



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

**MULTİPL MYELOM TANILI 2. NÜKS GELİŞEN
HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ REJİMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. FEYZANUR YILDIRIM

SAMSUN - 2024



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

**MULTİPL MYELOM TANILI 2. NÜKS GELİŞEN
HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ REJİMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. FEYZANUR YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. HİLMİ ATAY

SAMSUN – 2024

TEŞEKKÜRLER

Başta İç hastalıkları A.B.D öğretim üyeleri olmak üzere eğitim sürecimde emeği geçen bütün hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, yardımını esirgemeyen tez danışman hocam sayın Prof. Dr. M. Hilmi ATAY'a,

Tez çalışmamda ve iyi kötü her anımda yanımda olan, manevi desteklerini hiç esirgemeyen canım arkadaşlarım Dr. M. Gökçe MIRMIR ve Dr. Jamila BEYDULLAYEVA'ya,

Hayatım boyunca yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, beni her zaman destekleyen, başarımın görünmez mimarları canım annem, babam ve kardeşime,

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Feyzanur YILDIRIM

BEYAN

“Multipl myelom tanılı 2. nüks gelişen hastalarda kullanılan tedavi rejimlerinin karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Feyzanur YILDIRIM

Samsun 2024

ÖZET

Amaç: Multipl myelom (MM) kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır ve sıklığı giderek artmaktadır. Yeni ajanlar ve tedavi rejimleri gelişmesine rağmen nüksler ile seyretmektedir. Çalışmamızda MM tanılı takibinde ikinci nüks gelişen hastaların tedavi rejimlerinin etkinlikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji departmanında Ocak 2014 ile Aralık 2023 tarihleri arasında MM tanılı takibinde ikinci nüks gelişen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların MM alt tipi, hiperkalsemi varlığı, renal fonksiyon bozukluğu varlığı, kemik lezyon varlığı, anemi varlığı, komorbidite varlığı, OKHN varlığı, ilk tedavide kullanılan rejimler, birinci ve ikinci nükse kadar süre, birinci ve ikinci nükste kullanılan tedaviler, genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analizler ise SPSS v21 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların %55,5'i erkek, %44,5'i kadındı. Yaş ortalaması 63±9,43 yıl olarak saptandı. Başlangıçta bulguları arasında en sık olan anemi (%88,8) olarak saptandı. En sık görülen komorbidite ise hipertansiyon (%27,8) olarak saptandı. Çalışmada OS ortalama 67,98 ay olarak bulundu. İlk tedavi ile birinci nükse kadar geçen süre değerlendirildiğinde, bortezomib alan hastalarda birinci nükse kadar geçen süre daha uzun saptandı (ortanca süre: 48 ay, $p=0,013$). Birinci nükste kullanılan tedavilerden iksazomibin remisyon oluşturma ihtimalini artırmakta olduğu saptandı ($p=0,006$). Birinci nükste uygulanan tedavi rejimi ile ikinci nüks arasındaki süre karşılaştırıldığında, tedavi türleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,367$). OKHN yapılan hastalarda OS süreleri daha uzun saptandı. İkinci nükste daratumumab veya iksazomib kullanılması remisyonda hastalık oluşturma ihtimalini artırmakta olduğu saptandı ($p=0,024$, $0,008$).

Sonuç: MM'da ikinci nüks sonrası tedavi seçimi, hastanın demografik özellikleri, komorbiditeleri ve önceki tedavi yanıtları doğrultusunda planlanmalıdır. Daratumumab ve iksazomib kullanmak RRMM'da remisyon oluşturma olasılığını artırmaktadır. Çalışma, ikinci nüks sonrası kullanılan tedavi rejimlerinin etkinliği

konusunda önemli veriler sunarak, gelecekteki klinik uygulamalara ışık tutmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom; Relaps/Refrakter Multipl Myelom; İmmunomodülatör Ajanlar; Proteozom inhibitörleri; Anti-CD38 Monoklonal Antikorlar



ABSTRACT

Introduction and Aim: Multiple myeloma (MM) is a disease characterized by the neoplastic proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow. It accounts for 10% of hematologic malignancies, and its incidence is steadily increasing. Despite advancements in new agents and treatment regimens, it continues with relapses. In our study, the effectiveness of the treatment regimens patients with MM diagnosis who developed a second relapse during follow-up were evaluated retrospectively.

Materials and Methods: In this study, patients diagnosed with MM and who developed a second relapse during follow-up at the Hematology Department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between January 2014 and December 2023 were evaluated. The patients' MM subtype, presence of hypercalcemia, presence of renal dysfunction, presence of bone lesions, presence of anemia, presence of comorbidities, presence of ASCN, regimens used in the first treatment, time from the first to the second relapse, treatments used in the first to the second relapse, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS) rates were retrospectively examined. Statistical analyses were performed using SPSS v21 software.

Results: Of the patients, 55.5% were male and 44.5% were female, The recorded age was 63 ± 9.43 years. Anemia was the most common initial symptom (88.8%), and hypertension was the most frequently observed comorbidity (27.8%). The average OS was found to be 67.98 months. The time to first relapse was significantly longer in patients treated with bortezomib during initial therapy (median time: 48 months, $p=0.013$). Among the treatments used in the first relapse, ixazomib was found to increase the likelihood of inducing remission ($p=0.006$). When the treatment regimen applied in the first relapse was compared with the time between the second relapse, no significant difference was found between the treatment types ($p=0.367$). Patients who underwent ASCT had longer OS durations. In the second relapse, the use of daratumumab or ixazomib was found to increase the probability of the disease going into remission ($p=0.024, 0.008$).

Conclusion: Treatment selection after the second relapse in MM should be tailored based on the patient's demographic characteristics, comorbidities, and responses to

previous treatments. The use of daratumumab and ixazomib increases the likelihood of achieving remission in relapsed/refractory MM (RRMM). This study provides important data on the efficacy of treatment regimens used after the second relapse, aiming to guide future clinical practices.

Keywords: Multiple Myeloma; Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Immunomodulatory Agents; Proteasome Inhibitors; Anti-CD38 Monoclonal Antibodies



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyoloji.....	3
2.4. Patogenez	3
2.5. Klinik	5
2.5.1. Hiperkalsemi	6
2.5.2. Anemi.....	7
2.5.3. Renal fonksiyon bozukluğu	8
2.5.4. Kemik Hastalığı	10
2.5.5. Enfeksiyon	12
2.5.6. Hemostatik bozukluk	13
2.6. Laboratuvar	14
2.7. Görüntüleme	15
2.8. Tanı	16
2.9. Ayırıcı tanı	18
2.10. Evreleme ve Prognoz	19
2.11. Tedavi	20
2.11.1. OKHN uygun olan hastalarda ilk tedavi	22
2.11.2. OKHN uygun olmayan hastalarda ilk tedavi	24
2.11.3. Relaps/refrakter MM tedavisi	24
2.11.4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. Hasta seçimi	28
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	28

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	28
3.4. Çalışmada bakılan parametreler	28
3.5. İstatistiksel analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	31
4.2. Hastaların klinik özellikleri.....	31
4.3. Hastaların komorbidite varlığı	32
4.4. Evreleme	32
4.5. Hastalarda genel sağkalım (OS) oranları	33
4.6. Hastaların ilk tedavileri ile mevcut durum ilişkisi	34
4.7. İlk tedavilere göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması	34
4.8. OKHN varlığı ile mevcut durumlar arasındaki ilişki	35
4.9. OKHN varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süreler	36
4.10. Birinci nükste kullanılan tedaviler ile ikinci nükse kadar geçen süre arasındaki ilişki	37
4.11. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile mevcut durum arasındaki ilişkinin incelenmesi	37
4.12. İkinci nükste kullanılan tedavi ile OS arasındaki ilişki.....	38
4.13. Komorbidite varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süre.....	39
4.14. MM alt tipi ile mevcut durum arasındaki ilişkinin incelenmesi	39
4.15. MM alt tipine göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması ..	40
5.TARTIŞMA.....	41
6. TEZİN GÜÇLÜ YÖNLERİ ve KISITLILIKLARI.....	46
7. SONUÇLAR.....	47
8. KAYNAKÇA.....	48
9. EKLER	58
9.1. Etik kurul onayı.....	58
9.2. Orjinallik raporu.....	59

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AL: Primer amiloidoz

ASC: Amerikan Kanser Derneği

BCMA: B hücresi olgunlaşma antijeni

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCd: Karfilzomib, siklofosfamid, deksametazon

CRAB: Hiperkalsemi, renal fonksiyon bozukluğu, anemi, kemik lezyon varlığı

CRd: Karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon

CTA: Kanser/testis antijeni

Dara-VTd: Daratumumab, bortezomib, talidomid ve deksametazon

DPd: Daratumumab, pomalidomid ve deksametazon

DRd: Daratumumab, lenalidomid ve deksametazon

DVd: Daratumumab, bortezomib ve deksametazon

ECAS: Amerika Kanser Anemi Araştırması

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

Fas-L: Fas ligandı

FEV: Zorlu ekspiratuar hacim

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

FLC: Serbest ağır ve hafif zincirler

GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlemevi

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

IFN: İnterferon

IgH: İmmünoglobulin Ağır Zincir

IL: İnterlökin

IPD: İksazomib, pomalidomid ve deksametazon

IRd: İksazomib, lenalidomid ve deksametazon

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi

KPd: Karfilzomib, pomalidomid ve deksametazon

LDH: Laktat dehidrogenaz

LPL: Lenfoplazmasitik lenfoma

M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör

MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati

MIDD: Monoklonal Ig birikim hastalığı

MIP-1 α : Makrofaj inflamatuvar peptid 1- α

MM: Multipl myelom

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NÜS: Normalin üst sınırı

OAF: Osteoklast aktive edici fonksiyon

OKHN: Otolog kök hücre nakli

ORR: Genel yanıt oranı

OPG: Osteoprotegerin

OS: Genel sağkalım

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi

PFS: Progresyonsuz sağkalım

PI: Proteozom inhibitörü

POEMS sendromu: Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein ve cilt değişiklikleri

RANKL: Nükleer faktör kappa-B ligandı

R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi

RRMM: Relaps veya refrakter multipl myelom

Runx2: Runt related transkripsiyon faktörü 2

SDF-1 α : Stromal kaynaklı faktör-1 α

SEER: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar

sFRP-2: Frizzled related protein-2

SLİM (kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı)

SMM: Smoldering multipl miyelom

SPEP: Serum protein elektroforezi

TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü

THP: Tamm Horsfall mukoproteini

TNF: Tümör nekroz faktörü

TNTT: Sonraki tedaviye kadar geçen süre

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1

VCd: Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon

VDT-PACE: Bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VLA-4: Multipl miyelom hücrelerinin yüzeyinde bulunan $\alpha 4\beta 1$ integrin

VRd: Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon

WM: Waldenström makroglobulinemisi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Her iki cinsiyet için ülkelere göre MM sıklığını gösteren grafik[2]	3
Şekil 2. Multipl miyelom'a dönüşümü özetleyen şema[21]	4
Şekil 3. Multipl miyelomda görülen hiperkalsemi ve kemik lezyonlarından sorumlu moleküler faktörler, bu faktörlerin etkilediği hücrelerin gösterildiği şema	7
Şekil 4.(A) hematoksilen ve eozin boyalı kesit, (B) Elektron mikroskobu, (C) immunfloresan mikroskopisi.....	9
Şekil 5. Miyelom kemik hastalığında oluşan litik lezyonların direk grafi, manyetik rezonans görüntüleme ve PET-CT görüntüleri	10
Şekil 6. Miyelom kemik hastalığı patogenezi	11
Şekil 7. OKHN uygun hastalarda risk sınıflandırmasına göre ilk tedavi önerileri ..	22
Şekil 8. OKHN uygun olmayan hastalarda risk durumuna göre tedavi önerileri	24

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Multipl miyelomda klinik bulgularının dağılımı[8].....	6
Tablo 2. Multipl miyelomda laboratuvar bulgularının dağılımı[8].....	6
Tablo 3. Multipl miyelom'da böbrek yetmezliği nedenleri[44-46]	9
Tablo 4. Multipl miyelom hastalarında enfeksiyonlara yol açan faktörler	12
Tablo 5. Multipl miyelom tanı ve takibinde kullanılan tetkikler	14
Tablo 6. CRAB ve SLİM kriterleri	17
Tablo 7. Multipl miyelom hastalarında hasta ilişkili prognostik faktörler.....	19
Tablo 8. Multipl miyelom hastalarında hastalık ilişkili prognostik faktörler	19
Tablo 9. R-ISS risk grupları	20
Tablo 10. R-ISS risk gruplarına göre sağ kalım oranları	20
Tablo 11. Multipl miyelom hastalarında OKHN uygunluk kriterleri	21
Tablo 12. Multipl miyelom hastalarında risk sınıflandırması.....	21
Tablo 13. Multipl miyelom tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları	22
Tablo 14. Lenalidomid refrakter hastalarda kullanılan lenalidomid bazlı ve bortezomib bazlı tedaviler	26
Tablo 15. IMWG tarafından oluşturulan yanıt kriterleri.....	27
Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	31
Tablo 17. Hastaların başlangıç bulguları sıklığı ve cinsiyetlere göre dağılımı.....	32
Tablo 18. Tanı anında hastalardaki komorbidite varlığı ve sıklığı	32
Tablo 19. Evreleme	33
Tablo 20. Genel sağkalıma (OS) etki eden faktörler.....	33
Tablo 21. İlk tedaviler ile mevcut durumlar arasındaki ilişkinin incelenmesi	34
Tablo 22. İlk tedavilere göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 23. OKHN varlığı ile mevcut durumlar arasındaki ilişkinin incelenmesi	36
Tablo 24. OKHN varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 25. Birinci nükste kullanılan tedaviler ile ikinci nükse kadar geçen süre arasındaki ilişki.....	37
Tablo 26. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile mevcut durum arasındaki ilişki	38
Tablo 27. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile OS arasındaki ilişki	39
Tablo 28. Komorbidite varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 29. MM alt tipi ile mevcut durum arasındaki ilişkinin incelenmesi	40
Tablo 30. MM alt tipine göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM), monoklonal antikor üreten plazma hücrelerinin uç organ hasarıyla sonuçlanan malign proliferasyondur[1]. Küresel Kanser Gözlemevi'nin (GLOBOCAN) son istatistiklerine göre, 2022 yılında dünya genelinde 187.952 MM vakası vardı. Bu tüm kanser teşhislerinin %0,94'ünü oluşturmaktadır. Türkiye'de ise MM tanılı vaka sayısı 2,749'dur ve tüm kanser teşhislerinin %1,1'ini oluşturmaktadır[2]. Kemik ağrısı, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar ile hastaneye başvurmamış hastalarda anemi, kreatinin yüksekliği, hiperkalsemi, görüntülemelerde saptanan litik lezyonlar MM açısından şüphe oluşturmaktadır[3]. Geçmişte MM tedavi edilemez bir kanser türü olarak kabul edilirken modern tedaviyle, ortalama genel sağ kalım süresi 8 yılı ve otolog kök hücre nakline(OKHN) için uygun olan hastalarda ortalama genel sağ kalım süresi 10 yılı aşmaktadır[4]. Yeni teşhis MM hastalarında kullanılacak tedavi seçimini etkileyen faktörler OKHN uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır[5].

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi; Hematoloji departmanında 2014-2023 yılları arasında MM tanısı almış takibinde ikinci kez nüks gelişen hastalara uygulanan tedavi rejimlerinin incelenmesi hedeflendi. MM hastalarında yeni tedavi seçenekleri gelişmese de nüks yaygındır. Üç ana miyelom tedavisi grubunu (immünomodülatör ajanlar, proteazom inhibitörleri ve anti-CD38 antikorları) almasına rağmen hastalığı ilerleyen hastalar için önerilen standart bir tedavi rejimi yoktur[6]. Nüksün yaygın olması ve üç ana miyelom tedavi grubunu alan hastalarda gelişen tedaviye direnç yeni tedavi rejimleri ve yeni ilaçlar ile ilgili çalışma ihtiyacı doğurmuştur.

Çalışmamızda MM tanılı ikinci nüks gelişen hastalarda tedavi rejimi seçiminde etkin olan faktörler, tedavi etkinliği değerlendirilerek öncelikli seçilen veya seçilmesi gereken tedavi rejimi hakkında veri oluşturulması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

MM, monoklonal antikor üreten plazma hücrelerinin uç organ hasarıyla sonuçlanan malign proliferasyonudur[1]. Monoklonal antikorların farklı mekanizmalar ile oluşturduğu uç organ hasarı hiperkalsemi, renal fonksiyon bozukluğu, anemi, litik lezyonlar olarak prezente olur. CRAB semptomu olarak değerlendirilir. Monoklonal antikor olan Bence-Jones proteinlerinin proliferasyonu genellikle tip 2 renal tübüler asidoz oluşturarak geçici veya kalıcı kreatinin yükselmesine neden olabilir[3]. MM ayrıca nükleer faktör kappa-B ligandı (RANKL) aracılığıyla kemiklerdeki osteoklastları aktive ederek litik lezyonlar oluşmasına ve hiperkalsemi gelişmesine sebep olur[7].

