



T.C.

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOMDA SAĞ KALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ BİR
ÇALIŞMA

Dr.Ferhat YILMAZ

TIPTA UZMANLIK

TEZİ

MUĞLA-2024



T.C.

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOMDA SAĞ KALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ BİR
ÇALIŞMA

Dr.Ferhat YILMAZ

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Gökhan PEKTAŞ

TIPTA UZMANLIK

TEZİ

MUĞLA-2024

TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecim boyunca gösterdiği büyük özveri ve başarıyla hekimlik sanatını icra eden, bilgisini, önerilerini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gökhan PEKTAŞ'a Asistanlık sürecimin acı tatlı günlerini paylaştığım asistan arkadaşlarıma, Doğduğum günden bu yana hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bulunduğum yere gelmemde en çok payı olan sevgili aileme,

Fakülte günlerinden beridir sevgisini ve desteğini her daim yanımda hissettiğim, yürüdüğümüz yolu anlamlandıran sevgili eşim Dr. Sinem İLHAN YILMAZ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

- AIDS** : Kazanılmış İmmün Yetersizliği Sendromu
- Alb** : Albumin
- ASH**: Antikor salgılayan hücreler
- AP-1**: Aktivatör protein-1
- B2MG** : β 2 mikroglobulin
- BCL-XL**: B hücreli lenfoma-XL
- b-FGF**: Temel fibroblast büyüme faktörü
- BY**: Börek yetersizliği
- CD** : Cluster of differentiation
- CMV** : Sitomegalovirüs
- CRP** : C-reaktif protein
- CRBN**:Sereblon
- CRL-4**:Cullin-RING
- EDTA** : Etilendiamin-tetraasetikasit
- ELK-1**: E26 transformasyonuna özgü protein
- EPO**: Eritropoietin
- FS** : Forwardscatter-(ileriye saçılım)
- GP130**: Glikoprotein-130
- GS**: Genel sağkalım
- Hb** : Hemoglobin
- HGF**: Hepatosit büyüme faktörü
- IGF** : İnsülin büyüme faktörü
- IL** : İnterlökin
- IMWG**: Uluslar arası myelom çalışma grubu
- IPI** : İnternasyonal prognostik indeks
- ISS**: Uluslar arası evreleme sistemi
- IVIG**: İntravenöz immünglobulin
- JAK-STAT**:Janus kinaz-sinyal transducer-transkripsiyon aktivatörü
- Kİ** : Kemik iliği
- Kr** : Kreatinin
- LDH** : Laktat dehidrogenaz

MCL-1: İndüklenmiş myeloid lösemi hücre farklılaşması proteini
MTO: Myelom tanımlayıcı olaylar
MGUS: Anlamı belirlenemeyen monoklonal gamopati
MHC : Major histocompatibility complex
MIP : Makrofaj inflamatuvar protein 1 α
MM : Multipl myelom
MP : Melphalan-prednizolon
MPrt : M protein (Monoklonal protein)
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NCAM: Nöronal hücre adezyon molekülü
PE : Phycoerythrin
PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
PS: Progresyonsuz sağkalım
RANKL: Nükleer faktör kapa beta ligandının reseptör aktivatörü
Ras-Mapk: Retiküler aktivasyon sistem-mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz
R-ISS: Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi
SMM: Smoldering multipl myelom
SS : Side scatter-yana saçılım
TCR : T cell reseptörü
TGF- β : Transforme edici büyüme faktör- β
TNF α : Tümör nekroz faktör α
VAD : Vincristin, adriamisin, dexametazone
VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü
VLA : Verylate antijen
vWF : von Willebrand faktörü

TABLolar DİZİNİ

<i>TABLO 1. DURİE-SALMON EVRELENDİRME SİSTEMİ.....</i>	<i>18</i>
<i>TABLO 2. GÜNCEL RİSK BELİRLEME SİSTEMLERİ.....</i>	<i>19</i>
<i>TABLO 3. MM'DA YÜKSEK RİSKİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER.....</i>	<i>20</i>
<i>TABLO 4. IMWG YANIT KRİTERLERİ.....</i>	<i>28</i>
<i>TABLO 5. MAYO CLİNİC MSMART RİSK SINIFLANDIRMASI.....</i>	<i>31</i>
<i>TABLO 6.HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....</i>	<i>34</i>
<i>TABLO 7. MM TANISI OLAN HASTALARIN PROGNOZUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....</i>	<i>35</i>
<i>TABLO 8. MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....</i>	<i>36</i>
<i>TABLO 9.BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLER İLE PROGNOZ KARŞILAŞTIRILMASI.....</i>	<i>37</i>
<i>TABLO 10. MORTALİTE AÇISINDAN CUT-OFF DEĞERLERİ.....</i>	<i>39</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

<i>ŞEKİL 1. PROGNOSTİK FAKTÖRLER İÇİN KAPLAN-MEİER HAYATTA KALMA GRAFİKLERİ</i>	38
<i>ŞEKİL 2. YAŞ-MORTALİTE İLİŞKİSİ ROC ANALİZİ</i>	39
<i>ŞEKİL 3.MNS İÇİN CUT-OFF DEĞERİ</i>	40
<i>ŞEKİL 4.MLS İÇİN CUT-OFF DEĞERİ</i>	41
<i>ŞEKİL 5.NLO İÇİN CUT-OFF DEĞERİ</i>	41
<i>ŞEKİL 6. RDW İÇİN CUT-OFF DEĞERİ</i>	42



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. PLAZMA HÜCRE FONKSİYONU VE GELİŞİMİ.....	2
2. MULTİPL MİYELOM.....	3
2.1.Tanım ve Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3.Etiyoloji.....	5
2.4. Patogenez.....	6
2.5.Görüntüleme.....	7
2.6.Klinik Bulgular.....	8
2.7.Tanı.....	13
2.7.4.Multipl Miyelom (MM).....	16
2.8.Evreleme.....	17
2.9.Sitogenetik inceleme ve FISH.....	20
2.10.Tedavi.....	23
2.11.Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	28
2.12.Prognoz.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	49
KAYNAKÇA.....	50

ÖZET

Amaç: 2015-2023 arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve Multipl Myelom (MM) tanısı alan hastalarda, dosya-arşiv taraması yaparak elde edilen bulguların analiz edilerek, güncel tanı-tedavi kılavuzları ve literatürle karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında, 15/12/2015-15/03/2023 tarihleri arasında, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümüne başvuran 18 yaş ve üstü, MM tanısı almış hastaların dosyaları taranacaktır. Bu amaçla, ilgili hastaların demografik özellikleri, rutin hemogram ve immünohistokimyasal sonuçları, tanılar, uygulanmış tedavi protokolleri, tedaviye yanıtları ve morbiditeler retrospektif olarak incelenecektir.

Bulgular: Çalışmaya katılan toplam 70 hastanın median yaşı 73 idi. Minimum hasta yaşı 63, maksimum hasta yaşı 79 olarak saptanmıştır. Hastaların %41.4'ü kadın, %58.6'sı erkek olarak saptanmıştır. ISS evreleri değerlendirildiğinde %21.4'ü evre 1, %30.0'ı evre 2, %48.6'sı evre 3 saptanmıştır. R-ISS değerlendirmesinde %14.3 oranında evre 1, %42.9 oranında evre 2 ve evre 3 saptanmıştır. İmmün elektroforezde IgA kappa %18.6, IgA lambda %7.1, IgGkappa %32.9, IgG lambda %40, kappa hafif zincir %1.4 oranında saptanmıştır. Hastaların izlem süresi değerlendirmesinde median süre 943 gün, minimum 468 gün, maksimum 1870 gün saptanmıştır. Prognoz değerlendirmesinde hastaların %41.4'ü yaşıyor, %58.6'sı ise ölmüş saptanmıştır. ISS oranı evre değerlendirmesinde mortalite oranı evre 1'de %26.7, evre 2'de %66.7, evre 3'de %67.6 olarak saptanmıştır. R-ISS için ise evre açısından mortalite oranı evre 1'de %40, evre 2'de %53.5, evre 3'de %70 olarak saptanmıştır. IgA'da mortalite oranı %55.6, IgG'da mortalite oranı %60.8 oranında saptanmıştır. RDW, fosfor ve LDH değerlerinin sağkalım açısından negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamız ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin 8 yıllık sağkalım üzerinde etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmadır. Ayrıca hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar bulguları da değerlendirilmiştir. ISS sistemi güncel R-ISS'ye göre daha anlamlı sonuçlar sunmuştur. Evreleme sistemlerinde kullanılmak ve sistemlerin güncellenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. MM tanısı ve risk değerlendirmesinde yeni metodolojilerin kullanılması kritik öneme sahiptir. Evreleme sistemlerinin çeşitli etnik gruplar, yaş kategorileri ve Multipl Myelom'un farklı alt tiplerinde sağladığı faydaları ortaya koyan geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır. Bu tür araştırmalar, evreleme sistemlerinin etkinliğini ve genel geçerliliğini daha iyi değerlendirmek için önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, IgM, IgG, hematoloji, İç hastalıkları

GİRİŞ VE AMAÇ

Plazma hücresi proliferatif hastalıkları, önemi belirsiz monoklonal gamopatinin asemptomatik pre-malign aşamasından sessiz MM ve sonunda semptomatik MM ilerleyebilen bir neoplazma grubunu temsil eder. MM için kullanılan farklı evreleme sistemleri; tümör yükünün, prognozunun ve tedavinin etkisinin ayırt edilmesinde kritik bir rol oynar(1). Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG), MM tanımı için kriterleri güncelleyerek MM için terapötik yönetim kılavuzlarını değiştirmiştir(2). Bu modifikasyonlar, end organ hasarından önce erken teşhis ve tedavi sağlamak için radyolojik bulguları ve laboratuvar belirteçlerini birleştirir. Sessiz MM, asemptomatik bir plazma hücre diskrazisi türüdür. Bu durumda, monoklonal proteinin düzeyi 30 g/L'nin üzerinde ve kemik iliğindeki plazma hücrelerinin oranı %10'un üzerinde olmalıdır. Bu klinik özellikler, hastalığın tanımlanması ve izlenmesi açısından önemlidir(3). Sessiz Multipl Miyelom'da anemi, litik lezyonlar, hiperkalsemi ve organ yetmezliği belirtileri gözlenmez. Bu durumda tedavi, ancak hastalık aktif miyeloma dönüşürse uygulanır. Bu nedenle, sessiz MM hastalarında tedavi genellikle gözlem ve takip esasına dayalıdır(4).

Epidemiyolojik açıdan MM; tüm kanser vakalarının %1'ini, hematolojik kanserlerin ise %10 kadarını kapsar. Amerika'da yılda ortalama 30000 hasta MM olarak tanılmaktadır. 12.000 kişi ise hastalıktan dolayı ölmektedir. Bu kapsamda MM insidansının 5-7/100.000 civarında olduğu bilinmektedir. MM, kalıtsal bir hastalık değildir, fakat nadir şekilde ailesel olgular bildirilmektedir. Proteozom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte, beş yıllık genel sağkalım oranları %25-34'ten %49-56'ya yükselmiştir(5).

Günümüzde, özellikle MM tedavisinde uzmanlaşmış klinikler, ortanca sağkalım süresinin 7 yılı aştığını bildirebilmektedirler. Ancak, tedavide kaydedilen olumlu gelişmelere rağmen, MM hala tamamen tedavi edilebilen bir hastalık haline gelememiştir. Bu durumda, tanı anındaki prognostik faktörlerin, MM ile olan ilişkisinin tespiti daha uygun farmakoterapötik bir yaklaşıma aracılık edebilir.

Bu araştırma projesinin amacı, 2015-2023 arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve MM tanısı almış hastalarda, dosya-arşiv taraması yaparak elde edilecek bulguların analiz edilerek, güncel tanı-tedavi kılavuzları ve literatürle karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

1. PLAZMA HÜCRE FONKSİYONU VE GELİŞİMİ

Plazma hücreleri, poligonal, oval veya yuvarlak şekillidir ve boyutları 10-20 mikron arasındadır. Bu hücreler, sitoplazmalarında bol miktarda bulunan endoplazmik retikulum sayesinde bazofilik özellik gösterirler. Bu hücreler, humoralimmunitenin temel yapılarını oluşturarak özgül antikorlar üretirler. B lenfositleri, hücre serisinin en farklılaşmış ve bölünme yeteneğini kaybetmiş formudur. B lenfositlerinden plazma hücre oluşumu, periferik lenfoid dokuda ve kemik iliğinde, belirli DNA değişimlerinin gerçekleşmesiyle mümkün olmaktadır(6, 7).

Kemik iliğinde, hematopoietik hücrelerden antijen bağımsız B lenfositleri üretilir. Bu B lenfositlerinin farklılaşması için, early B-cellfactor (EBF), transkripsiyon faktörü PU.1, transcriptionfactor 3 (TCF3) ve pairedbox protein 5 (PAX5) gibi transkripsiyon faktörlerinin rolü büyüktür. Lenfoid öncül hücreler ile kemik iliği stromalprogenitör hücreleri arasında bağlantı kuran adezyon molekülleri bulunmaktadır. Bağlantı sağlandıktan sonra, B lenfosit hücrelerinin gelişimi başlar. Prekürsör B lenfosit hücreleri; TdT, CD-34, CD-10, sitoplazmik CD-79a ve HLA-DR salgılar, yüzey Ig içermez. Olgunlaşmamış B hücreleri, pan-B antijenleri arasında ilk olarak, sitoplazmada CD-22 ve yüzeyinde ise CD-19 ihtiva eder. CD-45 (LCA), CD-20 antijeninin ardından oluşur. Gelişim aşamalarında ise önce pro-B hücre ve ardından pre-B hücreye dönüşürler. Bu hücreler TdT, CD-34 ve CD-10 içermez. Olgun naif B hücreleri, kemik iliğinden çıkmadan evvel IgM ve IgD içerirler(8).

Naif B hücresi; kemik iliğinden çıkar, ikincil lenfoid dokulara göçer. Follikülerdendritik hücreler tarafından salgılanan CXCL-13 kemokini, olgunlaşmamış B hücrelerinin birincil folliküllere ulaşımında rol oynar. Naif B hücresi, antijenik uyarıya uğramayan hücelere verilen addır. Antijenik uyarımın olmaması durumunda, bir süre sonra naif B hücresi apoptozise uğrar. Antijenik maruziyet olursa klonal büyüme gerçekleşir. Bir miktarı bellek B hücrelerine, kalan miktarı ise antikor salgılayan plazma hücrelerine transforme olur(9).

Olgun naif B hücresi; antijeni tanıyabilir ancak antikor üretemezler. Bu sebep ile önce aktifleşmesi gerekir. Aktifleşme süreci, Th hücre bağımlı veya Th hücre bağımsız olmak üzere 2yol ile gerçekleşebilir. Antijenin çeşidine göre bu bağımlılık değişim gösterir.

Proteinden oluşan antijenler için Th hücre bağımlılığı mevcuttur, diğer antijenler Th hücresine bağımlı olmaksızın B hücrelerini aktive edebilir. Marjinal zonda bulunan B hücreleri, Th hücre ihtiyacı duymaksızın plazma hücrelerine dönüşebilmektedir. Bu farklılık, marjinal zondaki hücrelerde daha fazla B lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini-1 (Blimp1) ve daha az B hücreli lenfoma-6 (Bcl-6) bulunması ile açıklanabilir. İkincil lenfoid dokular arasında, T hücreleri lenf nodunda parakortekste, dalakta peri-arteriolar lenfoid alanda bulunur; B hücreleri follikülde bulunur(10).

