 (67,1)	25 (32,9)	1,815**	0,178
Var	10 (54,1)	17 (45,9)		

PET/CT Metabolik Aktivasyon				
Yok	15 (78,9)	4 (21,1)	2,540**	0,111
Var	56 (59,6)	38 (40,4)		
ISS				
Evre 1	21 (72,4)	8 (27,6)	2,215**	0,330
Evre 2	19 (65,5)	10 (34,5)		
Evre 3	31 (56,4)	24 (43,6)		
R-ISS				
Evre 1	17 (73,9)	6 (26,1)	2,920**	0,232
Evre 2	42 (63,6)	24 (36,4)		
Evre 3	12 (50,0)	12 (50,0)		
OKHN				
Yapılmadı	28 (53,8)	24 (46,2)	3,330**	0,068
Yapıldı	43 (70,5)	18 (29,5)		
Nüks				
Yok	62 (70,5)	26 (29,5)	9,897**	0,002
Var	9 (36,0)	16 (64,0)		

Mean±Standart Sapma (IQR); n(%)

*: Fisher Exact Ki-kare Testi

**: Pearson Ki-kare Testi

***: Student's T Testi

****: Mann Whitney U Testi

Multipl miyelom hastalarında kemik iliği plazma hücre oranı ile PET/CT lezyonlarının SUVmax'ları arasında yapılan korelasyonda anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4-15. Kemik İliği Plazma Hücre Oranı ile PET/CT Litik Lezyon ve Ekstramedüller Lezyon SUVmax Korelasyonu

		Kemik İliği Plazma Hücre Oranı
PET/CT Litik Lezyon SUVmax	r*	-0,021
	p	0,848
PET/CT Ekstramedüller Lezyon SUVmax	r*	-0,078
	p	0,647

r=Spearman Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Çalışmamız için literatür taradığımız zaman benzer çalışmaların olduğunu gördük. Bu çalışmalarda PET/CT bulgularının prognoz üzerine olan etkisi araştırılmış olup bazı çalışmaların retrospektif bazı çalışmaların ise prospektif olduğunu gördük.

Bartel ve ark. 2009 yılında 239 hasta ile yapmış oldukları prospektif çalışmada PET/CT deki litik lezyonların SUVmax değeri 3,9 üzerinde olması progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım üzerine kötü prognostik etki ettiği elde edilmiş (95).

Zamagni ve ark. 2011 yılında yaptıkları 192 hastalık prospektif bir çalışmada PET/CT litik lezyon SUVmax ve ekstramedüller hastalık varlığının ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkilerini araştırmışlar (96). Bu çalışmaya göre hastalar litik lezyon ve ekstramedüller hastalık için SUVmax değeri kullanılırken log-rank analizi yapıp 4,2 altında ve üstünde olacak şekilde 2 gruba ayırmışlar. SUVmax değeri 4,2'nin üstünde olması ortalama sağkalım için kötü prognostik özellik gösterdiği görülmüş ($p=0.024$). Bu çalışmada ayrıca ekstramedüller hastalığın SUVmax değeri 4,2 üzerinde olması kötü prognostik etki ile ilişkilendirilmiş ($p=0.013$).

Haznedar ve ark. 2011 yılında 61 hasta ile yapmış oldukları retrospektif çalışmada ekstramedüller hastalık varlığının sağkalım ile ilişkisini araştırmışlar (97). Çalışmada ekstramedüller hastalık SUVmax değeri büyüdükçe sağkalımın kısalması arasında anlamlı ilişki saptanmış ($p=0.03$).

Patriarca ve ark. 2015 yılında 54 hasta ile yapmış oldukları retrospektif bir çalışma ile multipl miyelom tanılı hastaların allojenik kök hücre nakli öncesindeki PET/CT görüntülemelerinde SUVmax değerinin 4,2'nin üzerinde olması ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından kötü prognostik olduğunu göstermişler. Bu çalışma ile ekstramedüller hastalığın olması da kötü prognoz ile ilişkili bulmuşlar (98).

Usmani ve ark. 2013 yılında yaptıkları 302 hastalık bir çalışmada multipl miyelomlu hastalarda indüksiyon tedavisinin 7.gününde ve ilk nakil öncesi kontrol PET/CT çekilmiş. Bu çalışma ile lezyon SUVmax değerinin 3,9'dan yüksek olması kısa progresyonsuz sağkalım, kısa toplam sağkalım ile ilişkili bulmuşlar (99).