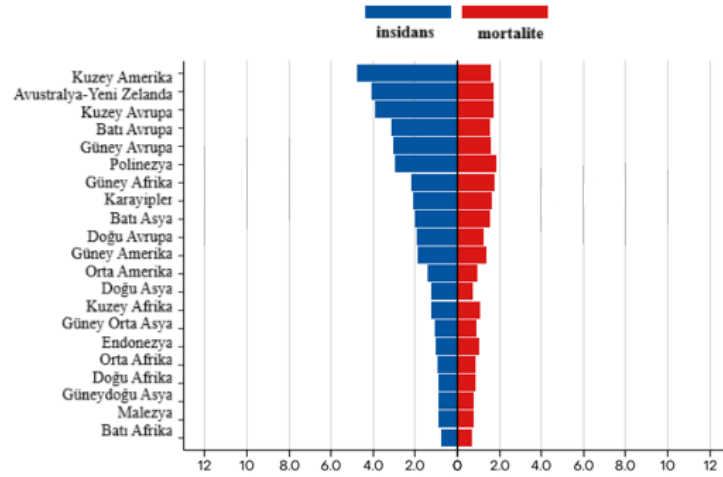
2.2. Epidemiyoloji

Küresel Kanser Gözlemevi'nin (GLOBOCAN) son istatistiklerine göre, 2022 yılında dünya genelinde 187.952 MM vakası vardı. Bu tüm kanser teşhislerinin %0,94'ünü oluşturmaktadır. Türkiye'de ise MM tanılı vaka sayısı 2,749'dur ve tüm kanser teşhislerinin %1,1'ini oluşturmaktadır[2].

Tanı anında ortalama yaş 65 ile 74 arasındadır. Tanıların %60'tan fazlası 65 yaşın üstündekilerde, %15'ten azı ise 55 yaşın altındakilerde konulmaktadır. %2 oranında da 40 yaş altında tanı konulmaktadır[8].

Erkeklerde kadınlara göre 1,4/1 oranında daha sık görülmektedir[9].

MM tanısının en yüksek insidans Avustralya / Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın sanayileşmiş bölgelerinde görülmektedir. Batı ülkelerinde son yıllarda artış eğilimi göstermektedir[10]. Siyahlarda, beyazlara kıyasla MM oranları daha yüksektir. İlginç bir şekilde, diğer lenfomatohematopoietik kanserlerin oranları, siyahlara göre beyazlarda daha yüksektir. Bu farklılığın altında yatan etiyolojik açıklamalar yeterince araştırılmamıştır[11]. 2022 GLOBOCAN verilerine göre ülkelere göre MM sıklığı şekil 1'de gösterilmiştir[2].



Şekil 1. Her iki cinsiyet için ülkelere göre MM sıklığını gösteren grafik[2]

2.3. Etiyoloji

MM etiyojisine yönelik çalışmalar devam etse de etioloji tam olarak aydınlatılamamıştır[12]. Yapılan çalışmalarda obezite, düşük balık tüketimi, düşük yeşil sebze tüketimi, HIV enfeksiyonu artan MM riski ile ilişkilendirilmiştir[13]. Ancak bu ilişkiyi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Saç boyası kullanımı, çiftçilik mesleği, ahşap tozu maruziyeti ve otoimmün hastalıklar ile MM arasında ilişki varlığı nadir çalışmalarda anlamlı sonuçlansa da daha geniş gruplarda, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır[14].

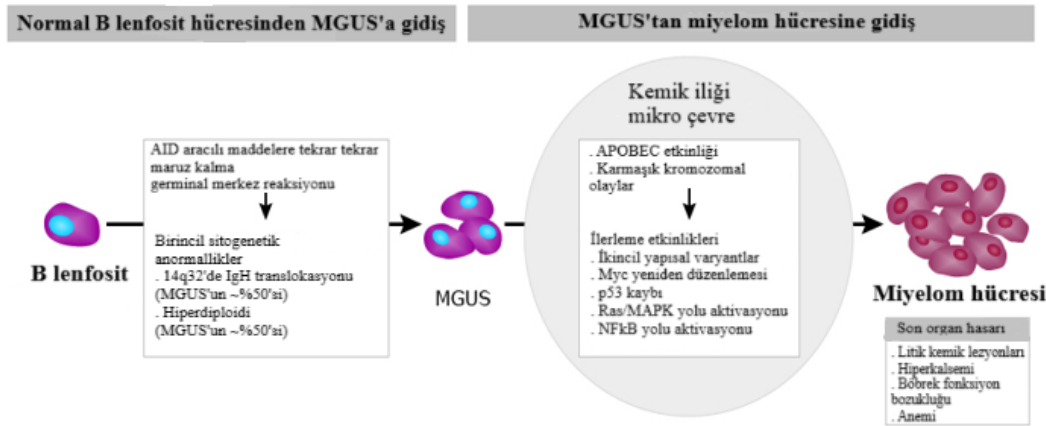
Çalışmalar; kanser aile öyküsü olan özellikle ailelerinde lenfomatohematopoietik kanser öyküsü bulunan kişilerde MM gelişme riskini arttığını göstermektedir. Ancak yeni MM tanılı hastaların az bir kısmı aileseldir[15].

2.4. Patogenez

MM, plazma hücrelerinin, kemik iliğinde kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve işlevsiz immünoglobulinlerin veya immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimine yol açması ile karakterize edilen, biyolojik olarak heterojen bir hastalıktır. MM, çoğunluğu önemi belirsiz monoklonal gamopatiden (MGUS) dönüşüm şeklinde oluşur[16]. Yapılan bazı çalışmalarda anormal serum kappa-lambda FLC oranı, non-IGG MGUS ve yüksek serum M-protein düzeyi ($> 1,5$ g/dL) olan MGUS vakalarının 20 yıllık takipte %58 oranında, risk faktörleri bulunmayan MGUS vakarında ise 20 yıllık takipte %5 oranında MM gelişme riski olduğu saptanmıştır. Bu bulgular MGUS tanılı hastaların

MM'a dönüşme oranı yıllık ortalama %1 olarak saptanmıştır[17]. Ancak tüm çalışmalarda MGUS tanısı konulan hastalarda MM geliştirme riskinin büyük ölçüde değişkenlik gösterdiği vurgulanmaktadır.

Normal plazma hücrelerinin MGUS'a dönüşümünün moleküler temeli tam olarak açıklanamamıştır. Ancak MGUS dönüşümünün başlangıcından itibaren siklin D proteinlerinin düzensizliğinin saptanması MGUS gelişmesinde bu proteinlerin rolü olduğu sonucuna vardırmaktadır[18]. Bu düzensizliğin oluşumunda *CCND1* (siklin D1) ve *CCND 3*'ün (siklin D3) IgH geni ile yer değiştirmeleri, spesifik siklin D gen amplifikasyonları, trizomiler ve henüz karakterize edilmemiş diğer sitogenetik olaylar vardır[19]. Hepsinin ortak sonucu olarak siklin D ekspresyonunun artışı, anormal plazma hücresi oluşumunun erken evresinde gerekli bir olay gibi görünmektedir. Ancak hastalığı MGUS'tan MM'a ilerletmek için tek başına yeterli değildir[20]. Normal B lenfositten MGUS ve MM'a gidiş şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Multipl miyelom'a dönüşümü özetleyen şema[21]

Multipl miyelom oluşumuna sebep olan sitogenetik değişikliklerden bazıları şunlardır:

1. İmmüoglobulin Ağır Zincir(IGH) Geninde Translokasyonlar: MM vakalarının yaklaşık %60'ında, 14. kromozomun uzun kolunda (14q32) bulunan immüoglobulin ağır zincir (IgH) genini içeren translokasyonlar görülür[22]. Bu translokasyonlar, *CCND1*, *CCND3*, *MAF*, *MAFB* veya *FGFR3/MMSET* gibi onkojenlerin aktivasyonuna yol açar ve kontrolsüz hücre büyümesine ve proliferasyonuna katkıda bulunur[23].

2. Hiperdiploidi: MM vakalarının yaklaşık %40-50'sinde, özellikle tek sayılı kromozomlarda(3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 ve 21. kromozomlarda) trizomilerle karakterize edilen hiperdiploidi görülür[24]. Hiperdiploid MM, IGH translokasyonlarına sahip miyelomdan farklı bir patogenez yolunu temsil eder.
3. NFκB Sinyal Yolağının Aktivasyonu: NFκB sinyal yolu, hücre büyümesi, proliferasyonu ve apoptozda rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. MM'da, NFκB yolu hem inhibe edici hem de aktive edici mutasyonlarla sıklıkla etkilenir, bu da özellikle nonkanonik NFκB yolunun yapısal aktivasyonuna neden olur[25]. NFκB aktivitesindeki artış, MM hücrelerinin proliferasyonuna, hayatta kalmasına ve ilaç direncine katkıda bulunur[26].
4. Kanser/Testis Antijenlerinin (CTA) Ekspresyonu: CTA'lar, normalde testis gibi sınırlı sayıda dokuda eksprese edilen ancak çeşitli kanser türlerinde yeniden aktive olan bir protein ailesidir. MM'da, CTA ekspresyonu kötü prognoz ve agresif hastalıkla ilişkilendirilmiştir[27].
5. Proliferasyon İlişkili Genlerin Düzensizleşmesi: AURKA ve BIRC5 gibi proliferasyon ilişkili genlerin ekspresyonundaki artış, MM patogenezinde rol oynar[28]. Bu genler, hücre döngüsü kontrolünü ve apoptozu düzenler ve bunların düzensizleşmesi kontrolsüz hücre büyümesine ve hayatta kalmaya katkıda bulunur[19].
6. Kemik İliği Mikroçevresinin Rolü: MM hücreleri, kemik iliği mikroçevresindeki stromal hücrelerle etkileşime girerek büyüme, hayatta kalma ve ilaç direnci için sinyal alır. Wnt sinyal yolu ve IL-6 gibi sitokinler, bu etkileşimlerde rol oynar ve MM hücrelerinin proliferasyonunu ve kemik yıkımını destekler[29].

2.5. Klinik

MM plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu proliferasyon sonucunda üretilen immunglobulinler çeşitli dokularda birikerek klinik oluşturmaktadır. Başvuru kliniği genellikle spesifik olmayan semptomlar şeklindedir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi kemik ağrısı ile başvurmaktadır[8]. Halsizlik, tekrarlayan enfeksiyonlar, kilo kaybı, kanama diğer başvuru semptomları arasında sayılabilir[30]. Multipl miyelomda görülen başvurusu semptomları ve sıklıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Multipl miyelomda klinik bulgularının dağılımı[8]

Belirti	Oran(%)
Kemik ağrısı	%66
Halsizlik	%32
Kilo kaybı	%12
Tekrarlayan enfeksiyonlar	<%15
Kanama	<%15

MM hastalarında karşımıza çıkan en sık klinik ve laboratuvar bulguları CRAB semptomu olarak geçmekte ve hiperkalsemi, anemi, renal fonksiyon bozukluğu ve kemik lezyonlarından oluşmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Multipl miyelomda laboratuvar bulgularının dağılımı[8]

Laboratuvar bulguları	Oran(%)
Litik lezyonlar, patolojik kırıklar	%79
Hemoglobin<12 g/dL	%73
Kreatinin>2 mg/dL	%19
Hiperkalsemi (Kalsiyum>11 mg/dL)	%13
Serum veya idrarda M proteini	%97

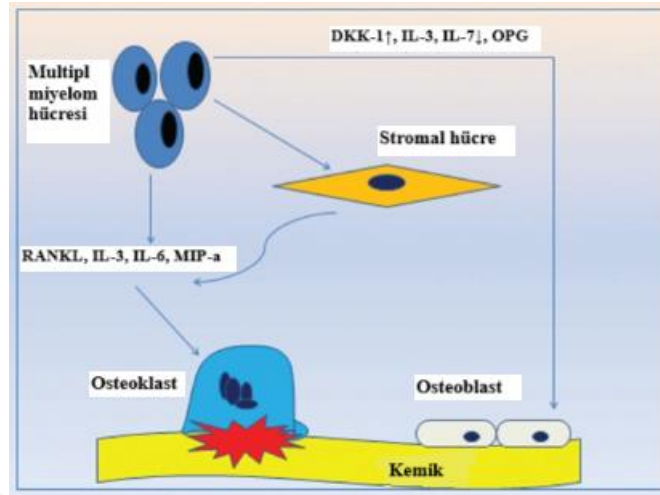
2.5.1. Hiperkalsemi

MM vakalarında tanı anında hiperkalsemi insidans oranları %18-30'dur. Bazı çalışmalarda kalsiyumun 11 mg/dL üzerinde saptanan vaka insidansı %13 oranında bulunmuştur[31].

Multipl miyelomda artmış osteoklastik aktivite ve azalmış osteoblastik aktivite nedenli kemik yeniden şekillenmesi bozulmuştur. Bu bozulmanın etkisi ile hiperkalsemi ve kemik lezyonları oluşmaktadır[32].

Artmış osteolizden sorumlu birçok faktör vardır. RANKL ve RANKL için bir tuzak reseptörü olan OPG sistemi kemik yeniden şekillenmesinde en önemli rolü oynar ve bu sistemdeki dengesizlik MM'da görülen osteolizden sorumlu faktörlerden biridir[33]. Makrofaj inflamatuvar peptid 1- α (MIP-1 α), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6), interlökin-7 (IL-7), stromal kaynaklı faktör-1 α (SDF-1 α) ve vasküler

endotelial büyüme faktörü (VEGF) osteolizde etkili olan diğer faktörlerdir(Şekil 3)[34].



Şekil 3. Multipl miyelomda görülen hiperkalsemi ve kemik lezyonlarından sorumlu moleküler faktörler, bu faktörlerin etkilediği hücrelerin gösterildiği şema[35]

Hiperkalsemi nedenli hastalarda yorgunluk, kabızlık, mide bulantısı, bilinç bulanıklığı, poliüri, polidipsi şikayetleri gelişebilir[36].

2.5.2. Anemi

Multipl miyelomun en yaygın klinik özelliklerinden biri anemidir. Hastaların %40-72'sinde başlangıçta hemoglobin konsantrasyonu <12 g/dL görülür[37]. Genellikle normokrom normositer anemi şeklinde görülür. Serum immunglobulin konsantrasyonu yüksek olduğunda eritrositlerde rulo formasyonu görülebilir[30].

Multipl miyelom hastalarında anemi, tümör proliferasyonu, sitokin aracılı eritropoez baskılanması ve diğer faktörlerin karmaşık etkileşimlerini içeren çok faktörlü bir durumdur.

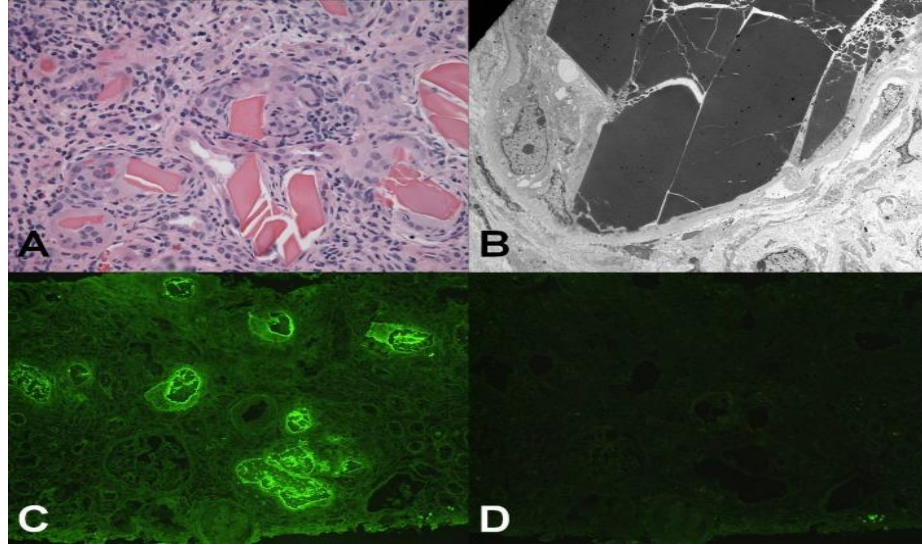
Çalışmalar MM hastalarında anemi oluşumunda bozulmuş eritropoez üzerinde durmaktadır. İnterlökin 6(IL-6), interlökin 1(IL-1), dönüştürücü büyüme faktörü(TGF)- β 1, tümör nekroz faktörü(TNF)- α , interferon(IFN)- γ , Fas ligandı(Fas-L) tarafından düzenlenen apoptoz eritroid hücrelerin olgunlaşmasında fizyolojik rol oynar. Multipl miyelom dahil birçok solid tümör ve hematolojik malignitede bu proapoptojenik faktörlerde artış etkisi ile anemi görülür[38]. Ayrıca hem renal

fonksiyonları normal olan hem de renal fonksiyon bozukluğu olan MM hastalarında eritropoetin düzeyi düşük saptanmıştır[39].