Th hücre bağımlı olmayan B hücre aktivasyonu, en az 2 BCR molekülünün çok değerlikli bir antijenle non-kovalent olarak bağlanması ve BCR'nin stoplazmik kuyruklarından sinyal iletim yoluyla gerçekleşir. Membran IgM veya IgD, Ig alfa ve Ig beta molekülleri ile birlikte BCR kompleksini oluşturur. Antijen-BCR etkileşiminin yanı sıra, B hücreleri kompleman aracılı sinyallere de ihtiyaç duyar. Antijen-C3d kompleksi, C3d aracılığıyla CR2'ye bağlanır ve bu bağlanma antijen aracılı olarak BCR'ye gerçekleştirilir. CR2-CD19-CD81, BCCR kompleksini oluşturur. Th hücre aracısız aktivasyon için hem BCR hem de BCCR yolağının aktivasyonu gerekmektedir (11). Th hücre bağımlı B hücre aktivasyonu, protein antijenlere karşı Th hücrelerinin önce antijene yanıt vermesi ve ardından antijene özgü B hücrelerini aktif hale getirmesiyle gerçekleşir. Plazma hücre transformasyonu ise temelinde Pax5'in aktivitesinin azalması ve Blimp1 ekspresyonu artışıyla gerçekleşir. Germinal merkezler (GM), ikincil lenfoid dokuda bulunur. GM'den meydana gelen somatik hipermutasyon ile B lenfositler antikora duyarlı hale gelir. Böylece plazma hücrelerine dönüşür. Bu plazma hücreleri, uzun vadeli humoral bağışıklığın sağlanmasından sorumludur(12).

Antikor yapımı sağlık için vazgeçilmezdir. Antikor salgılayan hücreler (ASH), birincil ve ikincil lenfoid dokularda ve mide mukozasında yerleşiktir. ASH; folliküler B hücreleri, marjinal zon B hücreleri, B1 hücrelerinden meydana gelir. ASH'de CD-38, CD-27 ve CD-138 ekspresyonu bulunur(13).

2. MULTİPL MİYELOM

2.1.Tanım ve Tarihçe

MM, klonal immünglobulin üretimi yapan, klonal plazma hücrelerinin malign hale dönüşümüdür. Plazma hücreleri, B hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşur. Kemik iliği içerisinde yer alır. Bu hücreler, antikor üreterek humoral bağışıklıkta önemli rol alır. Plazma hücreleri, buldukları kemik iliği mikro ortamı ile sıkı bir etkileşim içerisinde çoğalırlar(14).

MM, organ işlevlerindeki bozulmalar ile ilerler. Bu bozulmalar arasında hiperkalsemi, böbrek yetmezliği (BY), anemi ve kemik yıkımı bulunur(15).

Tarihte ilk MM vaka bildirimleri “mollitiesandfragilitasossium (yumuşak ve kırılabilir kemikler)” olarak yazılmıştır. Kayıtlardaki ilk vaka, 1845 yılında Londra’da Dr. William Macintyre tarafından saptanmıştır. Vakada normalin dışında bir idrar sorunu keşfedilmiştir. Dr. Henry Bence Jones, vakanın idrarında olan tanımlanamayan proteini araştırmıştır. Bunlara “Bence Jones” hafif zincirleri ismini vermiştir. Çalışmanın sonuçları, 1848’de bildirilmiştir.(16, 17).

MM, tüm hematolojik kanserlerin %10’unu oluşturur. Hastalığın altındaki nedenlerin saptanması ve tedavi yaklaşımlarında ilerleme olsa da, günümüzde hala tedavi edilemeyen hastalık olarak kabul görmektedir(18).Kök hücre transplantasyonu ve proteozom inhibitörleri ile immüno-modülatör ilaçlar dahil yeni terapötik ajanlar ve yüksek doz kemoterapi kullanılmasına rağmen, MM’lu hastaların prognozu diğer hematolojik malignitelere göre daha kötüdür. Bu nedenle, hastalığın altındaki genetik ve moleküler etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir(19).

Plazma hücrelerinin antikor oluşturma süreci için kullandığı DNA birleştirme mekanizması, hatalara açık bir ortam oluşturur ve malign dönüşüme neden olabilir. Kanser ilk aşaması olan Anlamı Belirlenemeyen Monoklonal Gamopati, kemik iliği içerisinde sınırlı sayıda malign plazma hücresi bulundurmaz, pre-malign bir evredir. Smoldering MM, end organ hasarının olmadığı fakat kemik iliği hücrelerinin %10’dan fazlasının malign plazma hücresi olduğu bir durumdur. SmolderingMM’nin aksine, MM’de end organ hasarı görülür.

Kanserin son aşaması olan Plazma Hücreli Lösemisi(PHL) ve Ekstramedüller Hastalık (EMH), MM hücresinin mikro-çevreden bağımsız sinyal olarak kan dolaşımına geçtiği veya diğer organlarda bulunduğu durumlar ile tespit edilir(20). MM tedavi sürecinde proteozom inhibisyonu, monoklonal antikorlar, alkilleyici ajanlar ve immünmodülatör ajanlar bulunmaktadır. Fakat bu tedavi seçeneklerinden faydalanamayan bir MM hasta grubu da bulunmaktadır (21, 22).Çeşitli genetik anormallikleri taşıyan ve heterojen bir süreç olan MM’nin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi açısından hastalığın altında yatan patogenezin daha iyi anlaşılması gereklidir.

2.2. Epidemiyoloji

MM, tüm hematolojik malignitelerin %10-%15'ini ve genel kanser vakalarının %1'ini oluşturmaktadır. Amerikan Kanser Derneği'nin 2010 çalışmalarına göre, dünyada ortalama 230000 insan MM ile yaşamaktadır. Bu sıklık ülkelere değişiklik göstermektedir. En az oran Çin'de <1/100.000 iken, sanayileşmiş batı ülkelerinde bu oran yaklaşık 4/100.000'e kadar çıkabilir(23). Coğrafi bölgelere göre de hastalığın insidansı farklılık gösterir. En yüksek insidans Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülürken, en düşük insidans Japon veya Çin kökenli Amerikalılarda görülür (24). 40 yaşında MM tanısı alan hasta oranı %2'dir. Vakaların %60'ında ise daha ileri yaşlarda (>60) tanı konulmaktadır (25).

2.3. Etiyoloji

MM hastalığının etiolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörler aşağıdadır:

- **Radyasyon:** Japonya'da atılan atom bombasının ardından MM hastalarında önemli bir seviyede artış saptanmıştır. Bu süreçten iyonize radyasyon suçlanmıştır(26). 1960'da ABD'de radyologlar arasında MM ile ilişkili ölüm bildirilmiştir (27). Diğer çalışma ise düşük doz radyasyon maruziyeti durumunda hiç radyasyon almayan insanlarla karşılaştırıldığında 2 kat sıklıkla MM saptanmıştır(28).
- **Mesleki faktörler ve çevresel faktörler:** MM ile meslekler arasında bulunan ilişki halen belirli saptanamamıştır. Fakat epidemiyolojik çalışmaların sonunda, özellikle tarım sektöründe olup çiftçilik yapanlarda MM gelişme riskinde ciddi artış olduğu saptanmıştır. MM; domuz, koyun ve sığır yetiştiricilerde, mandıra çalışanlarında ve meyve ağacı yetiştiricilerde daha sık görülür. Tahıl tozu içeren ortamlar ve aflatoksinlere maruziyette MM görülme ihtimali artmaktadır(29).
- **Metallere Maruziyet:** Çeşitli metallere maruziyet ile MM arasında ilişki mevcuttur. Maden fırını ve metalurji sanayisinde çalışan insanlar arasında MM görülme sıklığı artmıştır(30).
- **Benzen:** Benzen de MM'in etiyojik nedenleri arasındadır. Çünkü benzen'in metabolitleri kemik iliğine toksik etki gösterir. MM sıklığı, benzen maruziyeti olanlarda oldukça artmıştır. Lastik sanayinde çalışan, benzen'e maruz kalanlar içerisinde MM ve lösemi'ye bağlı ölümler istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmıştır (31).
- **Saç Boyası:** MM'un epidemiyolojik değerlendirmesinde saç boya da suçlanmaktadır. Hep aynı renk saç boyası, sıklıkla koyu renk saç boyası tercih eden

kadınlarda risk artmıştır. Erkekler ise bu riski edinmesi için daha uzun süre saç boyası kullanmaları gerekmektedir (32).

- **Enfeksiyonlar ve Diğer Kronik Hastalıklar:** MM, otoimmün ve enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak kronik antijenik stimülasyon ile ilişkilendirilir (33). İmmün sistem kronik antijenik stimülasyonu, MM'in gelişiminde çok önemli etkenlerden birisi olduğu tahmin edilmektedir. Bazı çalışmalar ise EpsteinBarrVirüs'ü etyolojik ajan olduğu düşünülmüştür. MM, AIDS'li hastalar arasında da gözlenmiştir(34).
- **Sigara ve Alkol:** MM ile sigara ve alkol kullanımı arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır(35).

2.4. Patogenezi

Günümüzde, MM patogenezi belirlenmiş birden fazla molekül defekti bulunmaktadır. Malign plazma hücreleri, yavaş proliferasyon hızları ve düşük hücre indekslerinde dolayı uzun ömürlüdür. Bu durum, hastalık için karmaşıklığını artırır, tedavi stratejisi geliştirilmesini zorlaştırır(36, 37).

Patogenezi için sitokinler ve hücre sinyal yolları, kemik iliği mikro-çevresi ve hücre döngüsü içerisinde çeşitli görevler sahiptir. İnterlökin-6 (IL-6), MM patogenezi proliferasyon ve myeloma hücreleri için uzun süre hayatta kalmasına neden olan en önemli faktörlerden birisidir (38). IL-6, öncelikle myeloma kemik iliği başka olmak üzere makrofaj, fibroblast, osteoblast, osteoklast ve monositlerden salgılanır, anti-apoptotik özelliklere sahiptir. Genellikle myeloma hücrelerinden IL-6 salgıladığı ve yüzeylerinde IL-6 reseptörleri taşıdığı saptanmıştır. Böylece otokrin etki gösterdikleri tahmin edilmektedir(39). IL-6, glikoprotein 130 (GP130) üzerinden sinyal iletimi yolu ile 2 yolak aktive olur: Bunlar janus kinaz-sinyal transduseri- transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) yolu ve retiküler aktivasyon sistem-mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz (Ras-Mapk) yoludur. JAK-STAT yolunda, anti-apoptotik proteinler indüklenmiş miyeloid lösemi hücre farklılaşması proteini (Mcl-1) ve B hücreli lenfoma-XL (Bcl-XL) aktive olur, Ras-Mapk yolunda ise E26 transformasyonuna özgü protein (ELK-1), aktivatör protein-1 (AP-1) ve IL-6 gibi transkripsiyon faktörleri artış gösterir(40, 41).

Myeloma hücrelerinin proliferasyonunu sağlayan, myeloma vasıtası ile stromal hücreler tarafından salgılanan diğer sitokinler ise vasküler endotelial growth faktör (VEGF), interlökin 1-beta (IL-1 β), transforme edici growth faktör (TGF- α) ve insülin benzeri growth

faktör (IGF)'lerdir. IL-1 β 'nin, önemi belirsiz monoklonal gamopatinin myeloma dönüşümünde kritik bir rol aldığına inanılmaktadır(42).VEGF, otokrin etki ile myeloma hücrelerinde proliferasyonu yol açar (43).Temel fibroblast büyüme faktörü-2 (bFGF) ve hepatosit growthfaktöt (HGF) de potent, mitojenik etki gösterdiği belirtilen sitokinlerden bazılarıdır. Özellikle, HGF'ninMM'da kötü bir prognostik özellik gösterdiği saptanmamıştır (44).

Kemik iliği mikro-çevresi ile myeloma hücreleri arasında sinerjik etkileşim mevcuttur. Bu etkileşim ile birlikte stromal hücrelerden salınan IL-6, myeloma hücrelerinden IL-1 β , VEGF ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α salınımına neden olur, osteoklast aktivasyonu ile sonuçlanır(45). CD56 (Nöronal hücre adezyon molekülü-NCAM), plazma hücrelerinden salgınır, hücre adezyonunda ve homing sürecinde rol alan moleküldür(46).

MM'lu hastaların yaklaşık 1/3'de, immünohisto-kimyasal olarak siklin D1 up-regülasyonu gözlenmektedir. Bu durum, bu grup hastalardaki myeloma hücrelerinin yüksek proliferasyon özelliğine sahip olduğunu göstermektedir(47). Ayrıca, siklin D1 ekspresyonu ile ilişkili t(11;14)(q13;q32) translokasyonu, MM hastalarının yaklaşık %25'inde saptanmaktadır(48). İnhibitör protein olan P15 ve P16'nın,MM'lu hastalarda %67-%70 oranında arttığı saptanmıştır. Ayrıca, p53 protein mutasyonları da MM hastalarının %30'unda tanımlanmıştır(49).

2.5.Görüntüleme

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, MM'un tanımlanmasında ve evrelemesinde kritik öneme sahiptir. Bunlar, MM ve diğer monoklonal protein hastalıklarından ayırıcı tanısında da etkilidir(50). Kemik hastalığı isemorbiditye'yneden olan başlıca faktördür. Rutin iskelet radyografileri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya florodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile belirlenebilir(51).

MM'un karakteristik BT bulguları arasında zımba deliği gibi litik lezyonlar, yumuşak doku bileşeninin bulunduğu lezyonlar, yaygın osteopeniler, patolojik kırıklar ve nadiren osteoskleroz bulunur(52). İskelet sisteminde düz radyografiler genellikle kemik hastalığının derecesini belirlemek amacı ile değerlendirilir. Fakat PET, BT ve MRG değerlendirmeleri kesinlikle daha duyarlıdır. Semptomatik olan bölgeler, direk grafilerde anormal görünmediğinde, kemik hastalığı gerçek sıklığından şüphelenildiğinde ve soliter plazmasitom veya soliter MM şüphesi olduğunda bu taramalar önerilir(44).

Tüm vücut Bilgisayarlı Tomografi (BT), kemik lezyonlarının değerlendirilmesi için etkin bir yöntemdir. Özellikle, omurga ve pelvis MRG, focal lezyonların belirlenmesi ve kemik iliği değerlendirmesi için önemlidir ve tüm vücut görüntülemesi mümkün olmadığında tercih edilmelidir. Ayrıca, PET/BTtedavinin yanıtı ve hastalığın ilerlemesinin belirlenmesi için yardımcıdır. MRG, tüm vücut düşük dozda BT incelemesine göre kemik lezyonları saptanmasında üstün olduğu tespit edilmiştir (53). MRG, MM lezyonlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa sahipken, tedavi yanıtı incelenmesinde uygun olan bir yöntem değildir. Lezyonların iyileşme sıklıkla 9-12 ay sonra MRG ile tespit edilebilir (54).

2.6.Klinik Bulgular

MM'lu hastaların büyük kısmı, plazma hücrelerinin kemiğe ve/veya diğer organlara ilerlemesi veya Ig birikiminden kaynaklı böbrek hasarı nedeni ile oluşan semptomlarla başvurur. 1027 MM tanısı olan hastanın incelendiği tek merkezli retrospektif çalışmada, belirli semptomların aşağıdaki oranlar ile görüldüğü saptanmıştır(55);

Anemi -%73, kemik ağrısı -%58, serum kreatinin yüksekliği -%48, halsizlik/yorgunluk -%32, hiperkalsemi -%28, kilo kaybı -%24 (%50 oranında ≥ 9 kg kayıp), parestezi -%5, hepatomegali -%4, splenomegali -%1, lenfadenopati -%1, ateş - %0.7.

Bu bulgular, MM hastalarında semptom profilini belirtmektedir. Fakat, her hastanın semptom/semptomları kişisel durumlarına ve hastalığın evresine göre değişebilir.

2.6.1.Anemi

MM'lularda, tanı esnasında %73 ve/veya hastalığın bir aşamasında %97 oranında anemiye rastlanır. Başlıca nedenleri arasında neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğine sızması, kemik iliği mikro-çevresinin bozulması, Eritropoetin (EPO) eksikliği (sıklıkla BY kaynaklı) ve kemoterapinin kemik iliğisüpresyonu etkisidir.