Jamet ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları 40 hastalık retrospektif bir çalışmada nüks eden multipl miyelom hastalarında SUVmax değerinin 15,9 üzerinde olması ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için olumsuz risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (100).

Lapa ve ark. 2014 yılında yapmış oldukları retrospektif çalışmada ROC analizi kullanılarak SUVmax değeri bulmuşlar. Bu değer 18,57 olarak hesaplanmış. SUVmax değeri 18,57'den büyük olduğu zaman progresyonsuz sağkalımda anlamlı düşüş gözlenmiş olup toplam sağkalımla ilişkisi gösterilememiş ($p=0.037$). Çalışmada istatistiki olarak anlamlı olmasa da SUVmax değeri 10,36'den büyük olması halinde total sağkalımda azalma göze çarpmaktadır ($p=0.106$). Bu çalışmada ekstremiteler hastalığının olması tek başına kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir ($p=0.049$) (101).

Bizim çalışmamızda ise ROCanalizi yapılarak litik lezyonlar ve ekstremiteler hastalık için SUVmax değeri hesaplanmış olup bu değerler sırasıyla 6,85 ve 8,20 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak lezyonların SUVmax değeri yükseldikçe ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu. Fakat SUVmax değerleri litik lezyon için 6,85 ve ekstremiteler hastalık için 8,20 değerinden yüksek olması halinde sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0,005$ ve $p=0.045$). Literatür ve bizim çalışmamızda sonuçların farklı çıkmasını çalışmalara alınan hastaların yaş ortalaması, hasta sayılarının farklı olmasına bağlı olduğunu düşündük.

Yine literatürdeki çalışmalarda ekstremiteler hastalık varlığı kötü prognostik etken olarak değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızda toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Sager ve ark. yapmış olduğu 42 hasta içeren bir çalışmada kemik iliği plazma hücre yüzdesi ile PET/CT SUVmax değerleri arasında korelasyon saptamışlar. Bu çalışma sonucunda multipl miyelom takibinde kemik iliği biyopsisi yerine PET/CT takibi kullanılabileceği fikrine varmışlar (102). Bizim çalışmamızda ise kemik iliği plazma hücre oranı ile PET/CT lezyonlarının SUVmax değeri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Dogaru ve ark. 2011 yılında yapmış oldukları 9 hasta içeren bir çalışmada serum kappa, lambda düzeylerinin tedaviye yanıt fikri açısından anlamlı olabileceğini bildirmiştir

(103). Fuchida ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada kappa, lambda düzeylerinin erken dönemde tedaviye yanıt değerlendirmesi açısından anlamlı olabileceğini göstermiştir (104). Bizim çalışmamızda ise tanı anında ölçülen serum kappa düzeyi yüksek olması tedaviye yanıt verme açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$). Çalışmamızda tanı anında yüksek lambda düzeylerinin olması tedaviye yanıt açısından kötü prognostik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.007$).

Snozek ve ark. 2008 yılında yapmış oldukları 790 hasta içeren kohort çalışmada Kappa/ Lambda oranı için analiz yapılarak kesme noktası <0.03 veya >32 olacak şekilde ayarlanıp ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirilmiş. Çalışmada Kappa/ Lambda oranı belirlenen aralık içerisinde ise ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha yüksek saptanmış ($p=0.001$) (105).

Bizim çalışmamızda ise Kappa/Lambda oranı ortalama 5,8 olup istatistiksel olarak tedaviye yanıt ile anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Literatürdeki çalışmadan farklı olarak çalışmamızda Kappa/Lambda ortalama değeri kullanılmıştır.

Literatür taraması yaptığımız zaman ISS evreleme sistemi ile PET/CT litik lezyon SUVmax değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olmadığını gördük. Çalışmamıza göre PET/CT SUVmax değeri 6,85'in üzerinde olan hastaların ISS evre III olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.027$). Çalışmamızdaki hasta sayısı ve ROC analizi sonucu bulunan 6,85 değeri çalışmamıza özgü olmasından dolayı bu ilişkinin daha fazla çalışma ile kanıtlanması gerektiğine inanmaktayız. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Hasta sayısı daha fazla olan çalışmalarda bu ilişki daha kuvvetli gösterilebilir. Daha fazla çalışma ile litik lezyon SUVmax değerine göre evre tahmini yapılması olasıdır.