2.5.3. Renal fonksiyon bozukluğu

Multipl miyelom hastalarının %20 ile %50'si arasında tanı anında serum kreatinin değeri 2 mg/dL'nin üzerindedir. Bu hastaların %5 ile %10'u diyaliz bağımlı hastalardır[40]. 10 g/gün'den fazla hafif zincir salgılayan hastaların %70'inde böbrek yetmezliği gelişirken, miyelomun nadir görülen IgD formuna sahip hastaların bazı serilerde %100 oranında böbrek bozukluğu geliştirdiği görülmektedir[41].

Monoklonal Ig ilişkili böbrek hastalığının en yaygın üç formu görülme sıklıkları ile, %33 cast nefropatisi, %22 monoklonal Ig birikim hastalığı (MIDD) ve %21 AL amiloidoz şeklindedir[42]. Fizyolojik şartlarda B hücrelerinden sentezlenen serbest ağır ve hafif zincirler (FLC) glomerüllerde filtre edilir, sonrasında megalin-kübülün reseptör kompleksi aracılığıyla proksimal tübüllerden geri emilir ve katabolize edilir. Multipl miyelomda monoklonal FLC'lerin miktarı proksimal tübül hücrelerinin katabolize etme kapasitesini aşabilir. Proksimal tübüllerden geri emilemeyen FLC'ler Tamm Horsfall mukoproteini(THP) ile birleşerek apoptotik moleküler kaskadları aktive eder[43]. Bu aktivasyon sonucunda fibrozise sebep olan inflamasyon tetiklenir. Ayrıca oluşan bu agregat distal tübüllerde tıkanıklığa sebep olmaktadır. İnflamasyon ve agregat birikimi ile oluşan bu durum MM'da böbrek hasarından sorumlu esas sorumlu olan miyelom cast nefropatisinin patofizyolojisini oluşturmaktadır[40]. Miyelom böbreği olarak adlandırılan cast nefropatisinin hemoksilen ve eozin boyalı klasik mikroskopi, elektron mikroskobu, immunfloresan mikroskobu ile görünümü şekil 4'te gösterilmiştir[42].



Şekil 4.(A) hematoksilin ve eozin boyalı kesit, (B) Elektron mikroskobu, (C) immunfloresan mikroskopisi[42].

FLC sayısı normal sınırlarda olsa bile böbrek hasarı gelişmesine yol açan immunglobulin ilişkili ve immunglobulin ilişkisiz birçok faktör vardır. Bu faktörler Tablo 3’te açıklanmıştır[44].

Tablo 3. Multipl miyelom’da böbrek yetmezliği nedenleri[44-46]

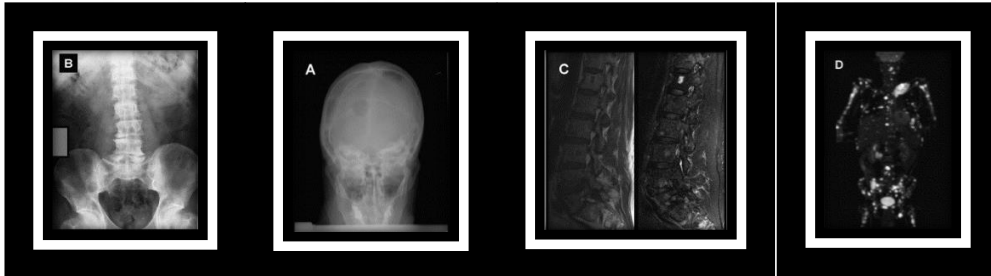
İmmunglobulin ilişkili sebepler
• İmmunglobulin ilişkili amiloidoz
• Monoklonal immunglobulin birikim hastalığı
• Hafif zincir proksimal tübülopati
• Fanconi sendromu
• Kriyoglobulinemik glomerülonefrit
• Monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit
• Kriyokristalglobulinemi veya kristalglobulin kaynaklı nefropati
• Kristal depolayan histiyositoz
• İmmunotaktoid glomerülonefrit
• Monoklonal gammopatili C3 glomerulopati
İmmunglobulin ilişkisiz sebepler
• Dehidratasyon
• Hiperkalsemi
• Enfeksiyonlar
• Tümör lizis sendromu
• Nefrotoksik ilaçlar(nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kontrast maddeler, antibiyotikler, diüretikler, RAS blokerleri)
• Miyelom tedavileri (bifosfonatlar, muhtemelen karfilzomib)
• Yaşa bağlı böbrek fonksiyonlarında azalma
• Komorbiditeler (diyabet, aterosklerotik vasküler hastalık, kalp yetmezliği)

Böbrek yetmezliğinin, MM hastalarında genel sağ kalımın azalması ve mortalitenin artması ile bağlantılı kötü prognoz olduğu saptanmıştır[47]. Böbrek yetmezliği MM'un tedavisi ile düzelmeyen hastalarda, tedavi sonucu düzelen hastalara göre mortalite 4 ile 7 kat daha fazladır[48].

4 mg/dL'den düşük serum kreatinin, 11,5 mg/dL'den yüksek serum kalsiyum değeri, 24 saatte 1 gramdan az proteinüri, yeterli hidrasyon ve MM'ye yönelik tedavi böbrek fonksiyonunun iyileşmesini öngören faktörler arasındadır[44].

2.5.4. Kemik Hastalığı

Tanı anında hastaların %79'unda radyolojik olarak saptanan kemik hastalığı bulguları mevcuttur. Bu bulgulara bağlı gelişen kemik ağrısı %66 oranı ile en sık başvurusu semptomu olmaktadır[31]. Multipl miyelom hastalığında gelişen kemik hastalığı; yaygın osteopeni, özellikle omurga, kafatası, uzun kemikler olmak üzere herhangi bir kemikte oluşan yaygın litik lezyonlar, patolojik fraktür ve hiperkalsemi şeklinde klinik oluşturabilir[49]. Litik lezyonlar ne kadar fazla ise prognoz o kadar kötüdür[50]. Miyelom kemik hastalığında oluşan litik lezyonların direk grafi, manyetik rezonans görüntüleme ve PET-CT görüntüleri Şekil 5'te gösterilmektedir

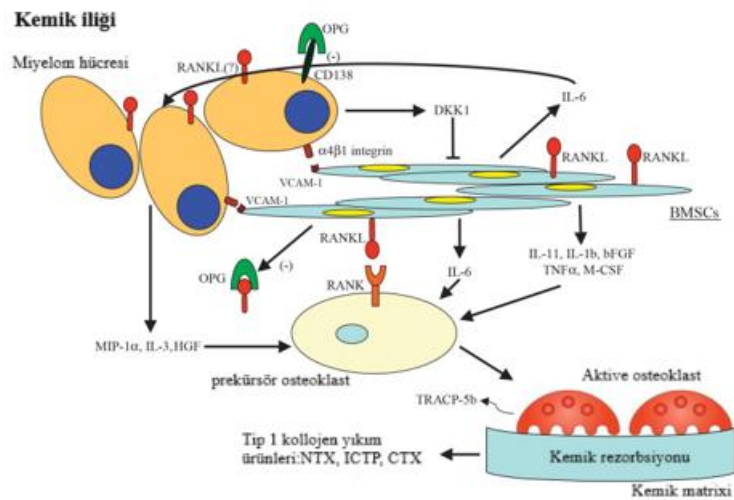


Şekil 5. Miyelom kemik hastalığında oluşan litik lezyonların direk grafi, manyetik rezonans görüntüleme ve PET-CT görüntüleri

Multipl miyelom hastalarında azalmış osteoblastik aktivite ve artmış osteoklastogenez sonucu kemik hastalığı gelişir. Osteoblastik aktivite, MM erken evrelerinde ve önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) gibi durumlarda osteoklastik aktivite ile aynı oranda artış gösterir. Osteoblastik aktivitedeki artış devam etmesi halinde kemik hastalığı gelişmez. Ancak bu durum hastaların az bir kısmında oluşur[51].

Miyelom hücreleri VLA-4'ün (MM hücrelerinin yüzeyinde bulunan $\alpha 4 \beta 1$ integrin) ile kemik iliği stromal hücrelerinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü 1'e(VCAM-1) bağlanır[52]. Nükleer faktör-kappa B ligandı (RANKL) reseptör

aktivatörü, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve osteoklast aktive edici fonksiyon (OAF) aktivitesine sahip diğer sitokinlerin (IL-3, IL-6, IL-11, IL-1 β , tümör nekroz faktörleri(TNF)) üretimini artırırken, osteoprotegerin (RANKL'nin tuzak reseptörü) üretimini baskılar. Üretimi artan sitokinler kemik iliği mikroçevresini değiştirerek hem kemik iliği stromal hücreler hem de osteoblastlar tarafından RANKL ekspresyonunu ve salgılanmasını artırır[13]. MM hücrelerinin yüzeyinde bulunan Syndecan 1 (CD138), IL-3 aracılığıyla çözünür osteoprotegerine bağlanarak, osteoprotegerinin (OPG) RANKL üzerindeki inhibe edici etkisini azaltır. RANKL/OPG oranındaki artış osteoklastların aktivasyonuna ve proliferasyonuna yol açar[53]. IL-3'ün osteoklast aktivasyonu etkisi diğer osteoklastogenetik etkiye sahip sitokinlerin tek başına olan etkisinden fazla saptanmıştır[54]. Miyelom hücreleri tarafından üretilen makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa(MIP-1 α), RANKL ekspresyonunu artırarak kemik rezorpsiyonunu artırır[52]. Yapılan bir çok çalışmada kemik iliği örneklerinde MIP-1 α seviyelerinin kemik hastalığının şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir[55]. Ayrıca WNT/DKK1 yolu, IL-3, IL-7, salgılanan frizzled related protein-2 (sFRP-2), runt related transkripsiyon faktörü 2 (Runx2), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve TGF- β gibi faktörlerin etkisi ile osteoblastik aktivitede azalma görülür[56]. Tüm bu mekanizmalar sonucunda artmış kemik rezorpsiyonu ile miyelom kemik hastalığı oluşur. Miyelom kemik hastalığı patogenezi Şekil 6'de gösterilmiştir[52].



Şekil 6. Miyelom kemik hastalığı patogenezi

Multipl miyelom hastalarının %79 gibi büyük bir bölümünü etkileyen kemik hastalığı, hem hastaların hayat konforunu azalmaktadır hem de tedavi maliyetini artırmaktadır. Miyelom kemik hastalığı yönetimi, antimiyeleom tedavinin yanı sıra bifosfanatlar, radyoterapi, ağrı kontrolü, cerrahi işlemler gibi destekleyici modalitelerin kullanımını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir[34].

2.5.5. Enfeksiyon

Multipl miyelom hastalarında gelişen enfeksiyonlar en sık ölüm sebepleri arasındadır[57]. Augustson tarafından birleşik krallık'ta 1980 ile 2002 yılları arasında MM teşhisi alan 3107 hasta üzerinde yapılan çalışmada teşhisten sonraki ilk 6 ayda gerçekleşen ölümlerin %45'i enfeksiyon nedeni gerçekleştiği saptanmıştır[58]. İsveç'te 2004 ile 2007 yılları arasında yeni teşhis 9253 MM hastası üzerinde yapılan çalışmada ise teşhis sonrası ilk 1 yılda gerçekleşen ölümlerin %22'inin enfeksiyon nedeni olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada MM hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bakteriyel enfeksiyon geliştirme riskinin 7 kat, viral enfeksiyon geliştirme riskinin 10 kat arttığı saptanmıştır[59].

MM hastalarında enfeksiyonlara yol açan çok sayıda faktör vardır. Bu faktörler Tablo 4'de açıklanmaktadır[60, 61].

Tablo 4. MM hastalarında enfeksiyonlara yol açan faktörler

MM hastalığında enfeksiyona yatkınlık oluşturan faktörler
B lenfosit işlev bozukluğu (Hipogamaglobinemi)
CD4/CD8 oranının terse dönmesi
Anormal Th1/Th2 oranı
T lenfosit çeşitliliğinin bozulması
Antineoplastik tedaviler, hematopoietik kök hücre nakli
Böbrek fonksiyon bozukluğu
Litik lezyonlara bağlı gelişen ağrı nedeni kullanılan opiatların merkezi sinir sistemini baskılayarak solunum fonksiyon bozukluğu oluşturmaları
Kemoterapi, radyoterapi veya graft versus host hastalığına sekonder gelişen şiddetli sindirim sistemi mukoza hasarı
Tedavide kullanılan deksametazona bağlı gelişen hiperglisemi
Tanı yaşının ileri olması

MM hastalarında esas mekanizma tam olarak aydınlatılamasa da hipogamaglobinemi gelişmesi sonrası Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır[62].

MM için kullanılan tedavilerin her biri bağışıklık sistemi üzerinde farklı şekilde etki ederek hastaları çeşitli fırsatçı enfeksiyonlara karşı yatkın hale getirir. Örneğin, bortezomib tedavisi herpes simpleks ve herpes zoster virüslerinin yeniden aktive olma riskini artırırken, kök hücre nakli uygulaması Clostridium difficile, sitomegalovirüs ve fırsatçı küfler nedeniyle oluşan enfeksiyonları içerecek şekilde enfeksiyon yelpazesini genişletmektedir[63].

MM çoğunlukla ileri yaş hastalarda teşhis edilmektedir. İleri yaşlarda organların fizyolojik rezervinde yaşa bağlı gelişen düşüş, geriatric sendromlar, bilişsel işlev bozukluğu ve sosyal izolasyon gibi yaşa bağlı diğer rahatsızlıklar enfeksiyon riskini artırabilmektedir[64].

Randomize çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, yeni teşhis edilmiş MM hastalarına tedavinin ilk iki ayında levofloksasin (günde bir kez 500 mg oral) ile antibakteriyel profilaksi önerilmektedir. İki ay sonunda indüksiyon kemoterapisine yanıt vermeyen hastalarda hastalık kontrol altına alınana kadar genellikle antibakteriyel profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir. Tedaviye yanıt verenler hastalarda, hasta tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon atakları yaşamadığı sürece profilaktik antibakteriyel ilaç önerilmemektedir[65].

2.5.6. Hemostatik bozukluk

MM hastalarında kanama, tromboz gibi hemostatik bozukluklar ve hiperviskozite semptomları gerçekleşebilmektedir[66].

Hastaların yaklaşık üçte birinde kanama görülebilmektedir. Kanama özellikle oronazal bölgelerde gerçekleşmektedir[66]. Trombinin von Willabrand faktör ve faktör 8 üzerine inhibisyon yapması, faktör 2, 7, 8, 10 ve fibrinojenin baskılanması kanamaya eğilimi artırabilmektedir[67].

Yeni teşhis edilen MM hastalarının yaklaşık %25'inde aktive protein C direnci saptanmıştır. Bununla birlikte M proteinlerinin edinilmiş protein S eksikliği ve doku plazminojen aktivatörünün inhibisyonunu yapması MM hastalarında artmış tromboza

yatkınlık oluşturmaktadır. Son alışmalar yeni teşhis MM hastalarında tromboz riskinde %3 oranında artış saptamıştır[68].

MM hastalarının çoğunda viskozite >4 cP (normal<1,8 cP) saptanmıştır. Hiperviskoziteye bağlı olarak dispne, konjestif kalp yetmezliği, nörolojik semptomlar, retinopatiye bağlı görme keskinliğinde azalma görülebilmektedir[69].

2.6. Laboratuvar

MM hastalarının tanısında, tedavi yanıtını ve nüksü değerlendirmede kimyasal, moleküler testler önemli bir role sahiptir[70]. 2020 MM ulusal tanı ve tedavi kılavuzuna göre MM hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan moleküler ve kimyasal testlerden bazıları Tablo-5’de özetlenmiştir[68].

Tablo 5. MM tanı ve takibinde kullanılan tetkikler

MM tanı ve takibinde kullanılan tetkikler
Hemogram
Periferik kan yayması
Serum BUN ve kreatinin düzeyi , kreatin klirensi
Elektrolitler (kalsiyum ve fosfor dahil)
Karaciğer fonksiyon testleri
Serum albümin düzeyi ve total protein
β -2 mikroglobulin
Serum rik asit düzeyi
Serum LDH düzeyi
Serum protein elektroforezi (M-protein kantitasyonu ile)
Serumda immünfiksasyon elektroforezi
Kantitatif serum immünglobulin düzeyleri (IgA,G,M)
Serumda serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı
İdrar protein elektroforezi, idrar M-protein kantitasyonu ile idrar immünfiksasyon elektroforezi

MM hastalarının %97’sinde serum serbest hafif zincir (FLC) analizi, serum protein elektroforezi, serum ve/veya idrar immünfiksasyon yöntemi ile malign plazma hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan bir monoklonal (M) protein tespit edilebilir[8].