Hastalar genellikle normokromve normositer anemisi gösterir. Ancak, MM hastalarının çok küçük bir kısmında (%11-%14), düşük serum vitamin B12 seviyeleri (<200ng/L) ile birlikte makrositik anemi görülebilir(56). Bu durum, MM hastalarında anemi semptomlarının çeşitlilik gösterebileceği, her durumun bireyselleştirilerek değerlendirilmesi gerektiğini gösterir.

Anemi tipik olarak orta şiddette olup çoğu hastada hemoglobinin konsantrasyonu 8 ila 10 g/dl arasındadır(55, 57). Bununla birlikte, MM hastalarının %10'a kadarının hemoglobinin konsantrasyonları 8 g/dL'nin altındadır ve genel olarak anemi yaşam kalitesini etkiler(58). Caro ve ark. yapmış olduğu ve 200 den fazla çalışmanın derlendiği meta analiz, aneminin hayatta kalma süresinin azalmasında bağımsız bir göstergesi olduğunu saptamıştır(59). Anemi tipik olarak hastalığın ilerlemesiyle kötüleşir ve sıklıkla kemoterapiye bağlı yanıt sırasında iyileşir(60).

2.6.2.Kemik hastalığı

Osteolitik kemik hastalığı, MM hastalarında kemik ağrısı ve patolojik kırıklar ile sonuçlanabilen bir semptomdur. Kemik lezyonlarının varlığı sıklıkla tanı esnasında görüntüleme yöntemleri yolu ile tespit edilir. Dizpensieri ve ark. yaptığı 2003'teki bir çalışmada, tanı esnasında hastaların %20-%25'inde patolojik kırık, kompresyon kırığı ve osteoporoz saptanmıştır. Aynı çalışmada, tanı esnasında hastaların %60'ında kemik ağrısı olduğu saptanmıştır(61).

MM ile ilişkisi olan kemik ağrıları sıklıkla hafif veya orta şiddettedir. Bu ağrılar hareket ile artar. Gece uyuma esnasında daha az rastlanır. Fakat pozisyon değişimleri ile artabilir. Ağrı sıklıkla ekstremitelerde değil; omuz, sırt, kalça, boyun ve pelvis bölgesindedir. Vertebralar oluşan çökme nedeni ile boy kısalması olabilir. Ayrıca kemik ağrısı, kemik plazmasitomları nedeni ile de oluşabilir.

MM'da osteoklast uyarılmasında Nükleer Faktör Kappa Beta ligand yolunun reseptör aktivatörü, makrofaj inflamatuvar peptid-1 (MIP-1) ve aktivin-A'yı içerir. MM hücrelerinin RANKL ve sklerostin salınımı apoptoza yol açar ve kemik kaybının sürmesine yol açar.

Osteoblastların fonksiyonunu kaybetme sebebinin Büyüme faktörü bağımsızlığı-1(Gfi1) ile birlikte kanatsız tip (Wnt) sinyal inhibitörlerinin (sklerostin ve dickkopf-1) salınması nedeniyle olduğu kabul edilmektedir. Fizyolojik olarak kemiğin yeniden şekillenmesinde temel hücre olan osteositlerin, MM hücreleriyle etkileşimleri yoluyla apoptozları ve bu hücrelerden RANKL ve sklerostin salınımı kemik kaybının devam etmesine neden olmaktadır(62).

2.6.3.Böbrek yetmezliği

BY, MM hastalarında başlangıç belirtisi olarak sık görülür. Tanı esnasında hastaların yaklaşık yarısında serum kreatinin seviyesi artmış saptanır. %20'sinde serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerindedir(63).

BY etyolojisinde hafif zincir birikim hastalığı, hafif zincir amiloidoz, hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi, hiperviskozite ve plazma hücre infiltrasyonu gibi faktörler vardır. MM hastalarında, hafif zincirlerin proksimal tübüllerden geri emilim kapasitesi aşıldığında biriken hafif zincirler nefronun distal segmentlerinde Tamm-Horsfall üriner gliko-proteinler ile birleşir. Böylece tübüllerde tıkanıklığa ve sonuçta böbrekte hasara neden olur (64). Fakat serbest hafif zincirlerin seviyesi BY ile doğrudan ilişkili değildir. Bu süreç, hafif zincir türleri arasındaki farklılığın bu duruma neden olabileceğini gösterir (65).

Yeni teşhis edilen myelom hastalarının yaklaşık yarısında (kreatinin seviyesi >1,3 mg/dl olanlar) böbrek hasarı görülmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde ciddi BY(kreatinin seviyesi: 2-2,5 mg/dl) ve %10'unda diyaliz gereksinimi ortaya çıkmaktadır. MM, en sık neden olduğu son dönem BY ile bilinen bir kanser türüdür(66).

Azot retansiyonu olmasına rağmen kalsiyum seviyesinin düşmemesi, böbreklerin küçülmemesi ve hipogamaglobulinemi veya düşük M bandı konsantrasyonu ile birlikte proteinüri, MM tanısını düşündürmelidir(67). Hastalığın patogenezi çok faktörlüdür, ancak immunglobulinin hafif zincir bileşeninin proksimal tübüler hasara neden olma potansiyeli, hafif zincir hastalığı olan hastaları bu komplikasyona karşı daha hassas hale getirir. IgD myelomunda BY oranı daha yüksektir (41).

Serbest hafif zincirler, glomerüler kapiller duvar tarafından kolayca filtre edilir ve proksimal tübüllerde cubilin megalin reseptör sistemi aracılığıyla endositoz işlemi gerçekleşir. Bu zincirler, endozomal-lizozomal yol ile metabolize olur ve yarı ömürleri 2-4 saat arasındadır (68). Sağlıklı bireylerde, günlük hafif zincir üretimi 0,5-1 gr/gün iken, böbreklerin metabolizma kapasitesi yaklaşık olarak 10-30 gr/gün'dür(69). Böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olduğunda ve aşırı üretim söz konusu olmadığında, idrarda 1-10 mg/g hafif zincir bulunabilir (70).

Hafif zincirlerin aşırı üretimi, proksimal tübüllerde aşırı endositoza neden olur ve bu da tübüler fonksiyonları engeller, sonuç olarak tübüler fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Protein yükünün devam etmesi, tübüler hücrelerde IL-6, IL-8, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF-a) gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve sonuç olarak nekroz ve apoptoza yol açabilir.

Hafif zincirlerin aşırı üretimi, proksimal tübül hücrelerinin endositoz kapasitesini aştığında, tübüllerde konsantrasyonu artan hafif zincirler, Tamm-Horsfall proteinleriyle reaksiyona girerek tübüler silindirler oluşturur(41, 71). MM'da, en kötü böbrek tutulumu genellikle akut oligürik BY ile belirginleşir ve proksimal tübüllerde daha belirgin olmak üzere tüm tübüllerde yoğun silindir gelişimine yol açan akut silindir nefropatisidir. Genellikle bu duruma dehidratasyon, kontrast maruziyeti ve hiperkalsemi katkıda bulunur.

Hafif zincirler, mezenkimal ve makrofaj hücreler tarafından fagositoz edilir ve metabolize edilen ürünler, tübül sisteminde fibröz ağlar oluşturur. Bu durum, Kongo kırmızısı ile pozitif boyanan primer amiloidoz durumunda görülür. Ayrıca, ağ oluşturmada, Kongo kırmızısı ile negatif olan hafif zincir hastalığı durumunda, hafif zincirler böbrekte çöker ve nefrotik sendrom şeklinde böbrek bozukluğuna yol açabilir.

Tübül hücrelerinde, lizozomal proteazlar tarafından parçalanamayan hafif zincirler birikir ve kristalize olur. Bu durum, hücre fonksiyonlarını bozar ve glukozüri, aminoasidüri, hipopotasemi, hipofosfatemi, hipoürisemi ve proksimal renal tubuler asidoz belirtileri ile kendini gösteren Fanconi Sendromu'na neden olabilir. Bu duruma genellikle kapa hafif zincirler yol açar(72).

MM hastalarında görülen BY nedenleri arasında hiperkalsemi ikinci sıradadır (54). IL-1 β , IL-6, paratiroid hormonu benzeri peptid ve lenfotoksinler gibi bir grup sitokin, artmış kemik rezorbsiyonuna yol açarak bu duruma katkıda bulunur(73-75).

Hafif zincir depo hastalığı ve amiloidozis, glomerüler tutulum gösterir. Hafif zincir glomerulopatisi, Ig birikimi ile karakterize edilir. Ig birikimi, amiloid yapıda da görülebilir. Her iki durumda da, belirgin bir özellik selektif olmayan proteinüridir.

Hafif zincir birikimleri, küçük ve orta boy arter duvarlarında yer alır. Hem proliferatif hem de nonproliferatif vaskülopatiye neden olabilirler ve bu durum, bazı hastalarda ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına yol açabilir (71).

MM'dan kaynaklanan obstrüktif üropati, plazmasitom, vertebral çökme kırığına bağlı olarak ortaya çıkan nöropati sonucunda gelişen nörojenik mesane ve nefrolitiazis sonucu oluşabilir.

Plazma hücrelerinin böbrek parankimini infiltrasyonu, hiperviskoziteye bağlı böbrek hasarı ve ürik asit nefropatisi, daha az sıklıkla görülen BY nedenleridir.

2.6.4.Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, MM hastalarında sıklıkla görülen bir tablodur. IL-6, lenfo-toksin, HGF ve nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) gibi osteoklast aktive edici faktörlerin etkisi nedeni ile oluşur(76). Tanıda, MM'lu bir hasta serisinin %28'inde hiperkalsemi saptanmıştır. Serum Ca'u %13 hastada 11 mg/dL'nin üzerinde saptanmıştır(55).

M proteininin Ca'a bağlanması, serum Ca konsantrasyonunda artışa yol açabilir. Böylece hastanın serum Ca düzeyi yüksek ise ancak hiperkalsemi semptomları yoksa, iyonize Ca ölçümü gereklidir. Hiperkalsemi olan hastalar asemptomatik olabilir. Çeşitli semptom ve bulgular oluşabilir. Bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, kabızlık, güçsüzlük ve konfüzyon olabilir.

2.6.5.Hiperviskozite

MM tanısı olan hastalarda, yüksek miktarda üretilen M proteinine bağlı olarak hiperviskozite görülebilir(77). Semptomatik hiperviskoziteler tıbbi acil durum olarak kabul edilir. Ağız içi kanama, burun kanaması, baş ağrısı, bulanık görme, konfüzyon, nörolojik semptomlar, göğüs ağrısı, kalp yetmezliği gibi çeşitli klinik bulgular ve semptomlar ile kendisini gösterebilir.

Hiperviskozite, serumun suyla karşılaştırıldığında akışkanlığının daha az olması durumu olarak tanımlanır. Normal bağlı serum viskozitesi 1.8' dir (suya göre 1.8 kat daha viskozdur). Hiperviskozite belirtileri genellikle IgM için yaklaşık 40 g/L (4 g/dL), IgG3 için 50 g/L (5 g/dL) ve IgA için 70 g/L (7 g/dL) paraprotein konsantrasyonlarında ulaşılan 4 santipoizden (cP) daha yüksek bir seviyede ortaya çıkar(78).

Serum viskozite ölçümü, semptom veya klinik bulgular ile güçlü bir korelasyon göstermez. Bu, hiperviskozite semptomlarının varlığında, serum viskozite düzeyinden

bağımsız şekilde terapötik plazma değişimi uygulanması gerektiğini gösterir. Bu tedavi, kanın viskozitesini azaltır, semptomları hafifletir.

2.6.6.Periferik nöropati

Hastalıkla ilişkili semptomlar genellikle simetriktir ve uyuşma, yanma, güçsüzlük gibi duysal, duysal-motor veya motor semptomları içerir. Tedaviye bağlı semptomlar da genellikle simetriktir ve öncelikle distal ekstremiteleri etkiler, ancak proksimale doğru ilerleyebilir. Talidomid kaynaklı PNP kümülatiftir, doz bağımlıdır ve çoğu zaman kalıcıdır. Belirtiler büyük ölçüde duysal-motordur. Bortezomib küçük sinir liflerini de etkiler ve çoğunlukla alt ekstremitelerde baskın olan duysal PNP olarak kendini gösterir ve tedavinin kesilmesinden sonra kısmen veya tamamen düzelir.

Elektrofizyolojik testler (elektromiyogramlar, EMG), PNP'nin tedaviyle veya myelomla ilişkili olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir, çünkü myelom ilişkili PNP temel olarak demiyelizan iken tedavi ilişkili PNP büyük ölçüde aksonaldır. Ayrıca myelom tedavisinin olmazsa olmazı olan steroid ilişkili gözlenebilen myopati EMG ile motor nöropatiden ayırt edilebilir(79).

2.6.7.Enfeksiyonlar

MM tanılı hastalarda, enfeksiyon önemli bir komplikasyondur. Sık görülen ölüm nedenlerinden birisidir (42). Enfeksiyon riski, MM'un neden olduğu çok faktörlü immün yetmezlik (bozulmuş lenfosit fonksiyonu, baskılanmış plazma hücre fonksiyonu ve hipogamaglobulinemi) ve tedavinin farklı aşamaları için uygulanan tedavi rejimlerinden ötürüdür(81).

MM hastalarının survisini uzatmak ve olası enfeksiyonları engellemek amacı ile profilaktik tedavi yaklaşımları oldukça önemlidir. Bunlar; uygun aşular, profilaktik antibiyotikler ve antiviral ilaçların kullanımınıdır. Gerekli ise intravenöz immünoglobulin (IVIG) uygulaması yapılabilir. Bu yaklaşımlar, MM hastalarında enfeksiyon oranını azaltmaya yardımcıdır.

2.7.Tanı

Çok çeşitli semptom ve bulgularla karakterize olan MM, birden fazla doku veya organ sisteminin infiltrasyonu ve disfonksiyonu ile ilerleyebilir. MM genellikle halsizlik, yorgunluk

ve kemik ağrıları ile kendini gösterir. Anemi, hastaların yaklaşık %75'inde görülür ve halsizliğe neden olur. Osteolitik kemik lezyonları, hastaların %80'inde görülür ve bu nedenle birçok hasta kemik ağrıları ile başvurur. Diğer bulgular arasında hastaların %20'sinde serum kreatinin seviyesinin >2 mg/dl ve %15'inde hiperkalsemi görülür. (55)

Halsizlik, yorgunluk, kemik ağrıları ve kilo kaybı gibi belirtilerle başvuran hastalar için tam kan sayımı ve biyokimya testleri önerilir. Bu testler sonucunda anemi, artan eritrosit sedimentasyon hızı, hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, düşük albümin seviyesi ve yüksek globin seviyesi gibi bulgular, MM tanısını düşündürür.

Bu noktada, serum protein elektroforezi, immüno globulin seviyeleri, serum immüno fiksasyon elektroforezi ve serum serbest hafif zincir seviyeleri istenir. Proteinüri varsa, protein elektroforezi ve immüno fiksasyon 24 saatlik idrar örneğinden incelenir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile monoklonal plazma hücre artışı tespit edilmesi amaçlanır. Görüntüleme teknikleri ile osteolitik lezyonlar belirlenebilir.

Klinik olarak MM olduğu düşünülen bir hastada myelom tanısı koymak için IMWG'nin belirlediği kriterler kullanılır. İki ana kriter vardır ve her ikisinin de bulunması tanı için gereklidir. İlk kriter, klonal kemik iliği plazma hücre oranının %10 veya daha fazla olmasıdır ve bu kriterin karşılanması zorunludur. Tanı için ikinci gereklilik, MTO (miyelom tanımlayıcı olaylar) kriterlerinden bir veya daha fazlasının bulunmasıdır. MTO kriterleri; CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, and Bone disease), kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının %60 ve üzeri olması, serum serbest hafif zincir kappalambda oranının 100 üzeri olması, MRG'da birden fazla 5 mm'den büyük fokal lezyonların bulunmasıdır. CRAB, MM'da hedef organ hasarını gösterir. CRAB kriterleri sırasıyla serum kalsiyum seviyesinin 11 mg/dl'den yüksek olması, serum kreatinin seviyesinin 2 mg/dl'den yüksek olması, hemoglobin seviyesinin 10 g/dl'den düşük olması ve kemik lezyonlarının bulunmasıdır. (55)

MM, plazma hücre diskrazileri arasında yer alır. MGUS ve SMM ise premalign, yani kansere dönüşme potansiyeli olan plazma hücre diskrazileridir. Bu durumlar, plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize olup, MM'ye dönüşme riski taşırlar. Ancak, her MGUS veya SMM vakası MM'ye dönüşmez ve bu durumlar genellikle yakından izlenir.