Haznedar ve ark. 2011 yılında 61 hasta ile yapmış oldukları retrospektif çalışmada ekstramedüller lezyon SUVmax değeri ile ISS evrelemesi arasında ilişki olduğu görülmüş. SUVmax büyüdükçe ISS evresi de evre 1'den evre 3'e yükseldiği görülmüş ($p=0.013$) (97). Bizim çalışmamızda ise ekstramedüller hastalık ile ISS evrelemesi arasında anlamlı bir sonuç saptanmadı.

Varettoni ve ark. 2010 yılında yapmış oldukları 1003 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ekstramedüller hastalık insidansını %13 olarak bulmuşlar (106). Jagosky ve ark.

2020 yılında yaptıkları bir derleme de ekstramedüller hastalık insidansının yeni tanı alan hastalarda %3-5 olduğunu, nüks eden multipl miyelom tanılı hastalarda bu oranın %20'ye kadar çıkabildiğini göstermişlerdir (107). Bizim çalışmamızda ekstramedüller hastalık insidansı %32,7 olarak literatüre göre yüksek saptandı. Çalışmaya alınan hastalarımızın PET/CT'deki tutulum olan bölgelerden biyopsi ile kanıtlanmamış olması ekstramedüller hastalık insidansının yüksek olmasına neden olduğu düşünüldü.

Literatür taraması yaptığımız zaman PET/CT litik lezyon ve/veya ekstramedüller hastalık SUVmax değerleri ile tedaviye yanıt değerlendirmesini içeren çalışma olmadığını gördük. Bizim çalışmamızda litik lezyon SUVmax değeri ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Fakat ekstramedüller hastalık SUVmax değerinin arttıkça tedaviye yanıtın azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.021$).

Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak sağ kalan hastaların albümin düzeyleri daha yüksek, LDH düzeyleri daha düşük, sedimantasyon değeri daha düşük, kreatinin değerleri daha düşük, tanı yaşlarını daha genç olarak saptadık.

6.SONUÇ

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal, malign plazma hücrelerinin birikmesiyle meydana gelen bir hematolojik malignitedir. Tanı ve tedavi takibinde PET/CT son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır. Biz de çalışmamızda PET/CT'nin prognostik önemini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre PET/CT'nin MM hastalığı için prognozu göstermede anlamlı katkıları mevcuttur.

- Ekstramedüller hastalık SUVmax değerinin arttıkça tedaviye yanıtın azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- Çalışma sonucunda PET/CT SUVmax değeri 6,85'in üzerinde olan hastaların ISS evre III olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha fazla çalışma ile litik lezyon SUVmax değerine göre evre tahmini yapılması olasıdır.
- PET/CT SUVmax değerleri litik lezyon için 6,85 ve ekstramedüller hastalık için 8,20 değerinden yüksek olması halinde sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır.
- Özellikle tedaviye yanıt ile PET/CT arasındaki ilişkinin daha fazla sayıda çalışma ile ilişkilendirilmesi ile tedavi planlanması açısından değerli bilgiler elde edilebileceğini düşünüyoruz.
- Çalışmamızın kısıtlı yönlerine bakacak olursak hasta sayısının az olması olarak gösterilebilir. Daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar ile PET/CT'nin multipl miyelomdaki prognostik öneminin kanıtlanması gerekmektedir.

7.KAYNAKÇA

1. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine*. 2019 Jan 16;19(1):58–60.
2. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017 Aug;33(3):225–36.
3. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Jul 11;
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
5. Jagannath S. Pathophysiological Underpinnings of Multiple Myeloma Progression. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2008 Sep;14(7 Supp A):7–11.
6. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016 Dec;43(6):676–81.
7. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Aug;25(8):871–9.
8. Naymagon L, Abdul-Hay M. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. *J Hematol Oncol*. 2016 Dec 30;9(1):52.
9. Bladé J. Multiple Myeloma in Patients Younger Than 30 Years. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 8;156(13):1463.
10. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial Multiple Myeloma: a Family Study and Review of the Literature. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Oct 3;93(19):1479–83.
11. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016 Dec;43(6):676–81.

12. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001–7. *Br J Haematol.* 2013 Nov 14;163(4):465–77.
13. Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB, Hrubec Z. A prospective study of tobacco use and multiple myeloma: evidence against an association. *Cancer Causes and Control.* 1992 Jan;3(1):31–6.
14. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health.* 2004 Jun;30(3):215–22.
15. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of Multiple Myeloma and Benzene Exposure. *J Epidemiol.* 2001;11(6):249–54.
16. Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2003 May;121(3):405–10.
17. Suan D, Sundling C, Brink R. Plasma cell and memory B cell differentiation from the germinal center. *Curr Opin Immunol.* 2017 Apr;45:97–102.
18. Rose DR. The generation of antibody diversity. *Am J Hematol.* 1982 Aug;13(1):91–9.
19. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2011 Mar 17;364(11):1046–60.
20. Ouzzif Z, Doghmi K, Messaoudi N, Bouhsain S, El Machtani S, Biaz A, et al. Epidemiology of monoclonal gammopathy in Morocco – A hospital-based study. *Cancer Rep.* 2023 May 31;6(5).
21. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma. *Cancer Res.* 2004 Feb 15;64(4):1546–58.
22. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer.* 2002 Mar;2(3):175–87.

23. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Wellik L, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1715–7.
24. GALEA HR, COGNÉ M. GM-CSF and IL-12 production by malignant plasma cells promotes cell-mediated immune responses against monoclonal Ig determinants in a light chain myeloma model. *Clin Exp Immunol*. 2002 Aug 5;129(2):247–53.
25. Vacca A, Ria R, Ribatti D, Semeraro F, Djonov V, Di Raimondo F, et al. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica*. 2003 Feb;88(2):176–85.
26. Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, Azab AK, Tai YT, Reagan M, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *Journal of Clinical Investigation*. 2013 Apr 1;123(4):1542–55.
27. Kulkarni M, Daggett J, Bender T, Kuehl W, Bergsagel P, Williams M. Frequent inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p18 by homozygous deletion in multiple myeloma cell lines: ectopic p18 expression inhibits growth and induces apoptosis. *Leukemia*. 2002 Jan 1;16(1):127–34.
28. Nusse R, Fuerer C, Ching W, Harnish K, Logan C, Zeng A, et al. Wnt Signaling and Stem Cell Control. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2008 Jan 1;73(0):59–66.
29. de Baat P, Heijboer MP, de Baat C. [Development, physiology, and cell activity of bone]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2005 Jul;112(7):258–63.
30. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood*. 2001 Dec 15;98(13):3527–33.
31. Spaan I, Raymakers RA, van de Stolpe A, Peperzak V. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. *J Hematol Oncol*. 2018 Dec 18;11(1):67.
32. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001 Sep 10;20(40):5611–22.
33. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006 Feb;132(4):410–51.

34. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan 30;23(1):3–9.
35. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul 1;59(4):225–49.
36. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4701–5.
37. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the Need for Urine Studies in the Screening Algorithm for Monoclonal Gammopathies by Using Serum Immunofixation and Free Light Chain Assays. *Mayo Clin Proc*. 2006 Dec;81(12):1575–8.
38. Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E. Non-secretory myeloma: one, two, or more entities? *Oncology (Williston Park)*. 2013 Sep;27(9):930–2.
39. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007 May;137(3):240–3.
40. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):360–76.
41. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
42. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538–48.
43. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Sep 31;9(9):494–6.

44. Foucar K, Kroft SH, McKenna RW, Peterson LC. Tumors of the Bone Marrow. American Registry of Pathology Washington, DC; 2016.
45. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):2955–62.
46. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients With Multiple Myeloma: The Intergroupe Francophone du Myélome Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Aug 1;31(22):2806–9.
47. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients With Multiple Myeloma: The Intergroupe Francophone du Myélome Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Aug 1;31(22):2806–9.
48. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e302–12.
49. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Feb 20;33(6):657–64.
50. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 4;365(5):474–5.
51. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar S V. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Apr 16;27(4):941–6.
52. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Dec 31;28(12):2402–3.

53. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 20;23(15):3412–20.
54. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Sep 10;33(26):2863–9.
55. Vu T, Gonsalves W, Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015 Oct 23;5(10):e363–e363.
56. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
57. Larsen JT, Chee CE, Lust JA, Greipp PR, Rajkumar SV. Reduction in plasma cell proliferation after initial therapy in newly diagnosed multiple myeloma measures treatment response and predicts improved survival. *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2702–7.
58. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012 Nov 1;97(11):1761–7.
59. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood*. 1998 Apr 1;91(7):2501–7.
60. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology*. 2010 Feb;21(2):325–30.
61. Cline MJ, Berlin NI. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med*. 1962 Oct;33(4):510–25.
62. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):790–5.