Serbest hafif zincir (FLC) testi serumda ağır zincirlere bağılı olmayan kappa ve lambda hafif immünoglobulin zincirlerini ölçülmektedir. MM hastalarının %95,1'inde FLC oranı referans aralığının (aralığı 0,26-1,65) dışında saptanmaktadır[71].

Hastaların %20'inde tanı anında serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerindedir. Böbrek hasarı cast nefropatisi, amiloidoz veya hafif zincir birikim hastalığı kaynaklı olabilir. Böbrek hasarı etyolojisine göre MM hastanın idrar analizi bulguları değişmektedir[72]. İdrar çubuğu incelemeleri öncelikle albümini tespit eder hafif zincirleri tespit edememektedir. İdrarda hafif zincirler elektroforez ve immünofiksasyon içeren 24 saatlik idrar toplama ile tespit edilebilmektedir. Cast nefropatisinde sebep çökelmiş monoklonal hafif zincirlerdir. İdrar çubuğu protein açısından tipik olarak negatiftir çünkü proteinürinin çoğu albümin yerine idrar M proteininden (Bence Jones proteinürisi) oluşur. Cast nefropatisi dışındaki etyolojilerde albuminüri ve nefrotik sendrom olduğu için idrar çubuğu protein açısından genellikle pozitifdir[73].

Periferik yaymada rulo formasyonu, lökopeni ve trombositopeni sırasıyla %50, %20 ve %5 oranıyla en sık karşılaşılan bulgulardır[8]. Periferik yaymada plazma hücre saptanma olasılığı nadirdir. Periferik yaymada plazma hücre sayısının %5 ve daha büyük olması primer plazma hücreli lösemiye düşündürür[74].

Uluslararası Evreleme Sistemi(ISS) serum β -2 mikroglobulin seviyesine, serum albümin düzeyine, serum laktat dehidrogenaz(LDH) düzeyine göre risk sınıflandırmaları tanımlamıştır[75]. Yüksek β -2 mikroglobulin seviyesi tümör yükü fazlalığını ve renal fonksiyon hasarını yansıtmaktadır. Yüksek LDH düzeyi yüksek proliferasyon, ekstramedüller ve ekstraosseöz hastalığın varlığını göstermektedir[76].

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi sonucunda kemik iliğinde %10 ve üzerinde plazma hücresi saptanması MM tanısı için önemli bir kriterdir [77]. Kemik iliğinde %60'tan fazla plazma hücresi bulunması ise diğer bulgulardan bağımsız olarak MM tanısı koydurur[78].

2.7. Görüntüleme

Görüntüleme, MM hastalığı tanı ve takibinde kullanılan önemli bir unsurdur. MM şüphesi olan hastalara kemikteki litik lezyonları görmek için düz radyografiler yerine

bilgisayarlı tomografi(BT), pozitron emisyon tomografisi(PET-BT), manyetik rezonans görüntüleme(MRI) gibi kesitsel görüntüleme tercih edilir[79].

MM şüphesi olan hastalara mümkünse standart görüntüleme yöntemi olarak tüm vücut düşük doz BT çekilmelidir. BT diğer tetkiklere göre daha hızlı, daha kullanışlı ve nispeten daha ucuzdur[79].

MRI diğer görüntüleme yöntemlerine göre kemik ve kemik iliği fokal lezyonlarının tespiti için oldukça hassastır. Ayrıca ileri kortikal kemik yıkımı yani litik olmayan kemik lezyonlarını da tespit edebilmektedir[80].

Flor-18 etiketli FDG kullanılarak yapılan PET/BT taraması, ekstremiteler hastalıklarının tespiti için BT'den daha duyarlıdır. Hiperglisemisi olanlar ve yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda PET/BT yanlış negatif sonuçlar verebilse de kemik lezyonlarının tespiti için iskelet taramasından daha özgündür[81].

Kemik survey, BT, MRG ve PET/BT uygulanamayan hastalarda uygulanabilir. MM tanılı hastalar için iskelet taraması; göğüs, servikal-torakal-lomber omurga, kol-bacak, kafatası ve pelvisin 2 yönlü grafilerilerini içermektedir[82].

2.8. Tanı

MM kliniği genellikle subakut gelişse de litik lezyonlara sekonder kord basısı, akut böbrek yetmezliği, şiddetli hiperkalsemi, hiperviskozite sendromu gibi akut müdahale edilmesi gereken semptomlar ile başvurabilmektedir. Kemik ağrısı olması üzerine yapılan görüntülemelerde litik lezyon saptanması, açıklanamayan anemi, semptomatik veya tesadüfen rastlanan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği etyolojisi araştırılırken saptanan amiloidoz MM şüphesi oluşturmaktadır[83]. MM şüphesi olan hastalardan tam kan sayımı, serum kalsiyum düzeyi, serum kreatinin düzeyi, immunofiksasyonlu serum protein elektroforezi (SPEP), serum serbest hafif zincir (FLC) testi, kantitatif immünoglobulinler istenerek tanıya gidilmelidir[84].

İlk olarak 1973 yılında Kronik Lösemi Miyelom Çalışma Grubu, MM'nin teşhisi için tanı kriterleri ortaya koyulmuştur[85]. Bu kriterler 2003 yılında revize edilmiştir[77]. Ancak 2003 yılında revize edilen kriterler ile MM tanısının konulabilmesi için ciddi organ hasarının açık klinik belirtilerinin görülmesi gerekmektedir. Bu durum, hastaların organ hasarını önlemek için erken tedavi görmesini engellemektedir. Ancak

güncel veriler yüksek riskli asemptomatik hastalarda erken müdahalenin sağ kalımı uzatabileceğini gösterdiğinden tanı kriterlerinin tekrar revizyonu ihtiyacı doğurmuştur[86]. Son olarak MM tanı kriterleri Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından 2014 yılında revize edilmiştir. Bu revizyonda MM tanısında tanımlayıcı olarak nitelendirilen CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) bulgularına SLİM (kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) olarak tanımlanan belirteçler eklenmiştir[77]. Güncel veriler ile tanımlanan miyelom tanımlayıcı lezyonlar tablo 6'da gösterilmiştir[87]. Son güncelleme ile MM tanı kriterleri aşağıda belirtilen 2 madde olarak tanımlanmıştır[88].

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

Tablo 6. CRAB ve SLİM kriterleri

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

2.9. Ayırıcı tanı

MM benzeri kliniğe sahip benign ve malign diğer nedenlerin ekartasyonu tedavi şekli ve prognoz belirleme açısından oldukça önemlidir. MM ayırıcı tanısında; belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati (MGUS), smoldering multipl miyelom (SMM), Waldenström makroglobulinemisi (WM), primer amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinom yer alır[89].

MGUS, klinik olarak asemptomatik premalign klonal plazma hücresi veya lenfoplazmasitik proliferatif bir hastalıktır. Hastaların yılda %1 kadarı MM'a ilerlemektedir[90]. MGUS'un MM'dan ayrımı uç organ hasarının varlığına veya yokluğuna dayanır[89].

SMM, monoklonal (M) protein ≥ 3 g/dL ve/veya kemik iliğinde %10 ila %59 arasında plazma hücresi, ancak MM tanımlayıcı olayların(litik lezyonlar, anemi, böbrek hastalığı veya hiperkalsemi) ve amiloidoz tanısının olmaması olarak tanımlanır[77]. SMM hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık %80'lik kısmı MM ilerlemektedir[90].

WM, kemik iliğinde lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) ve kanda IGM monoklonal gammopati ile tanımlanan klinikopatolojik hastalıktır. Hastalar anemi, lenfodanopati, hepatosplenomegali gibi hematopoietik dokuların infiltrasyonu veya kanda monoklonal IGM ilişkili hiperviskozite semptomları ile başvurabilmektedir[91].

Tarihsel olarak primer amiloidoz olarak adlandırılan immunglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu normal serum proteinlerinin alt birimlerinden oluşan fibrillerin monoklonal hafif zincir parçalarından oluştuğu bir durumdur[92]. AL amiloidoz tek başına veya diğer plazma hücre diskrazileriyle (MM, Waldenström makroglobulinemisi) birlikte görülebilir[92].

POEMS sendromu; polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plazma hücre bozukluğu ve cilt değişiklikleri ile karakterize paraneoplastik bir süreçtir[93]. MM; polinöropatinin nadir olması, miyelom tanımlayıcı lezyonlarının varlığı ile POEMS'ten ayrılmaktadır[94].

2.10. Evreleme ve Prognoz

Geçmişte MM tedavi edilemez bir kanser türü olarak kabul edilirken modern tedaviyle, ortalama genel sağ kalım süresi 8 yılı ve OKHN için uygun olan hastalarda ortalama genel sağ kalım (OS) süresi 10 yılı aşmaktadır[4]. Sağ kalımdaki bu artış prognostik faktörlerin belirlenmesi ile tedaviyi hastaya özgü seçip uygulanması ile gerçekleşmiştir[95]. MM’da prognoz, 4 temel faktöre bağlıdır[96];

1. Hasta ilişkili faktörler (Tablo 7)[8]
2. Hastalık ilişkili faktörler (Tablo 8)[97]
3. Evreleme
4. Tedaviye uygunluk ve yanıt

Tablo 7. MM hastalarında hasta ilişkili prognostik faktörler

MM hastalarında hasta ilişkili kötü prognostik faktörler
Performans durumu 3 veya 4
Serum albümini <3 g/dL
Yaş ≥ 70
Serum kreatinin ≥ 2 mg/dL
Platellet sayısı <150.000/microL
β -2 mikroglobulin >4 mg/dL
Serum kalsiyumu ≥ 11 mg/dL
Hemoglobin <10 g/dL
Kemik iliği plazma hücre yüzdesi ≥ 50

Tablo 8. MM hastalarında hastalık ilişkili prognostik faktörler

MM hastalarında hastalık ilişkili prognostik faktörler
Atipik kemik iliği plazma hücresi immünofenotipi
Artmış plazma hücresi proliferatif hızı
Plazmablastik morfoloji
Artmış dolaşımdaki plazma hücreleri
Ekstramedüller tutulumun varlığı

Hastalarda tedavi planı yapmak ve prognozu belirlemede en önemli aşamalardan biri evrelemedir. Başlarda Durie-Salmon Evreleme Sistemi kullanılmakta iken 2015

yılında IMWG tarafından oluşturulan Uluslararası Evreleme Sistemi(ISS) geliştirilmiştir. Ancak zamanla bu iki evreleme sisteminin de eksik yönleri saptanması üzerine 11 uluslararası çalışmadan birine kayıtlı yeni teşhis 3060 MM hastası değerlendirilerek Revize Uluslararası Evreleme Sistemi(R-ISS) oluşturulmuştur[98]. Hastalar, beş yıl içindeki tahmini genel sağkalım ve progresyon içermeyen sağkalım (PFS) oranlarına sahip üç risk grubuna ayrılmıştır. Risk grupları belirlenmesinde β -2 mikroglobulin, serum albümini, LDH ve kemik iliği örneklerinden elde edilen FISH sonuçları kullanılmıştır[75]. R-ISS risk grupları Tablo-9’da ve sağ kalım oranları Tablo-10’ da gösterilmiştir[98].

Tablo 9. R-ISS risk grupları

R-ISS evreleri	
Evre-1	β -2 mikroglobulin <3,5 mg/L Serum albümini $\geq$ 3,5 g/dL Normal LDH FISH ile kötü prognostik sitogenetik anormallik yok*
Evre-2	Evre 1 ve 3 arası
Evre -3	β -2 mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/L Yükselmiş LDH FISH ile kötü prognostik sitogenetik anormallik var*

Tablo 10. R-ISS risk gruplarına göre sağ kalım oranları

R-ISS evresi	Ortanca genel sağ kalım(ay)
R-ISS evre 1	Ortanca sağ kalıma erişilememiştir.
R-ISS evre 2	83 ay
R-ISS evre 3	43 ay

2.11. Tedavi

Yeni teşhis MM hastalarında kullanılacak tedavi seçimini etkileyen faktörler otolog kök hücre nakiline(OKHN) uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır[5].

Ülkeler ve kurumlar arasında değişkenlik gösterse de yaş, performans durumu, komorbidite varlığı, organ fonksiyonu OKHN uygunluğu açısından kullanılan kriterlerdendir[98]. Merkezlerin çoğunluğu tarafından kabul edilen OKHN uygunluk kriterleri Tablo-11’de gösterilmiştir[99].

Tablo 11. Multipl miyelom hastalarında OKHN uygunluk kriterleri

Kriter	Uygun olma sınırı
Yaş	<77
Performans durumu	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 1 veya 2
Organ fonksiyonu	GFR > 60 (diğer organ fonksiyonları yeterli, yaş 70’in altında ve Karnofsky Performans Skoru %90 veya üzerinde ise >30 mL/dk), Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu >%40 Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi / FEV (zorlu ekspiratuar hacim) >%40 ve >%80 Bilirubin Düzeyi < NÜS (Normalin Üst Sınır) 1,5 katı, AST ve ALT < NÜS 2,5 katı

MM hastaları, belirli translokasyonlar, delesyonlar ve diğer bazı testler için floresan in situ hibridizasyon (FISH) sonuçlarına göre standart riskli veya yüksek riskli hastalığa sahip olarak kategorize edilebilir. Risk grupları Tablo-12’de gösterilmiştir[98].

Tablo 12. MM hastalarında risk sınıflandırması

Yüksek risk	Standart risk
17p13 delesyonu t(4;14) t(14;16) t(14;20) 1q amplifikasyonu LDH’in üst sınırdan 2 kat ve üstünde olması Primer plazma hücreli lösemi* özellikleri	Trizomiler (hiperdiploidi) t(11;14) t(6;14)

*Dolaşımdaki plazma hücrelerinin %5 veya daha fazla olması

MM tedavisinde farklı sınıflardan ajanlar çeşitli kombinasyonlarla kullanılmaktadır. Başlıca sınıflar Tablo-13 de gösterilmiştir[5].

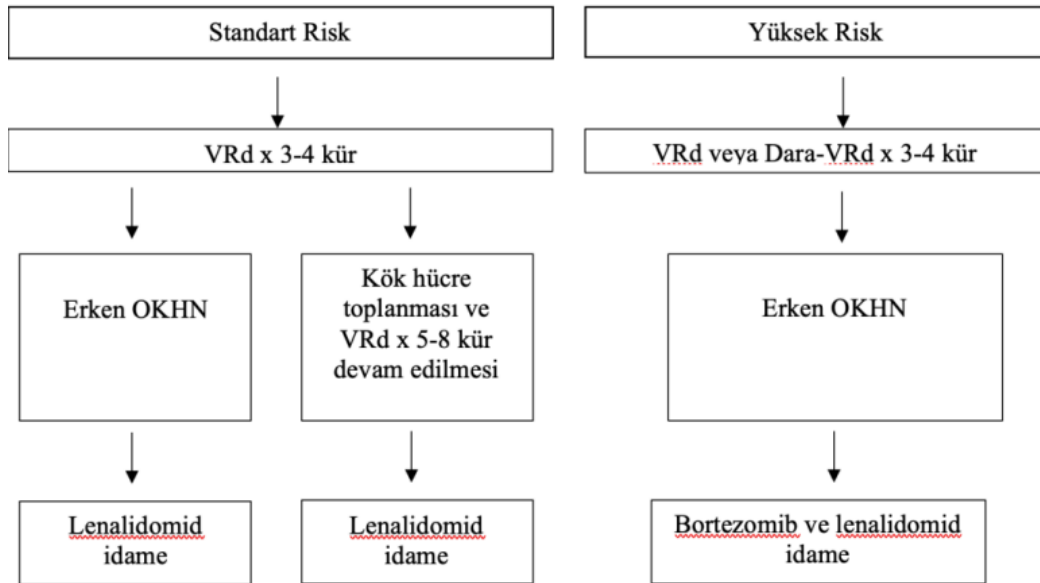
Tablo 13. MM tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları

Etki mekanizması	Etken madde
Alkile edici ajanlar	Melfalan, siklofosfamid
Kortikosteroidler	Deksametazon, prednizon
İmmünomodülatör ilaçlar	Talidomid, lenalidomid, pomalidomid
Proteazom inhibitörleri	Bortezomib, karfilzomib, iksazomib
CD38'i hedef alan monoklonal antikorlar	Daratumumab, isatuximab
SLAMF7 antijenini hedef alan monoklonal antikorlar	Elotuzumab, panobinostat, selinexor
Antrasiklinler	Doksorubisin, lipozomal doksorubisin

2.11.1. OKHN uygun olan hastalarda ilk tedavi

Başlangıç tedavisi kemik iliğindeki ve periferik kandaki tümör hücrelerinin sayısını azaltmak, semptomları hafifletmek, uç organ hasarını azaltmak amacıyla kök hücre toplanmasından önce 3 ila 6 kür boyunca uygulanmaktadır. OKHN uygun olan hastalarda risk durumuna göre önerilen tedavi şekil- 7'de gösterilmiştir[100].