2.7.1.MGUS (monoclonalgammopathy of unknownsignificance)

MGUS tanısı için, MTO kriterlerinin bulunmaması, M proteinlerinin 3 gr/dl'den düşük olması ve kemik iliği plazma hücrelerinin %10'dan az olması gerekmektedir. Ayrıca, primer amiloidoz ve POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-protein, deri değişiklikleri) kriterleri de bulunmamalıdır. MGUS'un yılda %1 olasılıkla MM'ye ilerleme riski vardır. MGUS genellikle belirti göstermez ve MTO kriterlerini karşılamaz, ancak bazı komplikasyon riskleri artar. Litik lezyonlar bulunmazken, osteoporoz riski 1,7 kat artar. Aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere göre enfeksiyon riski 2,2 kat artar. MGUS'taparaproteine bağlı periferik nöropati gelişebilir. Ayrıca, sağlıklı popülasyona göre venöz tromboz riski artar(79).

2.7.2.SMM (smoldering multipl miyelom)

SMM'nin tümör yükü ve MM'ye ilerleme olasılığı, MGUS'tan daha yüksektir. Tanı için, M protein değerinin 3 gr/dl'den yüksek olması veya kemik iliği plazma hücrelerinin %10-60 arasında olması ve MTO'nin bulunmaması gerekmektedir. SMM'denMM'ye ilerleme, ilk 5 yıl içinde yıllık olarak %10 olarak tahmin edilirken, sonraki yıllarda risk nispeten azalır.

2.7.3.Soliter plazmasitom

Soliterplazmasitom kemik yapıda veya ekstramedüller tek bir alanda mevcut olan MGUS/SMM ve MM arasında yer alan erken evre plazma hücre malignitesidir. Plazmasitom tanısı koyabilmek için lezyonun tek bir bölgede olması, biyopsi ile kanıtlanması ve başka lezyonların olmadığı görüntüleme yöntemleri(PET/CT veya MRG) ile kanıtlanması gerekmektedir. Buna ek olarak kemik iliği biyopsisinin de normal olması gerekir.

Az sayıda hastada kemik iliğinde %10'un altında klonal plazma hücreleri olduğu görülmüştür. Bu durum, minimal kemik iliği tutulumu olan soliterplazmositoma olarak adlandırılmıştır. Caers ve ark. yapmış oldu çalışmada minimal kemik iliği tutulumu olan hastaların MM'a ilerleme veya nüks riskinin kemik iliği tutulumu olmayanlara oranla daha fazla olduğu görülmektedir(82).

2.7.4. Multipl Miyelom (MM) için tanı kriterleri:

1. Klonal kemik iliği plazma hücre oranının $>10\%$ veya biyopsi ile gösterilmiş kemik veya ekstramedüller plazmasitom olması.
2. MTO kriterlerinden bir veya daha fazlasının bulunması. Bu kriterler:
 - Hedef organ hasarını gösteren:
 - Hiperkalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin üst limitinden 1 mg/dl daha yüksek olması veya serum kalsiyum > 11 mg/dl olması.
 - Renal hasar: Kreatinin klirensi <40 mg/dl veya serum kreatinin seviyesi >2 mg/dl.
 - Anemi: Hemoglobinin seviyesinin normalin alt seviyesinden 2 g/dl daha az olması veya 10 g/dl seviyesinden daha düşük olması.
 - Kemik lezyonları: Kemik tarama, BT veya PET-BT tetkiklerinde bir veya daha fazla sayıda osteolitik lezyonun bulunması.
 - Kemik iliğinde klonal plazma hücre $>60\%$.
 - Serum Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı > 100 .
 - MRI'da >1 fokal lezyon (>5 mm).

2.7.5. Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS) için tanı kriterleri:

1. Serum monoklonal protein 3 g/dl'den az olmalı.
2. Klonal kemik iliği plazma hücresi 10% 'dan az olmalı.
3. Hedef organ hasarı bulunmamalı.

2.7.6. Smoldering Multipl Miyelom (SMM) için tanı kriterleri:

1. Serum monoklonal protein (IgG veya IgA) 3 g/dl'den yüksek değerlerde olması ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri $10-60\%$.
2. MTO veya amiloidoz olmaması.

2.7.7.Soliter Plazmasitom için tanı kriterleri (Bütün kriterler karşılanmalı):

1. Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom
2. Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MRG veya FDG PET/BT)
3. Uç organ hasarının olmaması
4. Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması
5. Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran %10'un altında ise: Minimal ilik tutulumu ile seyreden SoliterPlazmasitom tanımını kullanmak gerekmektedir.

2.7.8.Plazma Hücreli Lösemi için tanı kriterleri:

1. Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması veya
2. Periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500/mikroL'nin üzerinde olması

2.8.Evreleme

MM için farklı evreleme sistemleri planlanmıştır. Fakat en yaygın kabul göreni Uluslararası Evreleme Sistemi'dir (ISS). 1975 yılında tanımlanan Durie-Salmon Evreleme Sistemi; Hemoglobin düzeyi, serum kalsiyum seviyesi, kemik lezyonu sayısı ve M proteini miktarı ölçümüne dayanarak tümör yükünü saptanır. Bu sistem ile kreatinin seviyesi de bir alt grup olarak değerlendirilir. Fakat bu sistem günümüzde sık kullanılmamaktadır (Tablo 1).

2015'de IMWG tarafından serum LDH seviyesi ve sitogenetik özellikler eklenerek ISS evreleme sistemi güncellenmiştir. Böylece sistem Revize Edilmiş ISS (R-ISS) olarak adlandırılmıştır (Tablo2).

Tablo 1. Durie-Salmonevrelendirme sistemi⁶⁶

Evre	Özellikler
I	Aşağıdakilerintümü: -Hgbdeğeri>10g/dl -Serum Cadeğerinin normal veya<12 mg/dl olması -Kemikröntgeninde normal kemikyasıveyasoliterkemikplazmasitomununolması -Düşük M komponentiüretimhızı: IgG <5g/dl, IgA <3g/dl İdrarhafifzinciri<4gr/24 saat
II	Evre I veEvreIII'euymayan hastalar
III	Aşağıdakilerdenbirveyadahafazlası: -Hgbdeğeri<8.5 g/dl -Serum Cadeğeri>12 mg/dl -3'den fazlalitikkemiklezyonuvarlığı -Yüksek M komponentiüretimhızı: IgG >7g/dl, IgA >5g/dl İdrarhafifzinciri>12gr/24 saat Evre III A: Serum kreatinindüzeyi<2 mg/dl Evre III B: Serum kreatinindüzeyi ≥2 mg/dl

Tablo 2. Güncel Risk Belirleme Sistemleri(83, 84)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
I. Serum β 2Mikroglobulin düzeyi <3.5 mg/L ve serum albumin düzeyi \geq 3.5 g/dL	I. ISS evre I ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
II. ISS evre I ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması	II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
III. Serum β 2Mikroglobulin düzeyi \geq 5.5mg/L	III. ISS evre III'e ek olarak FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler: Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu
ISS'ye göre ortanca genel sağ kalım	R-ISS'ye göre ortanca genel sağ kalım
ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	R-ISS evre I: Ortanca sağ kalım erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

MM prognozu benzer evreleme ve hastalara özgü durumları olan hastalar içinde belirgin farklılıklar gösterebilir. Bu farklılıklar, sıklıkla hastalığın biyolojik yapısından olan farklılıklar kaynaklıdır. Hastalığın biyolojik belirteçleri arasında sitogenetik anormallikler, kemik iliği plazma hücrelerinin immüno-fenotipi, plazma hücresi proliferasyon hızı ve dolaşımında plazma hücreleri mevcuttur.

MM riskini belirlemek için kullanılan hastaya ve hastalığa özgü risk faktörleri, aşağıdaki tabloda (Tablo 3) ayrıntılı şekilde listelenmektedir. Bu faktörler, hastalığın sürecini ve tedaviye olan yanıtını büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle, belirtilen faktörlerin belirlenmesi

ve değerlendirilmesi, hastanın tedavi planının oluşturulması ve prognozun belirlenmesi için önemlidir.

Tablo 3. MM’da Yüksek Riski Belirleyen Faktörler(85)

Hastaya Özgü Faktörler	Hastalığa Özgü Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> -Yaş -Ko-morbid hastalık (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus vb.) -Düşük performans durumu -Böbrek hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> -ISS evresi-R-ISS evresi -Kötü prognostic etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı -Yüksek LDH, -Plazma blastik hücre morfolojisi -Artmış plazma hücre proliferasyon hızı -Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu -Yüksek sayıda (>400 hücre/mikrolitre) Dolaşan plazma hücre sayısı* -İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) -Yanıtızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) -Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) -İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt
<p>Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Kompleks karyotipik anomali -t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)* -del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur) -1q amplifikasyonu (+ kopyasayısı)* -Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili -1p delesyonları -Hipodiploidi <p>*Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit MM olarak adlandırılmaktadır.</p>	<p>Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trizomiler (Tek sayılı Kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç) -t(6;14) -t(11;14)* -Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir) <p>*Plazma hücreli lösemi veya amiloidoz ile ilişkili olabilir.</p> <p>Not: Daha önce del13q’da kötü risk grubundaydı. Fakat neredeyse çoğu MM hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.</p>

2.9. Sitogenetik inceleme ve FISH

MM’de, interfaz FISH tarafından tespit edilen genetik anormallikler, teşhis ve prognostik biyobelirteç amaçları için yaygın olarak kullanılmaktadır (86). Bu anormallikler

arasında hiperdiploidi (tek numaralı kromozomların trizomileri veya tetrazomileri) gibi kopya numarası varyasyonları (CNV'ler) ve fokal veya kromozom kol kazanımı veya kaybı ile birlikte kromozom 14 üzerindeki immünoglobulin ağır zincir lokusunu içeren translokasyonlar yer alır (86). Kemik iliği plazma hücrelerine ilişkin FISH çalışmalarında, MM'lerin yaklaşık %40-50'si trizomilerin varlığı ile karakterize edilirken geri kalan vakaların çoğunda immünoglobulin ağır zincir lokusunu içeren bir translokasyon vardır (87). İzole hiperdiploidinin ve özellikle tek sayılı kromozomların trizomilerinin(17, 18 ve 21. kromozomlar hariç) daha olumlu bir prognozun habercisi olduğu rapor edilirken, yeni teşhis edilen hastaların %40'ında görülen 1q kazanımı zayıf risk olarak kabul edilir(88). Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan büyük bir çalışma, yalnızca trizomi 3'ün Progresyonsuz Sağkalım (PS)'yi iyileştirdiğini, trizomi 3 ve 5'in ise Genel Sağkalım(GS)'yi iyileştirdiğini, t(4:14)'ün kötü prognozunun üstesinden geldiğini ve del(17p)'ninkini iyileştirdiğini gösterdi (88). Trizomi 21, t(4:14) ve/veya del(17p) ile ilişkili olduğunda daha kötü GS ve daha da azalmış GS ile ilişkilidir (88). Hiperdiploid standart riskli hastalar için, lenalidomid bazlı tedaviye mükemmel yanıtlar beklenmektedir; bu, hem prognostik hem de öngörücü biyobelirteç uygulamalarını ortaya koymaktadır; bu, MM'deki diğer genetik kusurlar için nadir olmayan bir ikiliktir (89). Hipodiploid kromozom 13 veya monozomi 13/del(13q), geleneksel sitogenetik tarafından tespit edildiğinde tipik olarak kötü prognozla ilişkilidir; ancak vakaların %80'inde t(4:14) gibi diğer yüksek riskli genetiklerle yakın ilişki, yorumu zorlaştırmaktadır (90). Yeni ajanlar çağında, tedavi sonuçlarının orta riskli hastalığına yaklaşması nedeniyle monozomi 13/del(13q), t(4;14) gibi orta risk olarak kabul edilir ve bu MM hastalarının bortezomib bazlı tedaviyle en iyi sonucu aldığı kabul edilir(91). *FAF1* ve *CDKN2C* genlerini etkileyen 1p kaybı da hayatta kalma süresinin kısalması ile ilişkilendirilmiştir (91).

İmmünoglobulin ağır zincir lokusunun kromozom 14q32 üzerindeki bölgesi, MM'de en çok etkilenen kromozomal translokasyon lokusudur. Dikkate değer bir olumlu prognostik MM özelliği, daha yüksek CD20 ekspresyonu, lenfoplazmasitik veya küçük olgun plazma hücre morfolojisi, hiposekretuar hastalık ve nükleer siklin D1 ekspresyonu ve düzensizliği ile ilişkili olan translokasyon t(11;14)'tür (92). Bu genetik kusur, öngörücü bir biyobelirteç görevi görür ve Bcl-2 inhibitörü venetoklaks ile hedeflenebilir, ancak nükseden/dirençli MM'deki son klinik araştırmalar, venetoklaks enfeksiyonuna bağlı mortalitenin arttığını gösterdi ve bu da FDA'nın bu çalışmaları kısmen askıya almasıyla sonuçlandı(93). t(4;14) (*FGFR/MMSET*) translokasyonunun bir zamanlar zayıf bir risk özelliği olduğu

düşünülmüyordu, ancak proteazom inhibitörleri çağında daha olumlu sonuçlara sahip oldu (94). *TP53*'ü etkileyen t(14;20) ve t(14;16) ve del(17p) gibi yüksek riskli translokasyonlar, terapötiklerdeki ilerlemelere rağmen kötü prognoza sahip olmaya devam etmektedir(95). Bununla birlikte, bu özelliklere sahip hastaların, orta veya standart riskli hastalıkla karşılaştırıldığında üçlü tedaviyle (bortezomib, lenalidomid ve deksametazon) daha iyi sonuçlar verdiği bulunmuştur (96).

Kumar ve ark. tarafından yapılan çalışmada 500 hastanın FISH analizlerini incelenmiş ve MM hastalarının yalnızca %3'ünde fark edilebilir sitogenetik anormallik olmadığını bulunmuştur(97). İncelenen hastaların üçte birinde translokasyon olduğu tespit edildi; en yaygın olanı ise %18 ile t(11:14) idi. %12'lik bir kesimde IgH lokusunda anormallik vardı. Trizomiler baskındı; hastaların %57'sinde en az bir kromozomal trizomi ve %48'inde en az iki kromozom trizomi vardı. Monozomi 13 %47'de görüldü ve yalnızca %13'ünde 17p delesyonu vardı (bir delesyon veya monozomi olarak). En yaygın örtüşen sitogenetik anomaliler, başka bir IgH anormalliğinin varlığıyla birlikte translokasyonlardı. Monozomi 13/del(13q), eşzamanlı IgH anormalliği olan hastaların %57'sinde görüldü ve nadiren bu anormallik veya trizomi olmadan görüldü. Hastaların %36'sında hem trizomi hem de IgH anormalliği vardı ve p53 anormallikleri translokasyon veya trizomi ile ortaya çıkma eğilimindeydi. İyi riskli sitogenetiğin genellikle trizomiler olduğu saptanırken, translokasyon olayları ve p53 mutasyonlarının düşük riskli sitogenetik anomalilerden olduğu saptandı. Trizomisiz yüksek riskli FISH'in varlığı, ortalama 3 yıllık GS ile kötü prognozun habercisiydi. Bununla birlikte, en az bir trizomi içeren aynı yüksek riskli FISH, standart bir prognoz sağlamıştır. Trizominin bu faydalı etkisi, yüksek riskli sitogenetik defektin tipine (translokasyon veya del(17p)) bakılmaksızın mevcuttu.