63. Principal discussant: Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int.* 1995 Oct;48(4):1347–61.
64. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2020 May 21;135(21):1833–46.
65. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine.* 1980 Sep;59(5):380–92.
66. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy. *JAMA.* 2017 Dec 5;318(21):2099.
67. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal Amyloidosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013 Sep;8(9):1515–23.
68. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism.* 2018 Mar;80:80–90.
69. Spira G, Silvian I, Tatarsky I, Hazani A. A Calcium Binding IgG Myeloma Protein. *Scand J Haematol.* 2009 Apr 24;124(3):193–8.
70. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity Syndrome. *J Intensive Care Med.* 1995 May 1;10(3):128–41.
71. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 Oct 15;49(8):1211–25.
72. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jan;47(8):1570–82.
73. Kehrner M, Koob S, Strauss A, Wirtz D, Schmolders J. Multiples Myelom – aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. *Z Orthop Unfall.* 2017 Oct 14;155(05):575–86.

74. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 May;102(5):910–21.
75. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10068):519–27.
76. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1582–96.
77. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4375–82.
78. Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1;6(11):1759.
79. Shaughnessy JD, Zhou Y, Haessler J, Van Rhee F, Anaissie E, Nair B, et al. *TP53* deletion is not an adverse feature in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Br J Haematol*. 2009 Nov 12;147(3):347–51.
80. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020 Aug 20;136(8):936–45.
81. Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-Dose Therapy and Autologous Blood Stem-Cell Transplantation Compared With Conventional Treatment in Myeloma Patients Aged 55 to 65 Years: Long-Term Results of a Randomized Control Trial From the Group Myelome-Autogreffe. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Dec 20;23(36):9227–33.

82. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 10;366(19):1770–81.
83. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1317–30.
84. multipl myelom tanı ve tedavi kılavuzu [Internet]. Available from: www.thd.org.tr
85. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–46.
86. Sönmezoğlu K. [The use of FDG-PET scanning in lung cancer]. *Tuberk Toraks*. 2005;53(1):95–114.
87. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Köhl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging*. 2006 Feb 7;31(1):25–35.
88. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med*. 1999 Apr;40(4):591–603.
89. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H, Oguchi M, Taniguchi M, et al. Comparison of [(18)F]FDG PET and (201)Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001 Oct;42(10):1489–96.
90. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Aug;195(2):310–20.
91. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Dec 1;30(12):1–1.

92. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med*. 2001 Aug;42(8):1238–42.
93. Devaraj A, Cook GJR, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging—promises and problems. *Clin Radiol*. 2007 Feb;62(2):97–108.
94. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006 May;47(5):885–95.
95. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, Shaughnessy JD, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2068–76.
96. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011 Dec 1;118(23):5989–95.
97. Haznedar R, Akı SZ, Akdemir ÖU, Özkurt ZN, Çeneli Ö, Yağcı M, et al. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jun 2;38(6):1046–53.
98. Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E, Montefusco V, Bruno B, Englaro E, et al. The Role of Positron Emission Tomography with 18F-Fluorodeoxyglucose Integrated with Computed Tomography in the Evaluation of Patients with Multiple Myeloma Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Jun;21(6):1068–73.
99. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013 Mar 7;121(10):1819–23.
100. Jamet B, Bailly C, Carlier T, Planche L, Touzeau C, Kraeber-Bodéré F, et al. Added prognostic value of FDG-PET/CT in relapsing multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jan 2;60(1):222–5.

101. Lapa C, Lückerrath K, Malzahn U, Samnick S, Einsele H, Buck AK, et al. 18FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget*. 2014 Sep 15;5(17):7381–91.
102. Sager S, Ergül N, Ciftci H, Cetin G, Güner Sİ, Cermik TF. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol*. 2011 Jul 13;40(7):843–7.
103. Dogaru M, Lazăr V, Coriu D. Assessing the efficiency of free light chain assay in monitoring patients with multiple myeloma before and after autologous stem cell transplantation along with serum protein electrophoresis and serum protein immunofixation. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2011;70(1):15–22.
104. Fuchida S ichi, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Haruyama H, Itoh S, et al. Serial measurement of free light chain detects poor response to therapy early in three patients with multiple myeloma who have measurable M-proteins. *Int J Hematol*. 2012 Nov 2;96(5):664–8.
105. Snozek CLH, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*. 2008 Oct 3;22(10):1933–7.
106. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of Oncology*. 2010 Feb;21(2):325–30.
107. Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Apr 20;15(2):62–71.