Şekil 7. OKHN uygun hastalarda risk sınıflandırmasına göre ilk tedavi önerileri



Çalışmalar, OKHN 'ye uygun hastalar için tercih edilen ilk tedavinin bortezomib, lenalidomid ve deksametazondan (VRd) oluşan üçlü bir rejim olduğunu belirtmektedir[101]. VRd'nin yüksek tam yanıt oranlarıyla ilişkili iyi tolere edilen bir rejim olduğu bildirilmiştir. Çok merkezli, randomize, faz 3 bir çalışmada (SWOG S0777) 525 yeni tanı MM hastası VRd ve Rd kollarına ayrılmıştır. 6 ay indüksiyon tedavisi sonrası her iki kola da toksisite gelişene veya progresyona kadar Rd idamesi verilmiştir. 55 ayın sonunda VRd kolunda genel yanıt oranı %82, tam yanıt oranı %16 ve Rd kolunda genel yanıt oranı %72, tam yanıt oranı %8 olarak bulunmuştur[102].

Daratumumab, lenalidomid ve deksametazondan (DRd) oluşan üçlü rejim, yeni teşhis edilmiş MM'da VRd'ye önemli bir alternatiftir. DRd, önceden var olan nöropatisi olan hastalar veya VRd'ye intoleransı olan hastalar için uygun bir alternatiftir[103].

Del17p, 1q amplifikasyonu, t(4;14) ve t(14;16) tespit edilen yüksek riskli hastalarda, standart VRd rejimine daratumumab eklenmesi (Dara-VRd) önerilmektedir[103]. Randomize bir faz II çalışmasında, Dara-VRd'nin VRd'ye kıyasla daha iyi ve daha derin yanıtlar gösterdiği gösterilmiştir[104]. Bir diğer dörtlü rejim ise daratumumab, bortezomib, talidomid ve deksametazondan (Dara-VTd) oluşan kombinasyondur. Randomize bir çalışmada, Dara-VTd, bortezomib, talidomid ve deksametazona (VTd) kıyasla PFS'de iyileşme ve OS'de daha iyi bir eğilimle ilişkilendirilmiştir[105].

Karfilzomib, lenalidomid ve deksametazondan (KRd) oluşan bir rejim VRd'ye göre ciddi kardiyak, renal ve pulmoner toksisite riskinin daha yüksek olması ilk tedavi olarak önerilmemektedir[106].

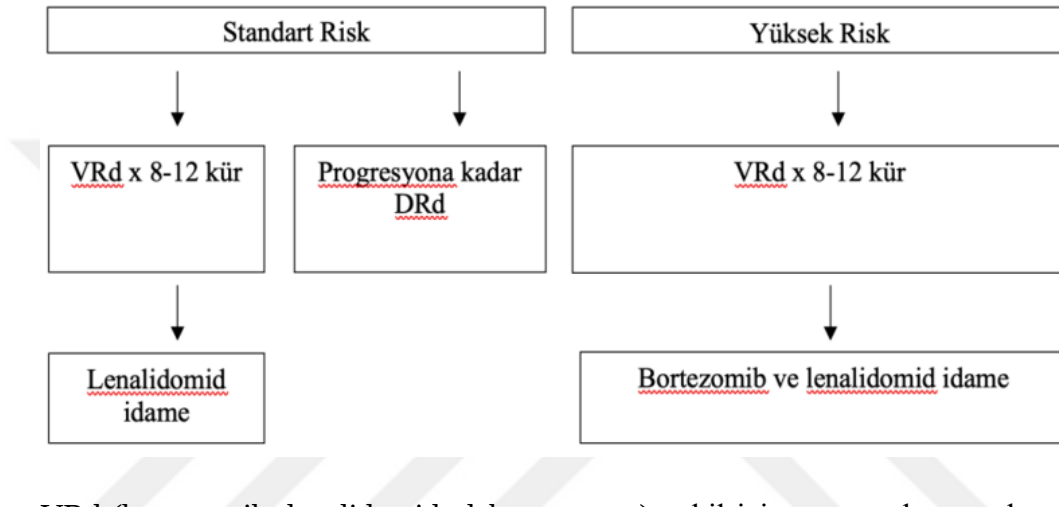
Hafif zincir döküm nefropatisine bağlı akut böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan (VCd) oluşan bir rejim tercih edilmektedir[107].

Primer plazma hücreli lösemi veya anlamlı ekstramedüller hastalığı olan hastalarda, hızlı hastalık kontrolü sağlamak için başlangıçta bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid (VDT-PACE) gibi çok ajanlı kombinasyon kemoterapisi uygulanabilmektedir[76].

2.11.2. OKHN uygun olmayan hastalarda ilk tedavi

Yeni teşhis edilmiş OKHN için uygun olmayan mm hastaları için VRd ve DRd başlıca iki tedavi seçeneğidir. Melphalan bazlı rejimler, kök hücre hasarı, sekonder miyelodisplastik sendrom ve akut lösemi konusundaki endişeler nedeniyle artık önerilmemektedir[5]. OKHN uygun olmayan hastalarda risk durumuna göre uygulanması önerilen tedavi Şekil-8’de gösterilmiştir[5].

Şekil 8. OKHN uygun olmayan hastalarda risk durumuna göre tedavi önerileri



VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) nakil için uygun olmayan hastalarda ilk tedavi için tercih edilen seçeneğidir. VRd 28 günde bir olacak şekilde 8-12 siklus uygulanır ve bunu idame tedavisi takip eder. Kırılgan yaşlı hastalarda, daha düşük doz lenalidomid ve deksametazon kullanılmalıdır. Parenteral tedavi mümkün değilse, bortezomib yerine ixazomib düşünülebilir[102].

Nakil için uygun olmayan hastalarda ilk tedavi için VRd'ye ana alternatif DRd'dir (daratumumab, lenalidomid ve deksametazon). DRd, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni teşhis edilmiş MM hastaları için, prognozsuz sağkalımın diğer tedavilere göre üstünlüğü saptanmasına dayanarak onaylanmıştır[108]. DRd'nin ana dezavantajı, üçlü rejimin yalnızca sınırlı bir süre (8-12 siklus) için kullanıldığı VRd'nin aksine, DRd ile tedavinin hastalığın ilerlemesine kadar üç ilaçla devam etmesidir[103].

2.11.3. Relaps/refrakter MM tedavisi

Modern tedavilere rağmen MM çoklu nüks ve remisyonlarla karakterize bir hastalıktır[109]. Nüks hastalığın tedavisinde tedavi seçimi; önceki tedaviye yanıtına, nüks tablosunun agresifliğine, performans durumuna, hastanın yaşına ve renal

fonksiyonlarına göre değişkenlik göstermektedir[110]. OKHN'ye uygun hastalarda OKHN ertelenmişse veya OKHN sonrası 36 ay ve daha uzun süreli remisyon sonrası nüks gelişmiş ise, ilk relapsda kurtarma tedavisi olarak OKHN hasta özelinde yapılabilmektedir. Relaps, tüm tedaviler durdurulduktan 6 aydan fazla bir süre sonra ortaya çıkarsa, başlangıçta MM'u başarıyla kontrol eden ilk tedavi rejimi mümkün olduğunda yeniden başlatılabilir[109].

Bir hastanın lenalidomid duyarlı veya lenalidomid dirençli olup olmadığı, ikinci veya üçüncü basamak tedavinin önemli bir belirleyicisidir. Çünkü bu endikasyon için onay olan rejimlerin çoğu lenalidomid içerir[111].

Lenalidomid refrakter olmayan hastalarda ilk relapsda DRd, KRd, ixazomib, lenalidomid, deksametazon (IRd) ve elotuzumab, lenalidomid, deksametazon dâhil olmak üzere birden fazla üçlü rejim kullanılabilir. Bu rejimlerin her birinin, randomize çalışmalarda Rd'ye göre üstünlük gösterdiği gösterilmiştir[112]. Ancak klinik pratikte en etkili kombinasyonun etkililik ve tolere edilebilirliği randomize olmayan karşılaştırmalara bakılarak seçilebilmektedir. Rd ile karşılaştırıldığında progresyon riskini en iyi şekilde azaltması ve tolere edilebilmesi nedeniyle DRd ilk relapsta öncelikli seçilen rejim olmaktadır[113]

KRd, daratumumab mevcut değilse veya hasta daha önce daratumumab ile tedavi edilmişse tercih edilebilmektedir[114].

Yaşlı, kırılğan hastalarda ilk relaps durumunda oral IRd tercih edilebilmektedir[114].

Lenalidomide refrakter hastalarda, ilk relapsda pomalidomid bazlı veya bortezomib bazlı kombinasyonlar kullanılabilir. Bu kombinasyonların etkinliği randomize olmayan karşılaştırmalara bakılarak seçilebilmektedir. Pomalidomid ve bortezomib bazlı kombinasyonlar tablo-14'de özetlenmiştir[115, 116].

Tablo 14. Lenalidomid refrakter hastalarda kullanılan lenalidomid bazlı ve bortezomib bazlı tedaviler

Lenalidomid bazlı rejimler	Bortezomib bazlı rejimler
Daratumumab, pomalidomid, deksametazon(DPd)	Daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVd)
Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon (KPd)	Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon(VCd)
İsatuximab, pomalidomid, deksametazon	Bortezomib, pomalidomid, deksametazon(VPd)
Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon	

Çalışmalar ilk tercih olarak DVd'yi önermektedir. Daha önce daratumumab alan hastalarda ise KPd önerilmektedir[115].

İkinci ve sonraki relapslarda, ilk relapsta kullanılabilen rejimlerden hastanın dirençli herhangi biri ve buna eklenmiş monoklonal antikor kullanılabilir[117].

Proteazom inhibitörü içeren bir rejime panobinostat eklemek, selinexor, bortezomib, deksametazon gibi bir selinexor içeren rejim kullanmak, bendamustin veya antrasiklin içeren rejimler, proteazom inhibitörü içeren bir rejime panobinostat eklemek veya uygun bir donörü olan, yüksek riskli, genç hastalar için allojenik nakil refrakter hastalık durumunda kullanılabilir[118].

2.11.4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Hastalar tedaviye tümör yanıtı, hastalıkla ilişkili komplikasyonların durumu, tedaviyle ilgili toksisiteler açısından belirli aralıklar ile değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmenin tarafsız ve evrensel olması amacıyla IMWG tarafından yanıt kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler Tablo-15'de gösterilmiştir[119].

Tablo 15. IMWG tarafından oluşturulan yanıt kriterleri

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

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2014 ile Aralık 2023 tarihleri arasında IMWG MM tanı kriterlerine göre MM tanısı alan takiplerinde ikinci nüks gelişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak elektronik hastane yönetim bilgi sistemi incelenerek elde edildi. Belirtilen tarihler arasında hastanemizde tanı alan 4628 hasta incelenerek takibinde ikinci nüks gelişen 54 hasta ile çalışmaya devam edildi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17/09/2024 tarih ve 2024/344 sayılı kararı ile çalışmaya onay alındı.

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hastalar seçilirken aşağıdaki kriterler dikkate alındı.

- Tanı anında ve takibinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı departmanında yeterli laboratuvar, radyolojik ve kemik iliği sonuçlarına erişilebilen hastalar
- Takibinde otolog kök hücre nakli olduysa nakil sonrası, nakil olmadıysa takibinde ikinci nüks gelişen hastalar

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Başka merkezde tanı alanlar
- Hastanemizde tanı almış ancak takiplerine gelmeyenler

3.4. Çalışmada bakılan parametreler

Elli dört hastanın verileri, retrospektif olarak elektronik hastane yönetim bilgi sistemi incelenerek aşağıda sıralanan bilgiler kaydedilmiştir.

- Cinsiyet
- Yaş
- Multipl miyelom alt tipi
- Tanı anında ISS evresi ($\beta 2$ mikroglobulin, albümin)

- Tanıda hiperkalsemi varlığı (Kalsiyum sınırı olarak hastanemizde kullanılan eşik değer 10,0 mg/dL'dir. 11,0 mg/dL alınmıştır.)
- Tanıda anemi varlığı (Anemi hemoglobin değeri kadınlarda 12 g/dL ve altı, erkeklerde 13 g/dL ve altı olarak kabul edilmiştir.)
- Tanıda kemik lezyon varlığı (Tanı anında radyolojik olarak kanıtlanmış litik lezyon varlığı olan hastalar kemik lezyonu var olarak kabul edilmiştir.)
- Tanıda renal fonksiyon bozukluğu (Hastalarda tanı anında kreatinin değerinin 2 mg/dL ve üstünde olması renal fonksiyon bozukluğu var olarak kabul edilmiştir.)
- MM tanısı sonrası alınan ilk tedaviler incelenmiştir. Değerlendirme yapılırken hastalar proteozom inhibitörü (PI) alanlar, PI almayanlar, PI ve IMiD kombinasyonu alanlar olarak gruplandırılmıştır.
- Otolog kök hücre nakli varlığı var veya yok olarak değerlendirilmiştir.
- Otolog kök hücre nakli sonrası takibi IMiD kullanımı veya tedavisiz izlem şeklinde değerlendirilmiştir.
- Nüks hasta seçimi yapılırken aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar incelenmiştir.

Klinik nüks: Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı;

- Düzeltilmiş kalsiyum > 11,5mg/dL olması

- Hemoglobinde ≥ 2 gr/dL azalma 24

- Serum kreatininde 2mg/dL veya fazla artış olması

- Yeni kemik lezyonları veya plazmasitomların gelişmesi

-Aşağıdaki tetkik bulgularından herhangi birisinin olması

Kemik iliğinde plazma hücrelerinin oranının $\geq 5\%$ olması

İdrar veya serumda M proteinin tekrar saptanması

Yeni ortaya çıkan plazmasitom, kemik lezyonu veya hiperkalsemi gibi herhangi bir progresyon belirtisinin olması.

- Hastaların tanı anında sahip olduğu komorbiditeler
- Hastanın tarama yaptığımız sırada hastalık son durumu (Progrese, remisyonunda ve exitus)
- Çalışmaya dahil edilen hastalardan exitus olanların exitus nedenleri incelendi.
- Hastalarda genel sağkalım (OS) ay olarak incelendi. OS exitus olan hastalarda tanı anından exitusa kadar geçen süre, sağ hastalarda tanı anından çalışmayı sonlandırdığımız Aralık 2023 tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.5. İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS V23 programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve Çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher Freeman Halton Testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile yapıldı. Çoklu yanıtı sahip kategorik değişkenlere göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında Bonferroni Testi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik özellikleri

Çalışmamızda MM tanılı ikinci nöks saptanan 54 hastanın 30'u (%55,55) erkek, 24'ü (%44,45) kadın idi. Hastalar 44-81 yaş arasında ve ortalama yaş $63 \pm 9,43$ yıldır. Ortanca yaş 64 olarak saptanmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Yaş(Yıl)						
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Ortalama	SS	Medyan	Min	Max
Erkek	30	55,55	61,4667	9,89	62,50	44	81
Kadın	24	44,44	64,9167	8,64	65,50	44	76
Toplam	54	100	63,00	9,43	64,00	44	81

*Mann Whitney U Testi

4.2. Hastaların klinik özellikleri

Hastaların 48'inde (%88,89) anemi en sık bulgu olarak saptandı. Erkek hastaların 27'sinde (%90), kadın hastaların 21'inde (%87,5) anemi saptanmış olup anemi sıklığında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,771$).

Hastaların 31'inde (%57,4) kemik tutulumu en sık ikinci bulgu olarak saptandı. Erkek hastaların 19'unda (%63,3), kadın hastaların 12'sinde (%50) kemik tutulumu saptanmış olup kemik tutulumu açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,325$).

Hastaların 23'ünde (%42,6) renal fonksiyon bozukluğu saptandı. Erkek hastaların 16'sında (%53,3) kadın hastaların 7'sinde (%29,2) renal fonksiyon bozukluğu saptanmış olup sıklığında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,074$).