2.9.1.Hiperdiploid Myelom

Hiperdiploid Miyelom'lu hastaların yarısında, hiperdiploid tümörler (48-75 kromozom) bulunur. Bu tümörlerde, sekiz tek sayılı kromozomda (3,5,7,9,11,15,19,21) çoklu trizomiler yaygın olarak görülür. Diğer yarısını oluşturan nonhiperdiploid tümörler (75 kromozomdan az), hipodiploid, pseudodiploid veya subtetraploid olabilir. İmmünglobulin ağır zincir (IgH) 14q32 translokasyonlarının, nonhiperdiploid tümörlerde belirgin bir şekilde daha yaygın olduğu ve bu tümörlerin daha kötü bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir(98).

2.9.2.Primer IgH Translokasyonları

Son zamanlarda yapılan genetik araştırmalar, hiperdiploi dmyelom'lu hastaların yarısında Ig ağır zincir gen translokasyonlarının (14q32) bulunduğunu göstermiştir. 14q32 translokasyonlarına ek olarak, del (1p), del(6q), del(8p), del(13q), del(16q), del(22) ve 1q kazanımı da tespit edilebilir (98). Bu translokasyonların tümünde 14q32, translokasyon partnerlerinden birini oluşturur. Bu nedenle, transloke olan onkogenin etkisini, 14q32 bölgesine yakın bir alana yerleşerek gösterdiği düşünölmektedir. Hiperdiploidmyelom'da 14q32'nin beş farklı translokasyon partneri bulunmaktadır. Bu translokasyonlardan, t (4;14) (4p16, FGFR3/MMSET) yaklaşık %15, t (6;14) (6p21, CCND3) %3, t (11;14) (11q 13, CCND1) %20, t (14;16) (16q23, c-maf) %5 oranında ve t (14;20) (20q11, mafB) çok düşük bir yüzdede göröölür. Hem MGUS hem de MM'da bulunan primer translokasyonlar nedeniyle, aberanIgH yazılımının yol açtığı transloke onkogenlerin, non-hyperdiploid tümörlerde myeloma patogenezinin başlangıcına neden olduğu tahmin edilmektedir. FISH analizleri, myelom klonundaki çoğu hücrede 14q32 translokasyonunu tespit etmiştir.

2.9.3.Klonal heterojente

Klonal plazma hücreler, CXCL12 ifade eden kemik iliği nişlerinde CD34+ hematopoetik kök hücreler, B hücre öncülleri ve normal plazma hücreleri ile rekabet halindedir. Klonal plazma hücreler, MM'nin ilerlemesiyle birlikte kemik iliği nişlerinde artış gösterirken, normal öncüller ve normal plazma hücreleri azalır(36). Farklı klonlardan biri dominant hale gelirken, kemoterapi ile duyarlı bir klonun ortadan kaldırılmasının ardından başka bir klonun çoğalması ve dominant klon haline gelmesi mümkündür. Bu nedenle, kısmi yanıt bazen duyarlı klonun ortadan kalkması sonucu dirençli klon veya klonların dominant hale gelmesine yol açabilir. Bu nedenle, sitogenetik olarak yüksek riskli durumlarda, farklı klonları hedefleyebilecek kombinasyon kemoterapileri, ardışık tedavilere tercih edilebilir (37, 38).

2.10.Tedavi

Hastaların tanı ve risk sınıflandırmasının ardından, Otolog Kök Hücre Transplantasyonu (OKHT) için uygunlukları değerlendirilir. Kemoterapi ile kıyaslandığında, OKHT'nin hem hastalığın ilerleme olmadan yaşam süresini hem de survisini uzattığı görölmektedir.

Kök hücre toplama, OKHT'nin tedaviye ne zaman dahil edildiği ya da ilk relapsın ne zaman oluştuğudüşünülmeyen, uygun olan tüm hastalar için tedavi sürecinde erken aşamalarda gerçekleştirilmelidir. OKHT adayları olan hastalar için ilk kemoterapi rejiminde, kök hücre toplanmasını engelleyebilecek veya kök hücrelere zarar verme ihtimali olan ajanlar olmamalıdır.

Son 15 yıl içerisinde MM için tedavi oranları ciddi miktarda artmıştır(99). Bu artışın ilk etkisi; talidomid, bortezomib ve lenalidomid'in kullanılması ile görülmüştür. Son 5 yıl sürecinde karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, iksazomib, elotuzumab ve daratumumab gibi ilaçlar, Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından relaps MM tedavisi için onaylanmıştır. Tedavi sonuçlarında hayati olması potansiyeli mevcuttur (100). Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid, immünomodülatörler olarak bilinir. İmmünomodülatörler, sereblon'a bağlanır, sereblon E3 ligaz aktivitesini aktive eder. Bu da 2 spesifik B hücresi transkripsiyon faktörünün hızlı bir şekilde çoğalmasına ve bozulmasına yol açar(101). Sereblon (CRBN), CRL4 (Cullin-RING) E3 ubiquitin ligaz kompleksinin bir substrat tanıma alt birimidir ve proteozom bağımlı degradasyonu oluşturmak amacıyla spesifik substratı olarak bağlanır. Hücresel CRBN, enerji metabolizması, iyon kanalı aktivasyonu ve hücresel stres yanıtı sorumlusu olan ilgili proteinlere bağlanır(102). Böylece immünomodülatörler serbest radikal aracılı DNA hasarını indükler, doğrudan sitotoksikite oluşturabilir. Ayrıca anti-anjiyogenik, immüno-modülatör ve TNF-alfa inhibe edici özelliklere sahiptirler(102).

Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib proteozom inhibitörleri olarak bilinmektedir(103). Elotuzumab ve daratumumab sırasıyla SLAMF7 ve CD38'i hedefleyen monoklonal antikorlardır(104). Panobinostat de-asetilaz inhibisyonu ile etki eder(105).

Son dekad boyunca MM'un tedavisi, hastalık kontrolünde belirgin iyileşme öngören yeni ajanlar klasik kemoterapi ile birlikte kullanılması ile büyük ölçüde gelişim göstermiştir. İlk tedavi için hangi rejimin tercih edileceği yaş ve performans durumuna göre, olog kök hücre transplantasyonu uygunluğuna, tümör yükü ve risk değerlendirmesine (evreleme ve sitogenetik sınıflama) dayanır(106).

2.10.1.Transplanta uygun hastalar

Tedavi seçenekleri, OKHT'e uygun olmasına göre değişkenlik gösterir. Geçmiş yıllarda OKHT sıklıkla <65 yaş hastalara uygulandı. Günümüzde klinik bakım şartlarının gelişmesi ile OKHT 70 yaşına kadar olan hastalar için uygulanabilmektedir (107).

OKHT için uygun olan hastalar için OKHT öncesinde tam yanıt (TY) veya çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) elde edilmesi, uzun süre PS ve GS ile ilişkilidir. Bu yüzden indüksiyon ajanlarının amacı, özellikle genç hastalarda, elde edilen yanıtın kalitesi ve derinliği açısından sürekli olarak iyileştirmektir. OKHT uygulanması için uygun genç hastalarda, indüksiyon tedavisi, kök hücre toplaması işleminin devamı için melphalan içermeyen 3-4 siklus rejim ve sonrasında erken (ilk remisyonun ardından) veya gecikmiş (ilk relaps esnasında) OKHT'i içerir(108). Meta-analizlerin sonuçları, transplant için uygun hastalar için indüksiyon rejimlerine bortezomib eklenmesinden bu ajanı içermeyen rejimlere kıyas ile yüksek genel yanıt oranı (ORR), yüksek kalite yanıtı (ÇİKY ve TY oranı) ve uzatılmış GS ile sonuçlandığını göstermiştir(109).

2.10.1.1.Proteozom Bazlı Rejimler

Bortezomib, MM tedavisinde onaylanan ilk geri dönüşümlü proteozom inhibitörüdür(110). NF-kB yolu inhibisyonu, bortezomib'in anti-kanser tedavisi amacı ile kullanılmasının temel endikasyonunu oluşturur. Hem genç hem de yaşlı hastalarda, GS olmasa da, hastalığın ilerlemesiz yaşam süresi açısından avantaj oluşturur. Bortezomib, MM'da aktif olan ilaçların çoğu ile sinerjistik etkiler oluşturur.

Lenalidomid başlangıç tedavisi için kullanılmıyor ise veya ABY durumu varsa, VTD veya VCD gibi bortezomib içeren rejimler tercih edilebilir. Ayrıca, bortezomib'in kök hücre mobilizasyonuna olumsuz etkisi yoktur (111). Bortezomib'in en önemli yan etkilerinden birisi nöropatidir.

2.10.1.2.Lenalidomid-Deksametazon Rejimi (Rd)

Yeni tanı almış MM hastalarında kullanılan lenalidomid, düşük doz deksametazon (haftada 1*40 mg) eklenerek Rd protokolü oluşturulur. Bu protokol ile daha iyi sonuç ve daha az toksisite sağlanır. Rd genellikle ileri yaş olan, düşük performans durumu veya komorbiditelerinden dolayı üçlü bir rejimi tolere edemeyen hastalarda önerilir.

Rd'nin indüksiyon tedavisi için kullanılması durumunda, tek başına granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ile kök hücre toplanmasını zorlaştırabilmektedir(112). Rduygulanan tüm hastalara tromboz profilaksisi uygulaması gerekir. Sıklıkla aspirin yeterli olmaktadır. Fakat tromboz riski artmış olan hastalar için düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin seçenekler arasındadır(113).

2.10.1.4.Çoklu İlaç Rejimleri

Tartışılan rejimler ile birlikte antrasiklin içeren rejimler, PAD veya borteomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosamid ve etoposid (VDT-PACE) gibi çoklu ajanlı kombinasyon kemoterapisi rejimleri de kullanılır (114). Bu rejimler, plazma hücreli lösemi veya multipl ekstremiteler plazmasitomalar gibi daha agresif hastalıkların tedavisinde özellikle etkilidir.

2.10.2.Transplanta Uygun Olmayan Hastalar

Yeni tanı alan MM hastaları için yaş veya diğer sağlık sorunları nedeni ile OKHT için uygun olmadığında önceden belirtildiği gibidir. Bu durumda, tedavi genellikle yaklaşık 8-12 siklus süren borteomib bazlı bir rejimle başlanır. Sonrasında idame tedavisi başlanır. Bu yaklaşım ile hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olur. Bu tedavi stratejisi, hastaların yaşam kalitesini artırmaya ve genel sağkalım sürelerini uzatmaya yarar.

2.10.3.Otolog Kök Hücre Transplantasyonu Destekli Yüksek Doz Kemoterapi

OKHT, MM'da ortalama GS'yi yaklaşık 12 ay uzatır. Her çalışmada genel sağkalım avantajı gözlenmese de, yalnızca borteomib ve lenalidomid bazlı tedavilerle karşılaştırıldığında, yüksek doz melphalanın ve ardından otolog transplantasyonun tedaviye eklenmesi, hastalığın PS'sini önemli ölçüde artırır. Bu bulgular doğrultusunda, yeni ajan bazlı indüksiyon tedavisinin ardından OKHT, uygun hastalar için standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

2.10.4.Post Transplant Konsolidasyon Tedavisi

OKHT sonrasında konsolidasyon tedavisi önerilmemektedir. Hastaların, standart düşük yoğunluk ile idame tedavisine devamı tavsiye edilmektedir. Fakat yüksek riskli hastalarda ise hastanın genel durumu da düşünülerek borteomib ile konsolidasyon tedavisi uygulanabilir (115).

2.10.5.İdame Tedavi

OKHT ardından idame tedavisi önerilmektedir. Lenalidomid idamesi, sekonder malignite riski için 2-3 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu konuda hastalar bilgilendirilmeli ve izlenmelidir. Yüksek riskli hastalar için lenalidomid idame tedavisi etkinliği halen tartışmalıdır. Her hafta uygulanan bortezomib, özellikle del(17p) bulunan hastalarda genel sağkalmı daha iyi hale getirdiği gösterilmiştir.

OKHT'e uygun olmayan hastalarda ise idame tedavisinden net bir durum yoktur. Kırılgnlık veya performans göre, Rd gibi çift terapi ile tedavi edilen hastalar için sıklıkla hastalık ilerleyene kadar bu rejim ile tedaviye devam edilir. OKHT'siz tedavi edilen hastalarda, 8-12 siklus indüksiyon tedavisi tamamlanmasının ardından idame tedavisi düşünülebilir. Lenalidomid, çoğu hasta için idame tedavisi amacı için altın standart olarak kabul edilir(114).

2.10.6.Relaps MM

MM'da her tedavi rejimi ile remisyon süresi azalır (116). Lenalidomid ve bortezomib'e dirençli MM vakalarında, prognoz genellikle kötüdür. Medyan hastalısız yaşam süresi ve genel yaşam süresi sırası ile 5 ay ve 9 aydır. Relaps olduğunda tedavi rejiminin tercihi karmaşıktır. Birçok faktörden dolayı bu seçim etkilenir(117).Bu faktörler arasında relapsın zamanlaması, önceki uygulanan tedaviye yanıt, relapsın agresiflik seviyesi ve hastanın performansı bulunmaktadır.

2.10.7.Nüks veya Dirençli Hastalarda Kurtarma Amaçlı Tedaviler

Eğer ilk indüksiyon tedavisinin tamamlanmasının ardından 6 ay içinde bir nüks meydana gelirse, hastalar aynı indüksiyon tedavisi ile tedavi edilebilirler. Kısa süreli bir remisyon durumunda, farklı bir tedavi stratejisi önerilir. İlaçlara bağlı toksisitelerin varlığı da tedavi seçimini etkileyebilir. Örneğin, ilk tedavi sonrası kalan bir periferik nöropati durumunda, lenalidomid bazlı bir tedavi kombinasyonu tercih edilebilir. Eğer hastada tromboembolik olay öyküsü varsa veya hasta kardiovasküler olaylar için yüksek risk taşıyorsa, bortezomib bazlı bir rejim tercih edilebilir. BY durumunda, bortezomib için doz ayarlaması gerekmezken, lenalidomid dozu kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. Ayrıca, hastalığın agresifliğini belirten sitogenetik bulguların varlığında, bortezomib veya lenalidomid bazlı tedaviler tercih edilebilir.

2.10.8.Kurtarma Amaçlı Otolog Transplantasyon

Eğer kurtarma rejimleri ile yanıt alınamıyorsa veya yanıt oranını artırmak amacıyla, otolog kök hücre transplantasyonu destekliyüksek doz melfalan tedavisi düşünülebilir. Allojeneik transplantasyon planlanıyorsa, yanıt oranını en üst düzeye çıkarmak için öncelikle otolog nakil planlanabilir. Eğer ilk otolog kök hücre nakli sonrasında uzun süreli remisyon elde edilmişse, ikinci otolog transplantasyon sonrasında daha iyi bir progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım elde edilebilir(118).