Hastaların 16'ında (%29,6) hiperkalsemi saptandı. Erkek hastaların 12'sinde (%40) kadın hastaların 4'ünde (%16,7) hiperkalsemi saptanmış olup cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,062$). Hastaların hastalık başlangıcında saptanan bulguları ile cinsiyetleri arasındaki dağılım tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların başlangıç bulguları sıklığı ve cinsiyetlere göre dağılımı

Başlangıç semptomları	Cinsiyet			P
	Erkek	Kadın	Toplam	
Hiperkalsemi	12(%40)	4(%16,7)	16(%29,62)	0,062
Renal fonksiyon bozukluğu	16(%53,3)	7(%29,2)	25(%46,29)	0,074
Anemi	27(%90)	21(%87,5)	48(%88,88)	0,771
Kemik tutulumu	19(%63,3)	12(%50)	31(%57,40)	0,325

*Ki-kare testi

4.3. Hastaların komorbidite varlığı

Hastaların 29 ‘unda (%53,7) komorbidite mevcuttu. Hastaların 15’inde (% 27.8) hipertansiyon en sık komorbid durum olarak saptandı. Hastaların tanı anında sahip olduğu kronik hastalıklar ve sıklıkları tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Tanı anında hastalardaki komorbidite varlığı ve sıklığı

Komorbidite	Tüm hastalar	
	Sayı(n)	Yüzde(%)
Hipertansiyon	15	27,8
Diyabetes mellitus	5	9,3
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	3	5,6
Malignite	2	3,7
Solunum sistemi hastalıkları	3	5,6
Kronik böbrek hastalığı	1	1,9

*Satır yüzdesi

4.4. Evreleme

Çalışmamızda hastalar ISS evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde en sık evre 1 (%35,2) ile başvurdukları saptandı. Evre 2 %33,3 ve evre 3 %31,5 oranında saptanmıştır. Evreleme bilgileri tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Evreleme

ISS evrelemesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre 1	19	35,2
Evre 2	18	33,3
Evre 3	17	31,5
Toplam	54	100

*Satır yüzdesi

4.5. Hastalarda genel sağkalım (OS) oranları

Çalışmamızda son durumda hastaların 29'u (%53,7) exitus, geri kalan 25 hasta takip edilmekteydi. Hastaların ortalama OS 67,98 (17-119) ay olarak saptandı.

OS'ye etki eden faktörler incelendiğinde değerlendirdiğimiz parametreler içerisinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. OS'ye etki eden faktörler tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 20. Genel sağkalıma (OS) etki eden faktörler

	p	Risk oranı	%95 güven aralığı	
			Alt	Üst
Miyelom alt tipi	0,343	1,407	0,693	2,855
Hiperkalsemi varlığı	0,242	0,486	0,145	1,625
Renal fonksiyon bozukluğu varlığı	0,59	1,389	0,42	4,591
Anemi varlığı	0,056	6,093	0,956	38,836
Kemik lezyon varlığı	0,797	1,167	0,357	3,812
İlk tedavi**	0,107	1,943	0,867	4,357
Birinci nükste kullanılan tedavi	0,215	1,347	0,842	2,156
İkinci nükste kullanılan tedavi	0,281	0,783	0,693	3,541
OKHN varlığı	0,732	1,567	0,194	3,167
Komorbidite varlığı	0,992	0,998	0,690	1,443

*Cox regression

**İlk tedavideki ilaçlar bortezomib alan ve almayan olarak değerlendirildi.

4.6. Hastaların ilk tedavileri ile mevcut durum ilişkisi

Çalışmamızda hastaların 28'inin (%51,86) bortezomib aldığı, 6'sının (%11,11) bortezomib ve IMID (lenalidomid) aldığı, 20'sinin(%37,03) bortezomib almadığı saptandı.

Bortezomib almayanların 1'i (%50) progrese hastalık 9'u (%39,1) remisyonda ve 10'u (%34,5) exitus olarak saptandı. Bortezomib + IMID (lenalidomid, talidomid veya pomalidomid) alanlarda progrese hastalık durumunda olan hasta saptanmadı. 3'ü (%13) remisyonda ve 3'ü (%10,3) exitus olarak saptandı. Bortezomib alanların 1'i (%50) progrese hastalık, 11'i (%47,8) remisyonda ve 16'sı (%55,2) exitus olarak saptandı. İlk tedaviler ile mevcut durumlar arasındaki ilişki tablo 19'da gösterilmiştir. İlk tedaviler ile mevcut durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır (p=0,973). Hastalara uygulanan ilk tedaviler ile mevcut durum arasındaki ilişki tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 21. İlk tedaviler ile mevcut durumlar arasındaki ilişkinin incelenmesi

Mevcut Durum	İlk Tedavi grup			Test İstatistiği	p*
	Bortezomib almayan	Bortezomib +IMID alan	Bortezomib alan		
Progrese Hastalık	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1,174	0,973
Remisyonda Hastalık	9 (39,1)	3 (13)	11 (47,8)		
Vefat-Exitus	10 (34,5)	3 (10,3)	16 (55,2)		

*Fisher Freeman Halton Testi; Frekans (Yüzde)

4.7. İlk tedavilere göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

Bortezomib alanlarda birinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değeri 48 ay, bortezomib +IMID (lenalidomid, talidomid veya pomalidomid) alanlarda 21 ay ve bortezomib almayanlarda bu değer 32,5 aydır. İlk tedavilere göre 1.nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p=0,013). Bortezomib almayanlarda birinci nükse kadar geçen süre (ay) bortezomib alanlara göre daha kısa saptandı.

Bortezomib alanlarda ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortalama değeri 16,5 ay, bortezomib + IMiD (lenalidomid, talidomid veya pomalidomid) alanlarda 11 ay ve bortezomib almayanlarda bu değer 13,5 ayardır. İlk tedavilere göre ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p=0,367). İlk tedavilere göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süre tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 22. İlk tedavilere göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

	İlk Tedavi			Test İstatistiği	p*
	Bortezomib alan	Bortezomib +IMiD alan	Bortezomib almayan		
Birinci nükse kadar geçen süre (ay)	53,95 ± 30,76 48 (11 - 120) ^b	26,67 ± 19,79 21 (10 - 65) ^{ab}	30 ± 17,48 32,5 (3 - 60) ^a	8,748	0,013
İkinci nükse kadar geçen süre (ay)	21,85 ± 16,47 16,5 (3 - 63)	12,5 ± 4,76 11 (9 - 22)	15,86 ± 8,6 13,5 (4 - 36)	2,004	0,367

*Kruskal Wallis Testi; Ortalama ±standart sapma; Ortanca(minimum-maksimum),^{a-b} :

Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

4.8. OKHN varlığı ile mevcut durumlar arasındaki ilişki

Progrese hastalık durumunda olanlarda OKHN yapılan hasta saptanmadı. Progrese hastalık durumunda olan hastaların 2’sinde de OKHN yapılmamış olarak saptandı. Hastalığı remisyonda olanların 13’ünde (%56,52) OKHN yapılmış, 10’unda (43,47) OKHN yapılmamış olarak saptandı. Exitus olanların 19’unda (65,50) OKHN yapılmış ve 10’unda (34,50) OKHN yapılmamış olarak saptandı. OKHN varlığı ile mevcut durum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,178).OKHN varlığı ile mevcut durum arasındaki ilişki tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 23. OKHN varlığı ile mevcut durumlar arasındaki ilişkinin incelenmesi

	OKHN varlığı		Test İstatistiği	p*
	Var	Yok		
Mevcut Durum			3,451	0,178
Progrese Hastalık	0 (0)	2 (100)		
Remisyonunda Hastalık	13 (56,52)	10 (43,47)		
Exitus	19 (65,50)	10 (34,50)		

*Fisher Freeman Halton Testi; Frekans (Yüzde)

4.9. OKHN varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süreler

OKHN olanlarda birinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değeri 39,5 ay iken olmayanlarda bu değer 32 aydır. OKHN varlığına göre birinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,073$).

OKHN olanlarda ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değeri 11,5 ay iken olmayanlarda bu değer 18 aydır. OKHN varlığına göre ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,023$).

65 yaş altı olanlarda OKHN varlığı ve ikinci nükse kadar geçen süre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,427$). OKHN varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süreler arasındaki ilişki tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 24. OKHN varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

	OKHN varlığı				Test İstatistiği	p*
	Var		Yok			
	Ortalama ± S.sapma	Ortanca (min-mak)	Ortalama ± S.sapma	Ortanca (min-mak)		
Birinci nükse kadar geçen süre (ay)	44,13 ± 29,38	39,5 (6 - 120)	29,24 ± 17,38	32 (3 - 60)	237,5	0,073
İkinci nükse kadar geçen süre (ay)	16,09 ± 13,85	11,5 (3 - 63)	19,62 ± 9,04	18 (7 - 38)	460,5	0,023

*Mann Whitney U Testi

4.10. Birinci nükste kullanılan tedaviler ile ikinci nükse kadar geçen süre arasındaki ilişki

Çalışmamızda hastaların 36'sı (70,4) birinci nükste CRD, 10'u (%16,7) IRD, 7'si (11,11) IMID (lenalidomid) içeren kombinasyon tedavileri, 1 (%0,54) hastanın daratumumab ve karfilzomib aldığı saptanmıştır.

Birinci nüks sonrası ikinci nükse kadar geçen süre ortalama 17,7 ay (3-63 ay) saptanmıştır. CRD alan 36 hastada ikinci nükse kadar geçen süre 3-58 ay arasında, ortalama 16,25 ay olarak saptanmıştır. IRD alan 7 hastada ikinci nükse kadar geçen süre 6-36 ay arasında, ortalama 17,5 ay olarak saptanmıştır. IMID (lenalidomid) içeren kombinasyon tedavisi alanlarda ikinci nükse kadar geçen süre 6-63 ay arasında, ortalama 26,5 ay olarak saptanmıştır. Iksazomib alanlarda karfilzomib alanlara göre ikinci nükse kadar geçen süre daha uzun saptandı. IMID (lenalidomid) kombinasyon tedavilerinde süre en uzun olarak saptandı. Birinci nükste kullanılan IRD ile ikinci nükse kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,006$).

Birinci nükste kullanılan tedaviler ile ikinci nükse kadar geçen süre arasındaki ilişki tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Birinci nükste kullanılan tedaviler ile ikinci nükse kadar geçen süre arasındaki ilişki

	İkinci nükse kadar geçen süre (ay) (ortalama)	p
CRD	3-58(16,25)	0,006*
IRD	6-36(17,50)	
IMID içeren diğer kombinasyon tedavisi**	6-63(26,5)	

*Ki-Kare testi **IMID (lenalidomid) içeren diğer kombinasyon tedavileri içerisindeki ilaçlar bortezomib ve siklofosfamid vardır.

4.11. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile mevcut durum arasındaki ilişkinin incelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen 54 hastanın 43'ünün (%79,60) daratumumab, 5'inin (%9,25) karfilzomib, 3'ünün (%5,55) iksazomib aldığı saptanmıştır. Daratumumab alanların

21'i daratumumab artı bortezomib kombinasyonu, 18'i daratumumab artı IMiD (lenalidomid) kombinasyonu şeklinde tedavi almışlardır. Karfilzomib ve iksazomib alan hastalara tedavi bir IMiD (lenalidomid) ile kombinasyon şeklinde verilmiştir.

İkinci nükste kullanılan tedaviye göre mevcut durum incelendiğinde daratumumab alanlarda progrese hastalık saptanmadı. 18'i (%78,3) remisyonda hastalık ve 25'i (% 86,2) exitus olmuştu. İksazomib alanların 1'i (%50) progrese hastalık, 2'si (% 8,7) remisyonda hastalık durumunda idi. Exitus olan yoktu. Karfilzomib alanlarda 1'i (%50) progrese hastalık, 3'ü (% 13) remisyonda hastalık ve 1'i (% 3,4) exitustu.

Diğer tedavileri alan hastaların 1'i (%16,6) progrese hastalık, 3'ü (%50) remisyonda hastalık, 2'si (%33,3) exitustu.

İkinci nükste kullanılan daratumumab ve iksazomib ile remisyonda hastalık daha fazla saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,024 ve p=0,008)

İkinci nükste kullanılan tedaviler ile mevcut durum arasındaki ilişki tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 26. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile mevcut durum arasındaki ilişki

	Mevcut durum			Test istatistiği	p*
	Progrese hastalık	Remisyonda hastalık	Exitus		
Daratumumab	0 (0)	18 (78,3)	25 (86,2)	7,419	0,024
İksazomib	1 (50)	2 (8,7)	0 (0)	9,668	0,008
Karfilzomib	1 (50) ^a	3 (13) ^{ab}	1 (3,4) ^b	6,008	0,050
Diğer	1 (16,60)	3 (50)	2 (33,33)	0,470	0,791

*Pearson Ki-Kare Testi; ~Çoklu Yanıt; Frekans (Yüzde); ^{a-b}: Her bir satırda aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

4.12. İkinci nükste kullanılan tedavi ile OS arasındaki ilişki

İkinci nükste kullanılan tedavilerin OS üzerine etkisi incelendiğinde; daratumumab alan hastalarda ortalama OS 65,31 ay, karfilzomib alanlarda OS 79 ay, iksazomib alanlarda OS 78 ay olarak saptanmıştır. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,980).

İkinci nükste kullanılan tedaviler ile OS arasındaki ilişki tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 27. İkinci nükste kullanılan tedaviler ile OS arasındaki ilişki

	Ortalama (ay)	Ortanca (ay)	p*
Daratumumab bazlı rejim	65,31±4,23	62,00 (17-119)	0,908
Karfilzomib bazlı rejim	79,00±15,50	62,00(44-108)	
İksazomib bazlı rejim	78,33±17,34	66,00(60-113)	
Diğer	75,40±14,37	62,00(34-108)	

*Kaplan- meier testi

4.13. Komorbidite varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süre

Komorbidite varlığına göre birinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,782). Komorbidite olanlarda birinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değeri 37,5 ay iken olmayanlarda bu değer 37 aydır.

Komorbidite varlığına göre ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,979). Komorbidite olanlarda ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortanca değeri 12 ay iken olmayanlarda bu değer 15 aydır. Komorbidite varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin ilişkisi tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Komorbidite varlığına göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

	Komorbidite varlığı				Test İstatistiği	p*
	Yok		Var			
	Ortalama ± S.sapma	Ortanca (min-mak)	Ortalama ± S.sapma	Ortanca (min-mak)		
1.nükse kadar geçen süre (ay)	39,15 ± 25,23	37,5 (6 - 101)	37,89 ± 27,14	37 (3 - 120)	348	0,782
2.nükse kadar geçen süre (ay)	17,92 ± 12,64	12 (3 - 58)	17,5 ± 11,97	15 (4 - 63)	362,5	0,979

*Mann Whitney U Testi

4.14. MM alt tipi ile mevcut durum arasındaki ilişkinin incelenmesi

MM alt tipi ile mevcut durum arasındaki ilişki incelendiğinde; progrese hastalık durumunda olanlarda IGG tipi 1 (%50) ve hafif zincir tipi 1 (%50) olarak saptandı. Remisyon durumunda olanlarda IGG tipi 10 (%43,47), IGA tipi 7 (%30,43), hafif zincir tipi 6 (%26,08) idi. Exitus olanlarda IGG tipi 16 (%55,17), IGA tipi 9 (%31,03),

hafif zincir tipi 4 (%13,79) idi. MM alt tipi ile mevcut durum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,589$)

MM alt tipi ile mevcut durum arasındaki ilişki tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 29. MM alt tipi ile mevcut durum arasındaki ilişkinin incelenmesi

	MM alt tipi~			Test İstatistiği	p*
	IGG tipi	IGA tipi	Hafif zincir tipi		
Mevcut Durum				12,032	0,589
Progrese Hastalık	1 (50)	0 (0)	1 (50)		
Remisyonunda Hastalık	10 (43,47)	7 (30,43)	6 (26,08)		
Exitus	16 (55,17)	9 (31,03)	4 (13,79)		

*Pearson Ki-Kare Testi; ~Çoklu Yanıt; Frekans (Yüzde)

4.15. MM alt tipine göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

MM alt tipine göre birinci nükse kadar geçen süre (ay) ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). IgG tipinde ortalama 37 ay, IgA tipinde 44,19 ay ve hafif zincir tipinde bu değer 38,91 aydır.

MM alt tipine göre ikinci nükse kadar geçen süre (ay) ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). IgG tipinde ortalama 15,93 ay, IgA tipinde 20,19 ay ve hafif zincir tipinde bu değer 17,87 aydır. MM alt tipine göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen süre arasındaki ilişki tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 30. MM alt tipine göre birinci ve ikinci nükse kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

	MM alt tipi~			p*
	IgG tipi	IgA tipi	Hafif zincir tipi	
1.nükse kadar geçen süre (ay)	37 ± 21,2 35 (6 - 101)	44,19 ± 31,9 39,5 (4 - 120)	38,91 ± 26,08 39 (3 - 120)	>0,050
2.nükse kadar geçen süre (ay)	15,93± 9,07 12 (6 - 36)	20,19 ± 17,51 12 (3 - 63)	17,87 ± 12,24 13 (3 - 63)	>0,050

*Bonferroni Testi; ~Çoklu Yanıt; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum)

5.TARTIŞMA

MM, malign plazma hücre proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hücre grubu esas olarak kemik iliğinde bulunmaktadır. Ancak hastalık ilerledikçe kemik ve etrafı, periferik kan, yumuşak doku ve organlar gibi ekstramedüller alanlarda infiltrasyonlar oluşturabilmektedir[120]. Geçmişte MM tedavi edilemez bir kanser türü olarak kabul edilirken modern tedaviyle, ortalama OS 8 yılı ve OKHN yapılan hastalarda 10 yılı aşmaktadır[4]. Günümüzde OKHN uygun hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre nakli ve idame tedavisi standart tedavidir[121]. MM’da tedavilere rağmen kür sağlanamadığından hastaların çoğunda nüks görülmektedir. Günümüzde nüksleri azaltmak için yeni ilaç ilgili çalışmalar yapılmaya devam etmektedir[122]. Çalışmamızda MM tanılı hastalarda ikinci nükste kullanılan tedavilerin OS ve mevcut durum arasındaki ilişkiye göre etkinlikleri değerlendirilmesi amaçlandı. Sonuçta MM hastalarında ikinci nükste daratumumab ve iksazomib verilenlerde remisyon olan kişi sayısı daha fazla olduğu saptandı.

Çalışmamızda hastaların 30’u (%55,5) erkek, 24’ü (%44,44) kadın olarak saptanmıştır. Amerikan Kanser Derneği (ACS) ve Ulusal Kanser Enstitüsü’nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) verilerine göre MM vakalarının %55-60’ı erkeklerde görülmektedir[123]. Çalışmamızda saptanan kadın erkek oranları literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda 54 hastanın yaş ortalaması $63 \pm 9,43$ yıl olarak saptanmıştır. IMWG 2022 verilerine göre tanı anında hastaların yaşı 65-74 arasında saptanmıştır. Ayrıca tanı alan hastaların %60’tan fazlası 65 yaşın üzerinde ve %15’ten azı 55 yaşın altında saptanmıştır[124]. Çalışmamızdaki yaş ortalaması IMWG gibi uluslararası grupların verilerine genel olarak benzerlik göstermektedir. Ancak yaş aralığımızın 44-81 olması, çalışmamızın daha genç hastaları da kapsadığını göstermektedir.

Çalışmamızda 54 hastanın 48’inde (%88,8) başvuru anında $Hb < 11$ saptanmıştır. 2006 yılında Amerika Kanser Anemi Araştırması’nda (ECAS) 720 MM hastasının 510’unda (%70,8) başvuru anında anemi saptanmıştır[125]. MM’da anemi gelişimi multifaktöriyeldir ve birbiriyle ilişkili birkaç mekanizma içerir. Plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonuna bağlı eritropoezin azalması, MM hücreleri tarafından

üretilen IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin eritropoezi baskılaması, renal fonksiyon bozukluğu, beslenme eksiklikleri, Fas ligandı (Fas-L) ve TNF ile ilişkili apoptozis indükleyen ligandı (TRAIL) gibi apoptojenik reseptörler bu mekanizmalardan bazılarıdır[126]. Çalışmamızda saptanan anemi sıklığı literatür verilerinden daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda tanı anında hiperkalsemi %29,62 oranında saptanmıştır. Graziani ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada hastalar test (retrospektif) ve doğrulama (prospektif) olarak gruplandırılmıştır. Retrospektif olarak incelenen 101 hastanın %12'sinde, prospektif olarak değerlendirilen 176 hastanın %12'sinde hiperkalsemi saptanmıştır[127]. Çalışmamızda saptanan hiperkalsemi sıklığı literatür verilerinden daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamız ve literatür arasındaki farklı olmasının sebebi olarak eşik değerler arasındaki farklılık olduğu düşünülmüştür[128].

Yeni tanı alan hastalarda %20-50 arasında bir oranda renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin >2 mg/dL) saptanmaktadır[40]. Çalışmamızda hastanemizin normal kreatinin üst sınırı 1 mg/dL olarak kabul edilmiş ve çalışmamızda tanı anında renal fonksiyon bozukluğu %42,6 oranında saptanmıştır. 2018 yılında Yadav ve arkadaşları tarafından 1595 hasta üzerinde yapılan çalışmada renal fonksiyon bozukluğu sıklığı %47,2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada kreatinin > 2 mg/dL olan hastalarda tedavi sırasında yan etkilerde artış ve PFS azalma saptanmıştır[129]. Kleber ve arkadaşlarının 2009 yılında 198 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise renal fonksiyon bozukluğu sıklığı %29 olarak saptanmıştır[130]. Eleutrakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kreatinin eşik değeri 2 mg/dl olarak alınmış ve renal fonksiyon bozukluğu %21 olarak saptanmıştır[131]. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın sebebi eşik değer farklılıkları olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda kemik tutulumu hastaların %57,4'ünde saptanmıştır. 2023 yılında Türkiye'de 192 MM hasta incelenerek yapılan çalışmada kemik lezyon saptanan hastaların oranı %79,2 olarak bulunmuştur[132]. Çin'de 2009-2014 yılları arasında 762 hasta üzerinde yapılan çalışmada kemik lezyonu sıklığı %70,3 olarak saptanmıştır[133]. Çalışmamızda kemik lezyon sıklığı literatür verilerine göre daha az saptanmıştır.

2010 yılında yapılan IFM 2005-01 çalışmasında 482 hasta ilk tedavide VAD (vincristin, adriamisin, deksametazon) alanlar ile bortezomib alanlar karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş. VAD alan hastalarda ortalama PFS 29,7 ay, bortezomib alan grupta 36 ay olarak saptanmıştır[134]. 2012 yılında HOVON-65/GMMG-HD4 çalışmasında 827 hastada ilk tedavide VAD alan ve bortezomib alan hastalar incelendiğinde VAD alan grupta ortalama PFS 28 ay iken bortezomib alan grupta ortalama PFS 35 ay olarak saptanmıştır[135]. Bu iki çalışma ile PETHEMA GEM05MENOS65 (bortezomib, talidomid, deksametazon ile talidomid, deksametazon) ve GIMEMA MM-BO2005 çalışmasından (bortezomib, talidomid, deksametazon ve talidomid, deksametazon) elde edilen veriler ile oluşturulan meta analizde ilk tedavide bortezomib bazlı rejim alanlarda ortalama PFS 35,9 ay, bortezomib bazlı olmayan tedavi alanlarda ortalama PFS 28,6 ay olarak saptanmıştır. Bortezomib alan hastalarda PFS daha uzun saptanmıştır[136]. Çalışmamızda elde ettiğimiz ilk tedavi olarak bortezomib alan hastalarda daha uzun PFS literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda birinci nükste karfilzomib kullananlarda ikinci nükse kadar geçen süre ortalama 16,25 ay, iksazomib kullananlarda ortalama süre 17,50 ay, diğer IMiD(lenalidomid) içeren kombinasyonlarda ortalama süre 26,50 ay olarak saptandı. 2021 yılında ABD’de yapılan bir çalışmada sonraki tedaviye kadar geçen süre (TNTT) açısından karşılaştırma yapılmış ve IRD kullananlarda TNTT 11,4 ay, CRD kullananlarda 8,7 ay olarak saptanmıştır [137]. 2017 yılında yapılan 11 çalışmanın meta analizinde klinik fayda oranı karfilzomib açısından anlamlı sonuçlanmıştır[138]. Çalışmalar arasında bu farklılığın hastaların demografik özelliklerine göre verilen tedaviler arasındaki farklılık ve çalışmalara dahil edilme kriterleri arasındaki farklılıklar olduğu düşünüldü. Çalışmamızda birinci nükste iksazomib kullananlarda ikinci nükse kadar geçen süre daha uzun saptanmıştır.

IFM 2009 çalışmasında relaps veya refrakter MM (RRMM) hastaları VRD ile tedavi sonrası OKHN yapılan ve sadece VRD verilen gruplar olarak karşılaştırılmış ve OKHN yapılan grupta nükse kadar geçen süre daha uzun saptanmıştır[139]. FORTE çalışmasında yeni tanı MM hastaları CRD ve/veya CCd (karfilzomib, siklofosfamid, deksametazon) artı OKHN, CRD olarak değerlendirilmiş. CRD artı OKHN grubunda nükse kadar geçen süre daha uzun saptanmıştır[140]. Bu 2 çalışmada da ikinci nüks

gelişimine kadar geçen süre değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda OKHN yapılması ikinci nükse kadar geçen süre kısıydı. Hastaların yaş dağılımdaki farklılık ve 65 yaş üstü hastalarda daha az nakil yapılması sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Daha objektif sonuçlar için homojen gruplar arası değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

POLLUX çalışmasında daha önce ≥ 1 basamak tedavi görmüş RRMM hastaları, daratumumab artı RD ve RD alan gruplar olarak karşılaştırıldığında daratumumab alan grupta progresyonun %58 azaldığı saptanmıştır [141]. GEN501 çalışmasında RRMM hastalarında daratumumab alanlarda %36 genel yanıt oranı (ORR) saptanmıştır[142]. Faz 2 SIRIUS çalışmasında RRMM hastalarında daratumumab alan grupta %34 ORR saptanmıştır. Aynı çalışmada karfilzomib alan hastalarda ORR %29,7 olarak saptanmıştır[143]. Faz 3 MAIA çalışmasında OKHN için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında dara-RD verilmiş ve %15 oranında remisyonda hastalık saptanmıştır[144]. Çalışmamızda RRMM tanılı hastalardan daratumumab alanlarda %41,8 remisyon sağlanması literatür verileri ile uyumludur.

Faz 3 TURMALIN çalışmasında indüksiyon kemoterapisi almış, OKHN yapılmış en az kısmi yanıt almış hastalarda IRD ve RD alan gruplar olarak karşılaştırma yapılmış. IRD alan grupta %48 ORR, RD alan grupta %39 ORR saptanmıştır[145]. Faz 2 Alliance A061202 çalışmasında RRMM hastalarından iksazomib, pomalidomid, deksametazon (IPD) alanlar ile pomalidomid, deksametazon (PD) alanlar karşılaştırılmış ve IPD grubunda remisyonda hastalık %28,9, PD grubunda %5,1 olarak saptanmıştır[146]. TOURMALINE-MM4 çalışmasında indüksiyon kemoterapisi almış OKHN yapılmamış iksazomib alanlar ile plasebo grubunu karşılaştırılmış ve iksazomib alan grupta progresyonun %34,1 oranında azaldığı saptanmıştır[147]. Ancak daha sonra yapılan iksazomib tabanlı bazı çalışmalarda tedavide iksazomib kullanmanın PFS'ye belirgin etkisi olmadığı saptanmıştır[148]. Çalışmamızda IRD verilen grupta %66,6 remisyon saptanmıştır. Çalışmalar incelendiğinde bazı çalışmalarda IRD verilen grubun daha yaşlı ve daha önce proteozom inhibitörü (PI) aldığı, PI dirençli olabileceği görülmektedir. Çalışmalar arasındaki farklılığın sebebinin bu olabileceği düşünüldü.

ABD'de 2021 yılında MM tanısı sonrasındaki 6 ay içerisinde tedavi alan hastalar üzerinde yapılan çalışmada bortezomib, karfilzomib, iksazomib ve daratumumab

etkinlikleri değerlendirilmiştir. Daratumumab alan grupta karfilzomib alan gruba göre PFS daha uzun ve remisyon hastalık oluşturma olasılığı daha yüksek saptanmıştır. IRD ile karşılaştırıldığında daratumumab alan grupta PFS ve remisyonunda hastalık oluşturma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır[137].

Hem daratumumab hem de iksazomib çalışmaları incelendiğinde ikinci nükste daratumumab veya iksazomib kullanmak PFS'yi uzatmış ve remisyon sağlamada başarılı bulunmuştur. Çalışmamızda saptadığımız ikinci nükste kullanılan tedaviler arasında iksazomib ve daratumumab tedavilerinin remisyon sağlamada etkili olduğu literatür ile uyumludur. Hastaların PFS ve mevcut durumları incelendiğinde çalışmamızın literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir. İkinci nükste daratumumab veya iksazomib kullanmak remisyon sağlamada etkili olduğu görülmektedir.

6. TEZİN GÜÇLÜ YÖNLERİ ve KISITLILIKLARI

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının literatür ile karşılaştırıldığında az olması, incelemenin retrospektif olarak yapılmasına bağlı veri eksikliklerinin olması çalışmamızın kısıtlı yönleriydi.

İkinci nüks gelişen hastalarda kullanılan tedavileri birbiri ile karşılaştıran çalışma sayısı azdı. Ayrıca çalışmamış geniş bir zaman aralığını kapsadığından PFS ve OS açısından değerlendirme daha objektif yapılmıştır. Kullanılan tedavilerin birbiriyle karşılaştırılması, geniş bir zaman aralığının değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönlerindendir.



7. SONUÇLAR

- İlk tedavide bortezomib kullanmak birinci nükse kadar geçen süreyi uzatmaktadır.
- İkinci nükste daratumumab ve iksazomib kullanmak genel yanıt oranını artırmaktadır.
- İkinci nükste kullanılan tedaviler arasında PFS açısından farklılık saptansa da OS üzerinde anlamlı farklılık saptanmamaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda MM tanılı ve ikinci nüks yaşayan hastalarda kullanılan tedavi rejimlerinin etkinliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular ikinci nüks sonrası tedavi seçiminde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Hastalığın tedavisinde kullanılan IMiD, PI ve anti-CD38 antikorlarının kombinasyonları OS uzatmada önemli bir yere sahip olmaktadır. Kür şansını artırmak için yeni ilaç çalışmaları devam etmektedir. Bispesifik antikorlar (teclistamab, elranatamab, linvoseltamab, talquetamab), B hücresi olgunlaşma antijeni (BCMA) ve T hücresindeki CD3'ü hedef alan MM tedavisinde çalışmaları devam etmekte olan yeni nesil ilaçlardır [149]. RRMM hastalarında; Fransa'da yapılan bir çalışmada tectistamab ile ORR %63, MagnetisMM -3 çalışmasında elranatamab ile ORR %61, LINKER-MM1 çalışmasında linvoseltamab ile ORR %71, MonumenTAL-1 çalışmasında talquetamab ile ORR %71 olarak saptanmıştır[150-153]. Bu yeni nesil ilaçlarla devam eden çalışmaların gelecekte MM hastalarında nüksü azaltacağını ümit ediyoruz.

8. KAYNAKÇA

1. Rodriguez-Otero, P., B. Paiva, and J.F. San-Miguel, *Roadmap to cure multiple myeloma*. Cancer treatment reviews, 2021. **100**: p. 102284.
2. Padala, S.A., et al., *Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma*. Medical Sciences, 2021. **9**(1): p. 3.
3. Colmone, A., et al., *Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells*. Science, 2008. **322**(5909): p. 1861-1865.
4. Joseph, N.S., et al., *Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(17): p. 1928-1937.
5. Rajkumar, S.V. and S. Kumar, *Multiple myeloma current treatment algorithms*. Blood cancer journal, 2020. **10**(9): p. 1-10.
6. Braggio, E., K.M. Kortüm, and A.K. Stewart, *SnapShot: multiple myeloma*. Cancer Cell, 2015. **28**(5): p. 678-678. e1.
7. Michels, T.C. and K.E. Petersen, *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. American family physician, 2017. **95**(6): p. 373-383A.
8. Kyle, R.A., et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. in *Mayo clinic proceedings*. 2003. Elsevier.
9. Bladé, J. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach*. Leukemia & lymphoma, 1998. **30**(5-6): p. 493-501.
10. Becker, N., *Epidemiology of multiple myeloma*. Multiple myeloma, 2011: p. 25-35.
11. Group, I.M.W., *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. British journal of haematology, 2003. **121**(5): p. 749-757.
12. Alexander, D.D., et al., *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature*. International journal of cancer, 2007. **120**(S12): p. 40-61.
13. Hideshima, T., et al., *Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications*. Blood, 2004. **104**(3): p. 607-618.
14. Khuder, S.A. and A.B. Mutgi, *Meta-analyses of multiple myeloma and farming*. American journal of industrial medicine, 1997. **32**(5): p. 510-516.
15. Lynch, H.T., et al., *Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature*. Journal of the National Cancer Institute, 2001. **93**(19): p. 1479-1483.
16. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(22): p. 5412-5417.
17. Rajkumar, S.V., et al., *Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood, 2005. **106**(3): p. 812-817.
18. Bergsagel, P.L., et al., *Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma*. Blood, 2005. **106**(1): p. 296-303.