2.11.Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tablo 4. IMWG yanıt kriterleri(119)

Mükemmel tam yanıt (mTY)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; • Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve • Kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi (immünohistokimya için; en az 100 plazma hücresinde κ/λ oranının, λ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)
Tam yanıt (TY)	-Serum ve idrar immünoelektroforezinde negatif saptanması -Kemik iliğinde plazma hücre oranının %5'in altında olması -Ekstramedüller plazmasitomların tamamen kaybolması
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	-Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünoelektroforezinde saptanması veya -Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ile idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması
Kısmi yanıt (KY)	-Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise: Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalması ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya -Eğer Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise: M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincir (FLC) oranının %50 ve üzerinde azalma göstermesi veya -Eğer serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise: M protein yerine tanı anındaki kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve başlangıçta varsa yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının (SPD) %50 veya daha fazla azalması da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.
Minimal Yanıt (MY)	-Serum M proteininde ≥ 25 - ≤ 49 azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde > 50 - < 90 azalma olması ve başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının (SPD) %50 veya daha fazla azalması da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.
Durağan (stabil)	-Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık

hastalık (DH-SD)	tanımlarına uymayan hastalık
İlerleyici (Progresif) Hastalık (PH)	<p>Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-komponenti (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL) veya • İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) veya • Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dL) veya • Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış ≥ 10) veya • Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun SPD nadirinden en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış) <p>Veya</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış olması
Klinik Nüks	<p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir. Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığının doğrudan göstergeleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeni yumuşak doku plazmasitoları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya • Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya • Hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dL) veya • Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma (Tedavi veya diğer myelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya • Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (Myeloma atfedilebilen) veya • Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite
Tam yanıtlı hastada nüks (Relapseafter achieving CR)	<p>Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya • Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücrelerinin saptanması veya • Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi
MKH negatifliğinden nüks (Relapseafter achieving MRD Negativity)	<p>Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya • Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücrelerinin saptanması veya • Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi ve MRD negatifliğinin yitilmesi

2.12.Prognoz

Günümüzde MM hastalarının survisisıklıkla 5-8 yıl arasında değişkenlik gösterir. Fakat bu süre hastanın bazı özelliklerine göre değişebilir. Örneğin, yüksek riskli sitogenetik

değişiklikler (del17p, t(4;14), t(14;16)), hastanın yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık varlığı ve hastalığın evresi surviyi etkileyebilir.

2003'de yüksek doz tedavi uygulanan ve ardından Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) uygulanan hastaların medyan survisi 4.5 yıl olarak saptanmıştır. Aynı dönemde, kök hücre nakli yapılmaksızın standart tedavi uygulanan hastaların survisi ise 3.5 yıl olmuştur. Bu dönemde yapılan değerlendirmede, 5 yıllık survinin %35 olduğu saptanmıştır (120). Yeni tedavi ajanlarının bulunmadığı ve OKHN'nin MM tedavisinde kullanılmadığı dönemde medyan survi sıklıkla 3 yıl civarındadır. Bu durum, MM tedavisi için prognozu en çok etkileyen aşamanın, yüksek doz kemoterapinin ardından uygulanan kök hücre nakli olduğunu göstermektedir.

Modern tedavinin kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, MM'da ortalama hayatta kalma süresinin yaklaşık 6 yıl olduğunu göstermektedir (121). OKHT'e uygun hasta alt grubunda 4 yıllık sağkalım oranları %80'den fazladır; bu hastalar arasında ortalama GS yaklaşık 8 yıldır (122). Yaşlı hastalar arasında (yaş >75), ortalama GS daha düşüktür ve yaklaşık 5 yıldır. Bu rakamlar, monoklonal antikorların ve 5 yıl içinde kullanıma sunulan diğer bazı yeni ajanların ortaya çıkışından önceye dayandığı için muhtemelen mevcut hayatta kalma olasılıklarını olduğundan düşük tahmin etmektedir.

Prognoz daha kesin tahmini, birden fazla faktörün değerlendirilmesini gerektirir. Diğer kanserlerde olduğu gibi MM'da GS, konakçı özelliklerinden, tümör yükünden, sitogenetik anormalliklerden ve tedaviye yanıtta etkilenir (89). Hastalık biyolojisi en iyi şekilde multipl myelomun moleküler alt tipine (trizomik MM, IgH translokasyonlu MM, kombine IgH lokasyonlu MM, İzole monozomi 14, IgH translokasyonları veya trizomi veya monozomi yokluğunda diğer sitogenetik anormallikler), del(17p), gain(1q) veya del(1p) gibi ikincil sitogenetik anormalliklerin varlığına veya yokluğuna dayalı olarak yansıtılır (97). Sitogenetik risk faktörlerine ek olarak, agresif hastalık biyolojisi ile ilişkili diğer BİR belirteç, yüksek serum laktat dehidrojenaz düzeyidir. R-ISS, klinik bakıma ve karşılaştırmaya yardımcı olan birleşik bir prognostik indeks oluşturmak için tümör yükü (ISS) ve hastalık biyolojisi (yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin varlığı veya yüksek laktat dehidrojenaz seviyesinin varlığı) unsurlarını birleştirir. Kullanılabilirliği sağlamak amacıyla, RISS'te yalnızca yaygın olarak bulunabilen üç sitogenetik belirteç kullanılmaktadır; Mayo Clinic SMART risk sınıflandırması (Tablo 5) terapötik bir stratejinin formüle edilmesinde değerli olan ek ayrıntılara sahiptir.

Tablo 5. Mayo clinic MSMART risk sınıflandırması

Risk Grubu	Yeni tanı konulmuş hastalarda saptanma oranı
<p>Standart Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trizomiler • t(11,14) • t(6,14) 	%75
<p>Yüksek Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(4,14) • t(14,16) • t(14,20) • del(17p) • gain(1q) • Double-hit: herhangi iki yüksek risk faktörü • Triple-hit: Herhangi üç veya daha fazla yüksek risk faktörü 	%25

Uygun şekilde tedavi edildiğinde, belirli yüksek risk kategorilerine sahip hastaların hayatta kalma oranı, standart riskli hastalığı olan hastaların hayatta kalma oranına yaklaşabilmektedir. Bortezomib bazlı indüksiyon, erken OKHT ve bortezomib idamesinin kullanıldığı büyük bir çalışmada, del(17p) hastalarının medyan GS yaklaşık 8 yıl (8 yıllık sağkalım oranı %52) ve standart riskli hastalarla aynı saptanmıştır. Buna karşılık, t(4;14) translokasyonu olan hastalarda 8 yıllık hayatta kalma oranı %3) ve gain (1q) anormalliği olan hastalarda 8 yıllık hayatta kalma oranı %36 olarak daha düşük bulunmuştur(123).Bu bulgular, modern tedavi bağlamında mevcut risk sınıflandırma modellerinin sınırlamalarının altını çizmekte ve MM için yeni risk kategorileri geliştirilmesi, prognozu belirleyebilecek yeni parametrelerin bulunabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında, 15/12/2015-15/03/2023 tarihleri arasında, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümüne başvuran 18 yaş ve üstü, MM tanısı almış hastaların dosyaları tarandı. Bu amaçla, ilgili hastaların demografik özellikleri, rutin hemogram ve immünohistokimyasal sonuçları, tanılar, uygulanmış tedavi protokolleri, tedaviye yanıtları ve morbiditeler retrospektif olarak incelendi.

ARAŞTIRMA PLANI VE TAKVİMİ

	Ocak 2023	Şubat 2023	Mart 2023	Nisan 2023	Mayıs 2023	Haziran 2023	Temmuz 2023					Aralık 2023	Mayıs 2024
Kaynak tarama													
Planlama													
Ön çalışma													
İzinler-onaylar													
Veri toplama ve değerlendirme													
İstatistiksel çözümleme													
Yazım													
Basım													
Sunum													

VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 24 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Elde edilen verilerin tanımlayıcı analizleri yüzde değerleri ve ortalama (standart sapma) şeklinde sunuldu. 70 hastanın yaşlarının normallik dağılımı için histogram, varyasyon katsayısı, skewness-kurtosis, detrended normal q-q plot, Kolmogorov-Smirnov normallik testi bakıldı. Grupların kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p < 0,05$ olarak belirlendi. Güç analizi için G*Power istatistik programı (ver.3.1.9.4; Faul

ve Erdfelder, 1998) kullanılarak; Tip-1 hata %5, Etki büyüklüğü 0,5 alınarak 45 hasta için “Testin Gücü” (Power) %99 bulundu.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11/01/2024 tarihi ve 2023/230 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 1). Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu (2013) prensipleri doğrultusunda yürütülmüştür.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Araştırma ve tez yazımı süresince herhangi bir çıkar çatışması mevcut değildir. Herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır. Tez çalışmasının tasarımı STROBE- kesitsel çalışma kılavuzuna uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Çalışmaya katılan hastaların median yaşı 73 idi. Minimum hasta yaşı 63, maksimum hasta yaşı 79 olarak saptanmıştır. Hastaların %41.4'ü kadın, %58.6'sı erkek olarak saptanmıştır. ISS evreleri değerlendirildiğinde %21.4'ü evre 1, %30.0'i evre 2, %48.6'sı evre 3 saptanmıştır. R-ISS değerlendirmesinde %14.3 oranında evre 1, %42.9 oranında evre 2 ve evre 3 saptanmıştır. IgA ve IgG elektroforezinde IgA kappa %18.6, IgA lambda %7.1, IgGkappa %32.9, IgG lambda %40, kappa hafif zincir %1.4 oranında saptanmıştır. Hastaların izlem süresi değerlendirmesinde median süre 943 gün, minimum 468 gün, maksimum 1870 gün saptanmıştır. Prognoz değerlendirmesinde hastaların %41.4'ü yaşıyor, %58.6'sı ise ölmüş saptanmıştır. Demografik özellikler Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6.Hastaların demografik özellikleri

	Toplam (n:70)
Yaş (yıl) median	73 (63-79)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	29 (41.4)
Erkek	41 (58.6)
ISS, n (%)	
Evre 1	15 (21.4)
Evre 2	21 (30.0)
Evre 3	34 (48.6)
R-ISS, n (%)	
Evre 1	10 (14.3)
Evre 2	30 (42.9)
Evre 3	30 (42.9)
n (%)	
IgA kappa	13 (18.6)
IgA lambda	5 (7.1)
IgGkappa	23 (32.9)
IgG lambda	28 (40.0)
Kappa hafif zincir	1 (1.4)
İzlem süresi (gün)	943 (468-1870)
median (IQR)	
Prognoz	
Yaşıyor	29 (41.4)
Ölmüş	41 (58.6)

Prognozu etkileyen faktörler arasında yaş açısından cut-off değeri 73 yaş ve üzeri, 73 yaş dahil ve altı değeri alınmıştır. 73 yaş üzerinde mortalite oranı %63.6, diğer grupta ise %54.1 olarak saptanmıştır. Cinsiyet analizinde kadın olanlarda mortalite oranı %51.7, erkeklerde ise mortalite oranı %63.4 olarak saptanmıştır. ISS oranı evre değerlendirmesinde mortalite oranı evre 1’de %26.7, evre 2’de %66.7, evre 3’de %67.6 olarak saptanmıştır. R-ISS için ise evre açısından mortalite oranı evre 1’de %40, evre 2’de %53.5, evre 3’de %70 olarak saptanmıştır. IgA’da mortalite oranı %55.6, IgG’da mortalite oranı %60.8 oranında saptanmıştır. Belirtilen sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. MM tanısı olan hastaların prognozunu etkileyen faktörler

Faktörler	Mortalite (-) n (%)	Mortalite (+) n (%)	p*
Yaş			
< 73 yıl	17 (45.9)	20 (54.1)	0.417
>73 yıl	12 (36.4)	21 (63.6)	
Cinsiyet			
Kadın	14 (48.3)	15 (51.7)	0.328
Erkek	15 (36.6)	26 (63.4)	
ISS, n (%)			
Evre 1	11 (73.3)	4 (26.7)	0.017**
Evre 2	7 (33.3)	14 (66.7)	
Evre 3	11 (32.4)	23 (67.6)	
R-ISS, n (%)			
Evre 1	6 (60)	4 (40)	0.185
Evre 2	14 (46.7)	16 (53.3)	
Evre 3	9 (30)	21 (70)	
Ig A	8 (44.4)	10 (55.6)	0.698
Ig G	20 (39.2)	31 (60.8)	

*: chi-square test

** : Linear trend

Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında serum Hb, RBC, WBC, MNS, mutlak lenfosit sayısı (MLS), RDW, elektrolitler, total protein, albumin, sedimentasyon, CRP, ferritin, ALP ve LDH, beta2-mikroglobin değerleri mortalite açısından değerlendirilmiştir. Belirtilen parametreler arasında RDW ve LDH değerleri arasında mortalite olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p<0.05). Sonuçlar Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8. Mortaliteye Etki Eden Faktörler

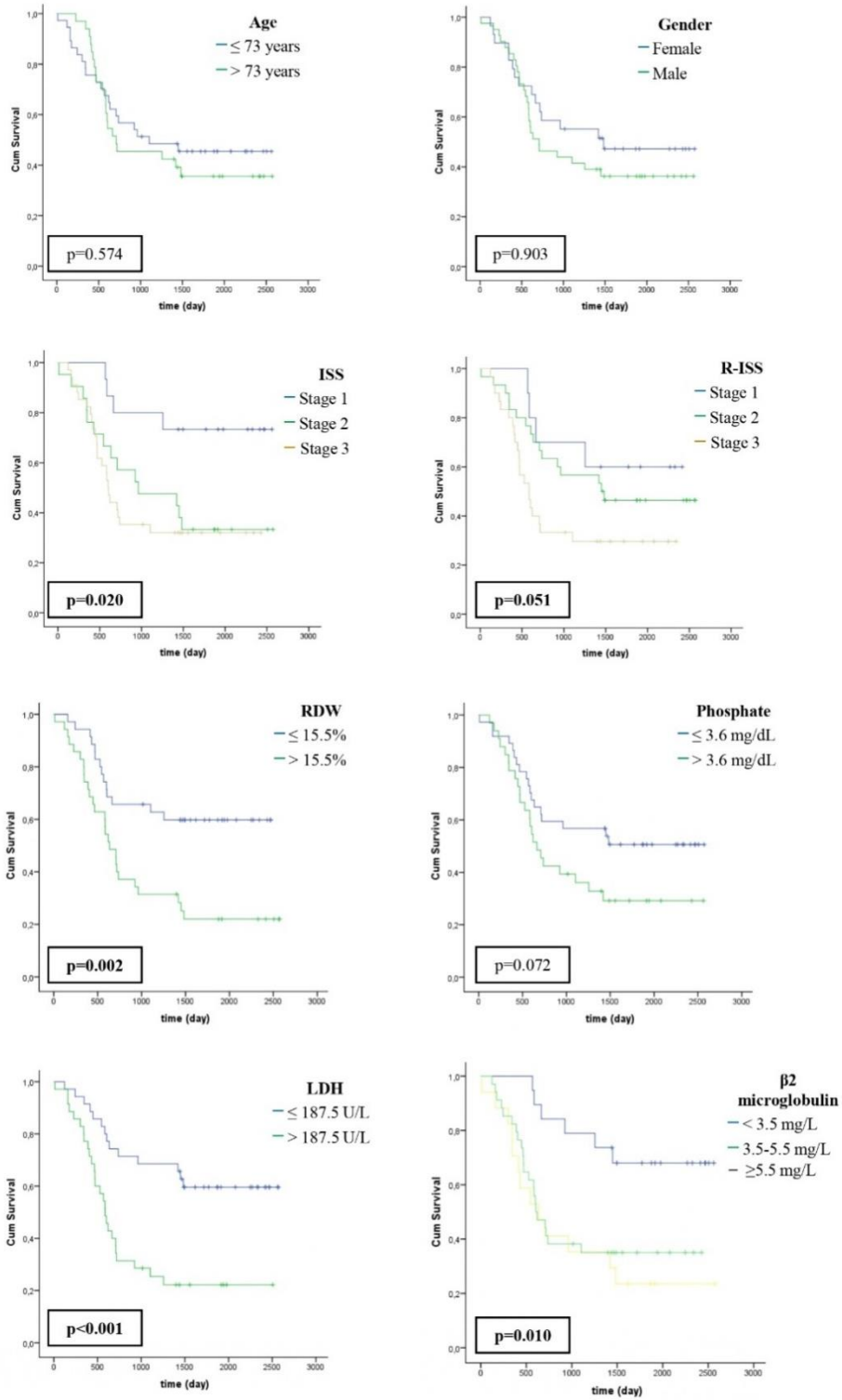
Parameterler	Mortalite (-) (n:29)	Mortalite (+) (n:41)	p*
	Mean (SD)		
Hemoglobin (g/dL)	10.57 (2.21)	9.71 (2.08)	0.074
RBC (x10 ⁶ /µL)	3.6 (0.83)	3.33 (0.89)	0.068
WBC (µL)	6436.2 (2157.32)	5497.07 (2126.83)	0.055
MNS (µL)	3831.37 (1776.37)	3157.8 (1585.6)	0.156
MLS (µL)	1694.19 (840.37)	1585.12 (758.16)	0.482
RDW-CV (%)	14.70 (1.46)	16.92 (2.54)	<0.001
Total Protein (g/L)	87.79 (20.96)	79.82 (18.82)	0.109
Albumin (g/L)	35.96 (6.55)	35.85 (7.08)	0.680
Kalsiyum (mg/dL)	9.34 (1.01)	9.82 (1.85)	0.579
Fosfor (mg/dL)	3.44 (0.71)	3.96 (1.04)	0.030
ALP (U/L)	78.17 (34.24)	76.02 (24.92)	0.981
Kreatinin (mg/dL)	1.66 (1.86)	1.41 (1.05)	0.531
Urik asit (mg/dL)	6.23 (1.87)	6.7 (2.86)	0.919
Ure (mg/dL)	56.72 (46.8)	52.15 (27.93)	0.612
LDH (U/L)	184 (56.54)	273.9 (170.94)	0.002
Beta ₂ Mikroglobulin (mg/L)	6 (5.75)	10.06 (11.63)	0.025
Sedimentasyon (mm/h)	87.1 (36.49)	79.85 (44.85)	0.515
CRP (mg/L)	22.64 (46.67)	19.86 (36.75)	0.314
Ferritin (ng/mL)	211.53 (198.73)	382.95 (468.09)	0.109

*: Mann Whitney U test, SD: standarddeviation

Prognozu etkileyen faktörler arasında yaş açısından cut-off değeri 73 yaş ve üzeri, 73 yaş dahil ve altı değeri alınmıştır. Cinsiyet analizinde kadın ve erkek olarak, ISS'de ve R-ISS'de evre 1,2,3 olarak ayrılmıştır. Mortaliteye etki eden laboratuvar parametreleri incelemesinde istatistiksel olarak anlamı olan RDW, fosfor, LDH, Beta2 Mikroglobulin analizi yapılmıştır (Tablo 9). Yıl, cinsiyet, R-ISS, Beta2 Mikroglobulin için istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ISS evre 2 ve 3'te, RDW, fosfor, LDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p<0.05).