19. Broyl, A., et al., *Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(14): p. 2543-2553.
20. Brigle, K. and B. Rogers. *Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma*. in *Seminars in oncology nursing*. 2017. Elsevier.
21. Rajkumar, S.V., *Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(18): p. 5606-5608.
22. Fonseca, R., et al., *The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma*. Blood, 2003. **102**(7): p. 2562-2567.
23. Cremer, F.W., et al., *Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2005. **44**(2): p. 194-203.
24. Smadja, N.V., et al., *Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2003. **38**(3): p. 234-239.
25. Annunziata, C.M., et al., *Frequent engagement of the classical and alternative NF- κ B pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma*. Cancer cell, 2007. **12**(2): p. 115-130.
26. Jono, H., et al., *NF- κ B is essential for induction of CYLD, the negative regulator of NF- κ B: evidence for a novel inducible autoregulatory feedback pathway*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(35): p. 36171-36174.
27. Condomines, M., et al., *Cancer/testis genes in multiple myeloma: expression patterns and prognosis value determined by microarray analysis*. The Journal of Immunology, 2007. **178**(5): p. 3307-3315.
28. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, *Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(26): p. 6333-6338.
29. Giuliani, N., et al., *Production of Wnt inhibitors by myeloma cells: potential effects on canonical Wnt pathway in the bone microenvironment*. Cancer research, 2007. **67**(16): p. 7665-7674.
30. Dispenzieri, A. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy*. Best practice & research Clinical haematology, 2005. **18**(4): p. 553-568.
31. Bataille, R., et al., *Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease*. Journal of Clinical Oncology, 1989. **7**(12): p. 1909-1914.
32. Giuliani, N., V. Rizzoli, and G.D. Roodman, *Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition*. Blood, 2006. **108**(13): p. 3992-3996.
33. Giuliani, N., S. Colla, and V. Rizzoli, *New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)*. Experimental hematology, 2004. **32**(8): p. 685-691.
34. Hameed, A., et al., *Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management*. Cancer growth and metastasis, 2014. **7**: p. CGM. S16817.
35. Roodman, G.D., *Pathogenesis of myeloma bone disease*. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2004. **32**(2): p. 290-292.

36. Annesley, T., M. Burritt, and R. Kyle. *Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1982.
37. Riccardi, A., et al., *Changing clinical presentation of multiple myeloma*. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1991. **27**(11): p. 1401-1405.
38. Fosså, A., et al., *Relation between S-phase fraction of myeloma cells and anemia in patients with multiple myeloma*. *Experimental hematology*, 1999. **27**(11): p. 1621-1626.
39. Beguin, Y., et al., *Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production*. *British journal of haematology*, 1992. **82**(4): p. 648-653.
40. Goldschmidt, H., et al., *Renal failure in multiple myeloma "the myeloma kidney": state of the art*. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2001. **12**(2): p. 145-150.
41. Knudsen, L.M., et al., *Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients*. *European journal of haematology*, 1994. **53**(4): p. 207-212.
42. Heher, E.C., et al., *Kidney disease and multiple myeloma*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2013. **8**(11): p. 2007-2017.
43. Bridoux, F., et al., *Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma*. *Kidney international*, 2021. **99**(3): p. 570-580.
44. Dimopoulos, M.A., et al., *International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(13): p. 1544-1557.
45. Dimopoulos, M.A., et al., *Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group*. *The Lancet Oncology*, 2023. **24**(7): p. e293-e311.
46. Leung, N., et al., *The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group*. *Nature Reviews Nephrology*, 2019. **15**(1): p. 45-59.
47. Hari, P., et al., *The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies*. *Journal of geriatric oncology*, 2018. **9**(2): p. 138-144.
48. Gonsalves, W., et al., *Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Blood cancer journal*, 2015. **5**(3): p. e296-e296.
49. Kyle, R.A., et al., *Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2004. **101**(11): p. 2667-2674.
50. Walker, R., et al., *Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(9): p. 1121-1128.
51. Bataille, R., et al., *Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma*. *The Journal of clinical investigation*, 1991. **88**(1): p. 62-66.
52. Terpos, E. and M.-A. Dimopoulos, *Myeloma bone disease: pathophysiology and management*. *Annals of oncology*, 2005. **16**(8): p. 1223-1231.

53. Calvani, N., et al., *Functional osteoclast-like transformation of cultured human myeloma cell lines*. British journal of haematology, 2005. **130**(6): p. 926-938.
54. Lee, J.W., et al., *IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells*. Blood, 2004. **103**(6): p. 2308-2315.
55. Oyajobi, B.O., et al., *Dual effects of macrophage inflammatory protein-1 α on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease*. Blood, 2003. **102**(1): p. 311-319.
56. Angtuaco, E.J., et al., *Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging*. Radiology, 2004. **231**(1): p. 11-23.
57. KAPADIA, S.B., *Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases*. Medicine, 1980. **59**(5): p. 380.
58. Augustson, B.M., et al., *Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(36): p. 9219-9226.
59. Blimark, C., et al., *Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients*. haematologica, 2015. **100**(1): p. 107.
60. Nucci, M. and E. Anaissie, *Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **49**(8): p. 1211-1225.
61. Brown, R.D., et al., *Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor- β 1 and interleukin-10*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2001. **98**(10): p. 2992-2998.
62. King, K., *Septicaemia in patients with haematological malignant disease*. Medical Journal of Australia, 1980. **1**(12): p. 603-606.
63. Dispenzieri, A., *Complications of myeloma therapy*. Hematology/oncology clinics of North America, 2007. **21**(6): p. 1247-1273.
64. Maas, H.A., et al., *Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology*. European Journal of Cancer, 2007. **43**(15): p. 2161-2169.
65. Drayson, M.T., et al., *Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2019. **20**(12): p. 1760-1772.
66. Lackner, H. *Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias*. in *Seminars in hematology*. 1973.
67. Saif, M.W., C.J. Allegra, and B. Greenberg, *Bleeding diathesis in multiple myeloma*. Journal of hematotherapy & stem cell research, 2001. **10**(5): p. 657-660.
68. Zangari, M., et al. *The blood coagulation mechanism in multiple myeloma*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
69. Colwell, N.S., D.M. Tollefsen, and M.A. Blinder, *Identification of a monoclonal thrombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder*. British journal of haematology, 1997. **97**(1): p. 219-226.

70. Morrison, T., et al., *Laboratory assessment of multiple myeloma*. Advances in clinical chemistry, 2019. **89**: p. 1-58.
71. Snozek, C., et al., *Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system*. Leukemia, 2008. **22**(10): p. 1933-1937.
72. Leung, N., et al., *Kidney disease in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies: Etiology and evaluation*. U: UpToDate, Richard J Glassock,, Vincent Rajkumar ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, 2020.
73. Fazel, F. and F. Bassa, *An approach to the diagnosis and management of multiple myeloma*. South African Medical Journal, 2019. **109**(10): p. 723-727.
74. Fernández de Larrea, C., et al., *Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage*. Blood cancer journal, 2021. **11**(12): p. 192.
75. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(15): p. 3412-3420.
76. Barlogie, B., et al., *High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma*. Annals of internal medicine, 1989. **110**(7): p. 521-525.
77. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The lancet oncology, 2014. **15**(12): p. e538-e548.
78. Rajkumar, S.V., G. Merlini, and J.F. San Miguel, *Redefining myeloma*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2012. **9**(9): p. 494-496.
79. Hillengass, J., et al., *International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders*. The lancet oncology, 2019. **20**(6): p. e302-e312.
80. Ailawadhi, S., et al., *Extent of disease burden determined with magnetic resonance imaging of the bone marrow is predictive of survival outcome in patients with multiple myeloma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2010. **116**(1): p. 84-92.
81. Zamagni, E., et al., *A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma*. Haematologica, 2007. **92**(1): p. 50-55.
82. Dimopoulos, M., et al., *International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma*. Leukemia, 2009. **23**(9): p. 1545-1556.
83. Kariyawasan, C., et al., *Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis*. QJM: An International Journal of Medicine, 2007. **100**(10): p. 635-640.
84. Smith, A., F. Wisloff, and D. Samson, *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005*. British journal of haematology, 2006. **132**(4).
85. CHRONIC, L.-M. and F. Task, *Proposed guidelines for protocol studies. II. Plasma cell myeloma*. Cancer Chemother Rep, 1973. **4**: p. 145-158.
86. Mateos, M.-V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(5): p. 438-447.
87. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: Every year a new standard?* Hematological oncology, 2019. **37**: p. 62-65.

88. Mosebach, J., et al. *Multiple myeloma guidelines and their recent updates: implications for imaging*. in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2019. © Georg Thieme Verlag KG.
89. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(8): p. 564-569.
90. Gerecke, C., et al., *The diagnosis and treatment of multiple myeloma*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2016. **113**(27-28): p. 470.
91. Dimopoulos, M.A., et al., *Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management*. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. **18**(1): p. 214-214.
92. Kyle, R.A. and M.A. Gertz. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. in *Seminars in hematology*. 1995. [Sheboygan, Wis.]: Grune & Stratton, [c1964-.
93. Gherardi, R.K., et al., *Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome*. 1996.
94. Lacy, M.Q., et al., *Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)*. *American journal of hematology*, 1997. **56**(4): p. 288-293.
95. Hayes, D.F., *Defining clinical utility of tumor biomarker tests: a clinician's viewpoint*. *Journal of clinical oncology*, 2021. **39**(3): p. 238-248.
96. Russell, S.J. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma and the road to personalised medicine*. *The Lancet Oncology*, 2011. **12**(7): p. 617-619.
97. Greipp, P.R., 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, The Journal of the American Society of Hematology*, 1998. **91**(7): p. 2501-2507.
98. Palumbo, A., et al., *Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group*. *Journal of clinical oncology*, 2015. **33**(26): p. 2863-2869.
99. Mina, R. and S. Lonial, *Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma?* *Cancer*, 2019. **125**(15): p. 2534-2543.
100. Perrot, A., et al., *Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2018. **132**(23): p. 2456-2464.
101. Attal, M., et al., *Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial)*. *Blood*, 2015. **126**(23): p. 391.
102. Durie, B., et al., *Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the Randomised Phase III SWOG Trial S0777*. *Lancet*, 2017. **389**(10068): p. 519-527.

103. Kapoor, P. and S.V. Rajkumar, *MAIA under the microscope—bringing trial design into focus*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2019. **16**(6): p. 339-340.
104. Voorhees, P.M., et al., *Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2020. **136**(8): p. 936-945.
105. Moreau, P., et al., *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study*. The Lancet, 2019. **394**(10192): p. 29-38.
106. Kumar, S.K., et al., *Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial*. The Lancet Oncology, 2020. **21**(10): p. 1317-1330.
107. Burnette, B.L., N. Leung, and S.V. Rajkumar, *Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(24): p. 2365-2366.
108. Facon, T., et al., *Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(22): p. 2104-2115.
109. Kumar, S.K., et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2004. Elsevier.
110. Sonneveld, P. and A. Broijl, *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma*. Haematologica, 2016. **101**(4): p. 396.
111. Minakata, D., et al., *Relapsed and refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies*. British Journal of Haematology, 2023. **200**(6): p. 694-703.
112. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(2): p. 142-152.
113. Rajkumar, S.V. and R.A. Kyle, *Progress in myeloma—a monoclonal breakthrough*. 2016, Mass Medical Soc. p. 1390-1392.
114. Dimopoulos, M.A., et al., *Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth*. British journal of haematology, 2017. **178**(6): p. 896-905.
115. Pineda-Roman, M., et al., *VTD combination therapy with bortezomib–thalidomide–dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma*. Leukemia, 2008. **22**(7): p. 1419-1427.
116. Kropff, M., et al., *Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study*. Annals of hematology, 2017. **96**: p. 1857-1866.
117. San-Miguel, M., V. Hungria, and M. Yoon, *Randomized phase 3 trial of the deacetylase inhibitor panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(11): p. 1195-1206.

118. Laubach, J., et al., *Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group*. Leukemia, 2016. **30**(5): p. 1005-1017.
119. Kumar, S., et al., *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. The lancet oncology, 2016. **17**(8): p. e328-e346.
120. Gonsalves, W.I., et al., *Quantification of clonal circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: implications for redefining high-risk myeloma*. Leukemia, 2014. **28**(10): p. 2060-2065.
121. Cipkar, C., C. Chen, and S. Trudel, *Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy*. Hematology, 2022. **2022**(1): p. 163-172.
122. Ni, B. and J. Hou, *Promising therapeutic approaches for relapsed/refractory multiple myeloma*. Hematology, 2022. **27**(1): p. 343-352.
123. Alexander, R.J. and C. Lai, *Multiple Myeloma Insights*.
124. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management*. American journal of hematology, 2022. **97**(8): p. 1086-1107.
125. Birgegård, G., *Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma*. Therapeutics and clinical risk management, 2008. **4**(2): p. 527-539.
126. Kaushansky, K., *Multiple myeloma: multiple ways to defeat erythropoiesis*. Blood, 2001. **97**(5): p. 1153-1153.
127. Graziani, G., et al., *Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM)–possible risks and future solutions: retrospective and prospective ‘Deutsche Studiengruppe MM’(DSMM) and ‘European Myeloma Network’(EMN) analysis*. Leukemia & Lymphoma, 2020. **61**(4): p. 875-886.
128. Lum, G., *Evaluation of a laboratory critical limit (alert value) policy for hypercalcemia*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1996. **120**(7): p. 633.
129. Yadav, P., et al., *Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma*. BMC nephrology, 2018. **19**: p. 1-8.
130. Kleber, M., et al., *Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients*. European journal of haematology, 2009. **83**(6): p. 519-527.
131. Eleutherakis-Papaïakovou, V., et al., *Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance*. Leukemia & lymphoma, 2007. **48**(2): p. 337-341.
132. KUL, A.N. and E.T. ERKEK, *Multipl Miyelom Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: 65 Yaş Altı ve 65 Yaş Sonrasının Kıyaslanması, 192 Hastanın Retrospektif Analizi*.
133. Zhang, D., et al., *Young female patients with multiple myeloma have low occurrence of osteolytic lesion*. Bone, 2018. **110**: p. 21-28.
134. Harousseau, J.-L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(30): p. 4621-4629.
135. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(24): p. 2946-2955.

136. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials*. Journal of clinical oncology, 2013. **31**(26): p. 3279-3287.
137. Davies, F., et al., *Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US*. Annals of hematology, 2021. **100**(9): p. 2325-2337.
138. Xu, W., et al., *Pooled analysis of the reports of carfilzomib/ixazomib combinations for relapsed/refractory multiple myeloma*. Annals of Hematology, 2018. **97**: p. 299-307.
139. Attal, M., et al., *Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(14): p. 1311-1320.
140. Mina, R., et al., *Carfilzomib induction, consolidation, and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial*. The Lancet Oncology, 2023. **24**(1): p. 64-76.
141. Dimopoulos, M.A., et al., *Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2023. **41**(8): p. 1590-1599.
142. Szabo, A.G., et al., *Long-lasting remissions for myeloma patients on daratumumab therapy from the GEN501 and GEN503 trials*. Blood, 2018. **132**: p. 3308.
143. Lonial, S., et al., *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial*. The Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1551-1560.
144. Facon, T., 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*. The Lancet Oncology, 2021. **22**(11): p. 1582-1596.
145. Moreau, P., et al., *Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (Pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase 3 tourmaline-MM1 study (NCT01564537)*. Blood, 2015. **126**(23): p. 727.
146. Voorhees, P., et al., *Alliance A061202: ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for patients with lenalidomide-refractory MM in first relapse*. Blood Advances, 2024. **8**(19): p. 5039-5050.
147. Dimopoulos, M.A., et al., *Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(34): p. 4030-4041.
148. Moreau, P., et al., *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(17): p. 1621-1634.
149. Pillarisetti, K., et al., *A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2020. **135**(15): p. 1232-1243.

150. Moreau, P., et al., *Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2022. **387**(6): p. 495-505.
151. Lesokhin, A.M., et al., *Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results*. Nature medicine, 2023. **29**(9): p. 2259-2267.
152. Bumma, N., et al., *Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*. Journal of Clinical Oncology, 2024: p. JCO. 24.01008.
153. Chari, A., et al., *Clinical Management of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Talquetamab*. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2024.



9. EKLER

9.1. Etik kurul onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/456-699

14.10.2024

Sayın Doç.Dr.Memiş Hilmi Atay

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Multipl myelom tanılı 2. nüks gelişen hastalarda kullanılan tedavi rejimlerinin karşılaştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2024/344 Karar nolu Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.08.2024 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Rakıs ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

9.2. Orjinallik raporu

MULTİPL MYELOM TANILI 2. NÜKS GELİŞEN HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.docx

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 13	% 4	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%4
İnternet Kaynağı		
2	www.thd.org.tr	%2
İnternet Kaynağı		
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi	%2
Öğrenci Ödevi		
4	acikerisim.omu.edu.tr	%1
İnternet Kaynağı		
5	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi	<%1
Öğrenci Ödevi		
6	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi	<%1
Öğrenci Ödevi		
7	Submitted to Ordu Üniversitesi	<%1
Öğrenci Ödevi		
8	nek.istanbul.edu.tr:4444	<%1
İnternet Kaynağı		
9	Submitted to Walla Walla College	<%1
Öğrenci Ödevi		