Tablo 9.Bağımsız değişkenler ile prognoz karşılaştırılması.

	P	Odds Ratio (95% Confidence Limits)
Yıl		
≤ 73 yıl	0.489	1.00
> 73 yıl		1.245 (0.668-2.320)
Cinsiyet		
Kadın	0.133	1.00
Erkek		1.645 (0.859-3.148)
ISS		
Evre 1	0.016	1.00
Evre 2		4.025 (1.269-12.502)
Evre 3		4.553 (1.557-13.308)
R-ISS		
Evre 1	0.369	1.00
Evre 2		1.617 (0.546-5.114)
Evre 3		3.028 (1.029-8.910)
RDW (%)	< 0.001	1.314 (1.146-1.507)
Fosfor (mg/dL)	0.017	1.667 (1.094-2.539)
LDH (U/L)	0.013	1.003(1.001-1.005)
Beta ₂ Mikroglobulin (mg/L)	0.638	0.992 (0.957-1.027)



Şekil 1. Farklı prognostik faktörler için Kaplan-Meier hayatta kalma grafikleri

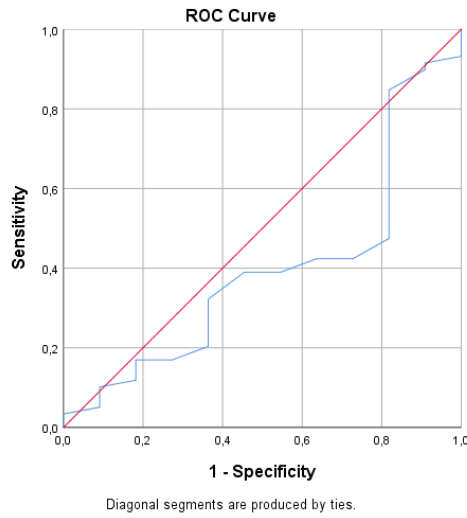
Mortalite açısından cut-off değerleri incelendiğinde yaş için 70.50, MNS için 3420 μ L, MLS 1395 μ L, Nötrofil lenfosit oranı (NLO) 2.1, RDW ise %16.7 olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 10. Mortalite açısından cut-off değerleri

Değişken	Cut-off değeri
Yaş (yıl)	70.50
MNS (μ L)	3420
MLS (μ L)	1395
NLO	2.10
RDW (%)	16.7

Yaş için cut-off değeri 70.50 olarak alındığında standart sapma 0.092, eğri altında alan (EAA) 0.394 olarak saptanmıştır (Şekil 2). Yaş için yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı değildir.

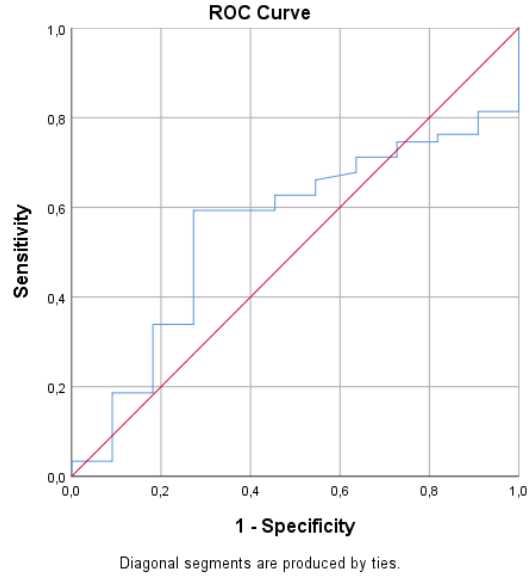
Area	Std. Error ^a	AsymptoticSig. ^b	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
			LowerBound	UpperBound
,394	,092	,265	,214	,573



Şekil 2. Yaş-mortalite ilişkisi ROC analizi

MNS için cut-off değeri 3420 μL olarak alındığında standart sapma 0.086, eğri altında alan (EAA) 0.552 olarak saptanmıştır (Şekil 3). MNS için yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı değildir.

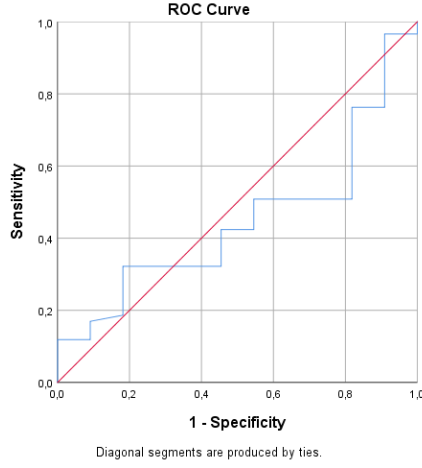
Area	Std. Error ^a	AsymptoticSig. ^b	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
			LowerBound	UpperBound
,552	,086	,583	,383	,722



Şekil 3.MNS için cut-off değeri

MLS için cut-off değeri 1395 μ L olarak alındığında standart sapma 0.085, eğri altında alan (EAA) 0.449 olarak saptanmıştır (Şekil 4). MLS için yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı değildir.

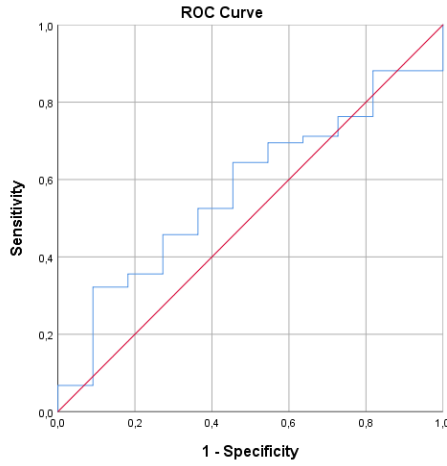
Area	Std. Error ^a	AsymptoticSig. ^b	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
			LowerBound	UpperBound
,449	,085	,594	,283	,615



Şekil 4. MLS için cut-off değeri

NLO için cut-off değeri 2.10 olarak alındığında standart sapma 0.085, eğri altında alan (EAA) 0.573 olarak saptanmıştır (Şekil 5). MNS için yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı değildir.

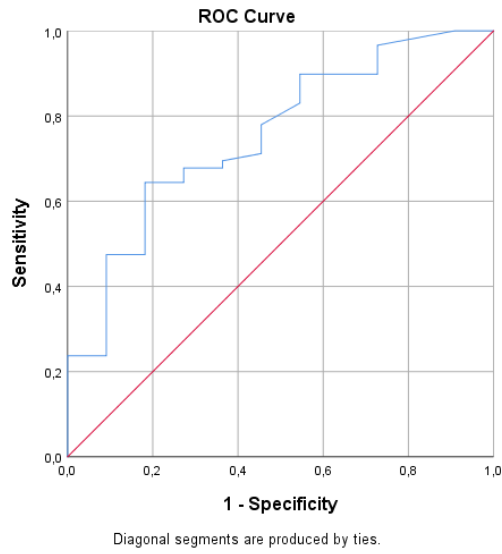
Area	Std. Error ^a	AsymptoticSig. ^b	Asymptotic 95% ConfidenceInterval	
			LowerBound	UpperBound
,573	,085	,443	,406	,741



Şekil 5. NLO için cut-off değeri

RDW için cut-off değeri %16.7 olarak alındığında standart sapma 0.077, eğri altında alan (EAA) 0.755 olarak saptanmıştır (Şekil 6). RDW için yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak EAA'nın yüksek oluşu RDW'nin prognozu göstermedeki önemini göstermektedir.

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,755	,077	,008	,604	,906



Şekil 6. RDW için cut-off değeri

TARTIŞMA

MM hematolojik maligniteler arasında en sık görülen ikinci malignitedir. Tüm kanserler içerisinde sıklığı %1.8'dir(16). Tıp alanındaki erken tanı, farkındalık ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler nedeni ile sağkalım artış eğilimindedir. Tedavi sürecinde risk faktörlerini belirlemek, uygun tedavi şeklini planlamak oldukça önemlidir. Biz bu çalışmada yaş, cinsiyet, ISS evresi, serum hemoglobin, RBC, WBC, MNS, MLS, RDW, elektrolitler, total protein, albumin, bazı inflamatuvar belirteçler, ALP ve LDH, beta2-mikroglobin gibi laboratuvar parametrelerinin sağkalıma etkisini araştırdık.

Sarioğuz B. ve ark. yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 60.3 ± 10 olarak saptanmıştır(124). Özsan S. ve ark. yaptığı çalışmada ise 309 hasta değerlendirilmiştir. Ortanca yaş 62 olarak saptanmıştır(125). Akıncı S. ve ark. yaptığı çalışmada 136 hasta değerlendirilmiş, ortalama yaş 65.6 ± 12.0 olarak saptanmıştır(126). KyleR. ve ark.'nın 1000'den fazla hastayı incelediği çalışmada 20-92 yaş aralığında olan hastaların ortanca yaşı 66 olarak saptanmıştır(127). Ludwig H. ve ark. yapmış olduğu, çok merkezli, 10549 hastanın değerlendirildiği çalışmada ileri yaşın erken mortalitede bir risk faktörü olduğunu bulmuştur(128). Yakın zamanda yayımlanan retrospektif kohort araştırmada ise yaş arttıkça sağkalım zamanlarının anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir(129). Literatürde rastladığımız en yüksek hasta sayısı içeren çalışmalardan birini olan Kristinsson S. ve ark. çalışmasında 14381 hasta incelenmiştir. 19-101 aralığında olan hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 69.9 olarak saptanmıştır(130). Bizim çalışmamızda median hasta yaşı 73 olarak saptanmıştır. En düşük hasta yaşı 63, en yüksek hasta yaşı ise 79 saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yaşı diğer çalışmalara göre yüksek izlenmiştir. Median yaş olan 73 cut-off değeri olarak kabul edilerek 73 yaş altındaki ve üzerindeki hastaların mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0.05$). Mortalite açısından cut-off değeri 70.50 olarak alınır ise EAA 0.392 olarak sonuçlanmıştır. Bizim araştırmamızda da yaş arttıkça mortalite oranı artmaktaydı ancak anlamlı değildi. Diğer çalışmalara kıyasla hasta sayımızın çok daha az olması sonucun anlamlı çıkmamasına nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde MM hastalarında erkeklerin oranının sıklıkla fazla olduğu aşikardır. Sarioğuz B.ve ark. yaptığı çalışmada hastaların cinsiyet karşılaştırmasında %56.3 oranında erkek olarak saptanmıştır. Özsan S.ve ark. çalışmasında %58.2 oranında, Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada ise çok benzer şekilde %58.1 oranında erkek saptanmıştır. KyleR. ve ark. yaptığı çalışmada ise %59 oranında erkek saptanmıştır. Xiao-Qing Zhao ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %54 oranında saptanmıştır. Rastladığımız en düşük erkek oranı ise Kristinsson

ve ark. yaptığı çalışmadır. %53 oranında erkek hasta saptanmıştır. Bizim çalışmamızda %58.6 oranında erkek mevcut idi. Sonucumuz literatür ile benzerlik göstermektedir. Erkek ile kadınların mortalite açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Malignitelerin çoğunda olduğu gibi hastalığın evresi survi ile doğrudan ilişkilidir. Klinik pratikte uygulaması kolay, ekonomik ve hastalığın seyrini tahmin edebilen uluslararası bir evreleme sistemi olan ISS yaklaşık 20 yıla yakın kullanılmaktadır. Serum albümini ve $\beta 2$ -mikroglobulin bağımsız prognostik belirteçler olarak tanımlanmış ve üç alt grup oluşturulmuş, evre 3 en kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(131). Sarioğuz B.ve ark. yaptığı çalışmada, ISS evrelemesi ISS 1 olan %6.3 (6), 2 olan %30.2 (29), 3 olan %38.5 (37) kişi tespit edildi. 24 hastanın verileri eksik olması nedeniyle evreleme yapılamamıştır. R-ISS 1 olan %4.2 (4), 2 olan %45.8 (44), 3 olan %5.2 (5) kişi tespit edildi.Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %37.5'i evre 2 ve 3, %25'i ise evre 1 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ISS evreleri değerlendirildiğinde %21.4'ü evre 1, %30.0'i evre 2, %48.6'sı evre 3 saptanmıştır. ISS değerlendirmesinde evreler arasında survi açısından negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Bizim araştırmamızda mortalite için ISS evresi bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmakla birlikte; mortalitenin ISS StageI'e kıyasla StageII'de 4 kat, StageIII'de ise 4.6 kat artmıştı. Hastaların ISS Stage III oranının nispeten yüksek olması da mortalite'nin anlamlı olarak yüksek çıkması ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

MM için ISS evreleme sistemine iki prognostik faktörü daha eklenerek R-ISS oluşturulmuştur: FISH ile değerlendirilen genetik risk ve laktat dehidrojenaz seviyesi (LDH) seviyesi. Rajkumar V. ve ark. yapmış olduğu ve 3060 hastanın değerlendirildiği uluslararası klinik bir çalışmada, beş yıllık sağkalım oranları R-ISS StageI'de %82,StageII'de %62, StageIII'de %40 olarak bildirilmiştir(132). OKHT sonrası nüks ve prognozun değerlendirildiği elektronik veri tabanı üzerinden yapılan 628 MM tanılı hastanın değerlendirildiği araştırmada, 3 yıllık sağkalım oranlarının R-ISS evre I'de %88, evre II'de %75 ve evreIII'de %56 olarak bulunmuştur(133). Bizim araştırmamızda ise bu oranlar sırası ile %60, %47 ve %30 olarak saptandı ve literatürdeki çalışmalardan daha düşük oranlarda idi.Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada evre 1'de hayatta kalış süresinin diğer evrelere göre yüksek olduğu saptanmıştır. R-ISS değerlendirmesinde %14.3 oranında evre 1, %42.9 oranında evre 2 ve evre 3 saptanmıştır. Fakat R-ISS açısından yapılan değerlendirmede evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Üç klinik araştırmanın verileri ile yapılan bir çalışmada yeni tanı alan MM hastalarında, prognoz

açısından ISS ve R-ISS evreleme sistemleri arasında fark bulunamamıştır(134). Bizim araştırmamızda ise ikili analizlerde R-ISS'de prognoz açısından anlamlı fark bulunmazken, regresyon analizinde yalnızca evreIII'ün mortaliteyi evreI'e göre 3 kat artırması ile anlamlılık kazanmıştır.

Sarioğuz B. ve ark. yaptığı çalışmada ortalama hemoglobin düzeyi 10 ± 1.7 (5.9-15) mg/dL olarak gözlenirken, hematokrit ise %30 (18-45) olarak tespit edildi. Aygün ve ark.'nın çalışmasında survisi <3 yıl ve >6 yıl olan hastalar karşılaştırıldığında ise hayatta kalım süresi >6 yıl olan hastaların hemoglobin değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p:0.001). Hemoglobin değeri karşılaştırması çalışmanın istatistiksel olarak en güçlü seviyede anlamlılığı içermektedir. Aynı çalışmada hemoglobincut-off değeri 10 mg/dL olarak alındığında da istatistiksel olarak anlamlı seviyede survi farkı izlenmiştir (p<0.05). Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada ise 10.3 ± 2.2 olarak sonuçlanmıştır. Aynı çalışmada hemoglobin düzeyi ile hayatta kalım süresi arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda mortalite olan grupta 10.57 ± 2.21 , mortalite olmayan grupta ise 9.71 ± 2.08 mg/dL olarak saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p>0.05). Bizim çalışmamızın sonuçları literatür bilgisi ile örtüşmektedir.

Son zamanlarda RDW'nin kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir(135). Ancak RDW'nin önemi MM hastalarında nadiren incelenmiştir. Kore'de Lee ve ark tarafından yapılan ve 146 hastanın incelendiği küçük ölçekli bir araştırmada, takip süresi boyunca RDW düzeyi yüksek olan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu bulunmuştur(136). Benzer şekilde retrospektif bir araştırmada tam remisyondaki hastalarda RDW değerinin giderek düştüğü, hastalık ilerledikçe de arttığı bulundu. Aynı çalışmada tedavi öncesi ölçülen RDW değerleri yüksek saptanan hastalarda daha kısa bir sağkalım görüldüğü bildirilmiştir(137). Aygün ve ark. yaptığı çalışmada <3 yıl ve >6 yıl survisi olan hastalar karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmada, RDW ortalaması <3 yıl survisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış saptanmıştır (p:0.02). Yapılan RDW analizinde ise ölen hastaların RDW ortalamalarının hayatta kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmış olduğu saptanmıştır (p<0.001). EAA açısından yapılan değerlendirmede diğer analizlere göre çalışmamızın en güçlü parametresinin RDW olduğu dikkati çekmektedir. Bizim araştırmamızda da RDW'nin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu araştırmalardan yola çıkarak RDW, MM hem takibi hem de prognozu belirlemede basit ve ulaşılması kolay bir biyobelirteç olabilir.

Araştırmamızda RDW gibi mortaliteyi öngörmeye fosfor da risk faktörü olarak bulunmuş, mortalite gelişen hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Fosfor metabolizmasında en sık bozukluğa neden olan böbrek ve paratiroid hastalıkları MM'un komplikasyonları arasında olduğu bildirilmiştir (138). Mortalite gelişen MM hastalarında bulduğumuz kreatinin seviyelerinin düşük olması, dolayısıyla fosfor yüksekliği ile renal fonksiyon bozukluğunu ilişkilendirmek zordur. Kalsiyum değerleri arasında da gruplar arasında anlamlı fark çıkmaması, paratiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkisini açıklamamaktadır. Bu nedenle MM patojeni ile fosfor metabolizması arasında farklı bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizma MM hastalarında artmış osteoklastik aktiviteye bağlı kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olabilir.

Mortalite gelişen hastalarımızda LDH seviyesi çok daha yüksekti ve prognoz için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Retrospektif bir çalışmada yüksek LDH seviyelerinin kötü prognoz belirteci olduğu bulunmuştur(139). Retrospektif bir diğer çalışmada yaşlı MM hastalarında yüksek LDH düzeyinin daha kısa sağkalım süresi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(140). OKHT uygulanan, tekrarlayan ve dirençli MM hastası ile yapılan retrospektif kohort çalışmada da yüksek LDH düzeylerinin GS ve PS için öngörücü bir belirteç olduğu bulunmuştur. LDH seviyeleri ISS'nin revize edilen versiyonunda da kriterlere alınmış bir prognostik belirteçtir. Bizim çalışma sonuçlarımız da literatürde sunulan sonuçları destekler niteliktedir.

Beta-2 mikroglobulin, düşük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve HLA Class I molekülünün bir parçasıdır. Özellikle lökositlerin yüzeyinde çok bol olarak bulunur. Artmış üretim veya bu hücrelerin hasarı beta-2 mikroglobulin düzeylerinin kanda artmasına neden olur. Serum beta-2-mikroglobulin düzeyihematolojik malignitelerde tümör yükünün bir belirteçidir(141). Fizyolojik koşullar altında bu protein sabit bir hızda üretilirken, çeşitli otoimmün, renal ve hematolojik hastalıklarda yüksek serum konsantrasyonları gözlenir ve MM'de artan konsantrasyonları kötü prognoz hastalarının tedaviye yanıt vermemesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir(142). ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinde kriterlerden biri olarak bulunmakta, serumda 5.5 mg/L üzerinde saptanması, hastalığın Evre III olarak tanımlanmasına neden olmaktadır. Kolay, invaziv olmayan ve yıllardır kullanılan prognostik bir göstergedir. Retrospektif bir araştırmada, yüksek beta 2-mikroglobuline sahip hastaların genel sağkalımın daha düşük olduğu bulunmuştur(143). Benzer bir retrospektif araştırmada yüksek beta 2-mikroglobulin düzeyinin negatif prgonostik faktör olduğu ve remisyon oranlarının düştüğü bulunmuştur(144). Bizim

araştırmamızda mortalite gelişen hastalarda LDH gibi anlamlı yükseklik saptanın iken, çoklu analizlerde beta 2-mikroglobulin bu anlamlılığını yitirmiş ve tek başına bağımsız bir risk faktörü olmaktan çıkmıştır.

Sarioğuz B.ve ark. yaptığı çalışmada, WBC ortalaması 8706 (1500-96500) μ l olarak görülmüştür. Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada ise 6300 \pm 2800 μ l olarak saptanmıştır. Bu çalışma için yapılan Cox regresyon analizinde hayatta kalım süresi açısından negatif korelasyon saptanmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Sarioğuz B.ve ark. yaptığı çalışmada, Ig alt tipleri incelendiğinde IgG %54 (52), IgA %22,9 (22), sadece hafif zincir sekrete edenler %12,5 (12), nonsekretuar olanlar %6 (6) olarak dağılmıştı. Kyle R. ve ark. yaptığı çalışmada M proteinin dağılımının %52'si IgG, %21'inin IgA, %16'sının sadece hafif zincir, %7'sinin nonsekretuar, %2'sinin IgD ve %0,5'inin IgM olduğu görülmüştür. Blade ve ark.'nın çalışmasında ise 2952 hasta incelenmiştir (145). Ig G %30, hafif zincir myelom %13, Ig A %12 ve Ig D %1 şeklinde saptanmıştır. Ig D ve hafif zincir myelomları artmış böbrek hasarı ve amiloidoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada Ig analizi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise IgA ve IgG elektroforezinde IgA kappa %18.6, IgA lambda %7.1, IgG kappa %32.9, IgG lambda %40, kappa hafif zincir %1.4 oranında saptanmıştır. Mortalite açısından hayatta kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Lenfosit sayısı immun sistem için önemli bir parametredir. Akıncı S.ve ark. yaptığı çalışmada 1700 \pm 800 μ L olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızın lenfosit sayıları benzerdir. Ayrıca gruplar arasında mortalite açısından hayatta kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p<0.05$). Lenfosit sayısı açısından cut-off değeri 1395 μ L olarak saptanmıştır. Nötrofil sayısı analizinde de gruplar arasında mortalite açısından hayatta kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p<0.05$). Nötrofil sayısı için cut-off değeri 3420 μ L olarak saptanmıştır.

NLO gibi parametreler, inflamatuvar markerların değerlendirilmesi, birçok patolojik sürecin değerlendirilmesi açısından hayatımıza girmiştir. Literatürde MM hastalarında NLO'nun değerlendirildiği çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Aygün ve ark. yaptığı çalışmada, NLO karşılaştırmasında <3 yıl ve >6 yıl survisi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise NLO için cut-off değeri 2.10

olarak alındığında standart sapma 0.085, EAA 0.573 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

MM, yaşamın geç dönemlerinde gelişen, tedavisi karmaşık ve yüksek maliyetli bir kanser türüdür. Klinik kullanımda birçok yararları kanıtlanmış evreleme sistemine rağmen prognostik riski belirleme başarıları hala belirsizliğini korumakta, yeni prognostik belirteç arayışları hala sürmektedir(146). Ayrıca literatürde bu evreleme sistemlerinin kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Hastanın yaşı ve komorbiditeleri dışında, evreleme sistemleri ışığında tedavi yaklaşımlarının oluşturulması da kritik bir öneme sahiptir(147).

Çalışmamızın tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, tedavi ve diğer prognoza etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmemiş olması kısıtlılıklarıdır. Sekiz yıllık bir izlem süresinin olması ve klinik kullanımlarının hala tartışıldığı evreleme sistemlerinin değerlendirilmesi, literatürde benzer çalışmaların az sayıda olması araştırmamızın gücü yönlerini oluşturmaktadır.

SONUÇ

Araştırmamız ISS ve R-ISS evreleme sistemlerinin 8 yıllık sağkalım üzerinde etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmadır. Ayrıca hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar bulguları da değerlendirilmiştir. ISS sistemi güncel R-ISS'ye göre daha anlamlı sonuçlar sunmuştur. RDW, fosfor ve LDH değerlerinin sağkalım açısından negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır. Evreleme sistemlerinde kullanılmak ve sistemlerin güncellenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. MM tanısı ve risk değerlendirmesinde yeni metodolojilerin kullanılması kritik öneme sahiptir. Ayrıca evreleme sistemlerinin çeşitli etnik gruplar, yaş ve MM'un farklı alt tiplerinde faydalarını gösteren, geniş örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.



KAYNAKÇA

1. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *New England journal of medicine*.1994;330:484-489.
2. Chng W, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*.2014;28:269-277.
3. Ludwig H, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2012;119:3003-3015.
4. Barlogie B, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood*.2004;103:20-32.
5. Rajkumar SV, Kumar S, eds. *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*2016. Elsevier.
6. Ribatti D. The discovery of plasma cells: an historical note. *Immunology letters*.2017;188:64-67.
7. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nature Reviews Immunology*.2015;15:160-171.
8. Aydın A, Özerol İH. Lösemi ve lenfomaların irdelenmesi ve teşhisinde flow sitometrik immün tip tayini.1996.
9. Fairfax KA, Kallies A, Nutt SL, Tarlinton DM, eds. *Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches*2008. Elsevier.
10. Lim HW, Hillsamer P, Kim CH. Regulatory T cells can migrate to follicles upon T cell activation and suppress GC-Th cells and GC-Th cell-driven B cell responses. *The Journal of clinical investigation*.2004;114:1640-1649.
11. D'Souza L, Bhattacharya D. Plasma cells: You are what you eat. *Immunological reviews*.2019;288:161-177.
12. Ise W, Kurosaki T. Plasma cell differentiation during the germinal center reaction. *Immunological reviews*.2019;288:64-74.
13. Tellier J, Nutt SL. Plasma cells: The programming of an antibody-secreting machine. *European journal of immunology*.2019;49:30-37.
14. Giannakoulas N, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. The role of marrow microenvironment in the growth and development of malignant plasma cells in multiple myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*.2021;22:4462.
15. Wijnands C, Noori S, Donk NWvd, VanDuijn MM, Jacobs JF. Advances in minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*.2023:1-17.
16. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clinical Lymphoma and Myeloma*.2009;9:278-288.
17. Kyle RA. Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematology/oncology clinics of North America*.1992;6:347-358.
18. Xu T, Yang W, Chen L, Gao G. What are the implications of cost for myeloma therapy? : Taylor & Francis, 2019:1005-1009.
19. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *International journal of clinical oncology*.2015;20:413-422.
20. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*.2017;17:543-556.
21. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers*.2020;12:407.
22. Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance.
23. Duek A, Trakhtenbrot L, Avigdor A, Nagler A, Leiba M. Multiple myeloma presenting in patients younger than 50 years of age: A single institution experience. *Acta Haematologica*.2021;144:58-65.

24. Coleman EA, Senner JW, Edwards BK. Does multiple myeloma incidence vary by geographic area? *The Journal of the Arkansas Medical Society*.2008;105:89-91.
25. Morgan G, Davies F, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomedicine & pharmacotherapy*.2002;56:223-234.
26. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of a-bomb survivors: 9. mortality, 1950-1985: part 2. cancer mortality based on the recently revised doses (ds86). *Radiation research*.1990;121:120-141.
27. Lewis E. Leukemia, Multiple Myeloma, and Aplastic Anemia in American Radiologists. *Genes, Development and Cancer: The Life and Work of Edward B Lewis*: Springer, 2004:429-436.
28. Matanoski GM, Seltser R, Sartwell PE, Diamond EL, Elliott EA. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. *American journal of epidemiology*.1975;101:199-210.
29. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematology/oncology clinics of North America*.1992;6:225-247.
30. Dispenzieri A, Lacy M, Greip P. Multiple Myeloma in Greer JP. *Wintrobe's Clinical Hematology*.2004;2:2584-2622.
31. Szczepek AJ, Bergsagel P, Axelsson L, Brown CB, Belch AR, Pilarski LM. CD34+ cells in the blood of patients with multiple myeloma express CD19 and IgH mRNA and have patient-specific IgH VDJ gene rearrangements. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.1997;89:1824-1833.
32. Ekuklu Z. Multipl yelom olgularında klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal değerlendirme ve prognoz (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.1998.
33. Andreotti G, et al. Risk of multiple myeloma in a case–spouse study. *Leukemia & lymphoma*.2016;57:1450-1459.
34. Kay NE, et al. Circulating blood B cells in multiple myeloma: analysis and relationship to circulating clonal cells and clinical parameters in a cohort of patients entered on the Eastern Cooperative Oncology Group phase III E9486 clinical trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.1997;90:340-345.
35. Prabhala RH, et al. Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma. *Blood*.2006;107:301-304.
36. Paiva B, et al. Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. *Leukemia*.2011;25:697-706.
37. Egan JB, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2012;120:1060-1066.
38. Keats JJ, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2012;120:1067-1076.
39. Durie BG, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*.2006;20:1467-1473.
40. Eleutherakis-Papaiakovou V, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & lymphoma*.2007;48:337-341.
41. Dimopoulos M, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*.2008;22:1485-1493.
42. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical Infectious Diseases*.2009;49:1211-1225.
43. Fonseca R, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*.2009;23:2210-2221.
44. 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;23:1545-1556.
45. San Miguel JF, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*.2005;18:569-583.

46. Ludwig H, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2008;111:4039-4047.
47. Roccaro AM, et al. MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2009;113:6669-6680.
48. MAYADAĞLI A, BULUT G, Ekici K. Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*.2011;22:49-55.
49. Delforge M. Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma. *Hematology Education*.2010;4:157-162.
50. Raza S, Leng S, Lentzsch S. The critical role of imaging in the management of multiple myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*.2017;12:168-175.
51. Regelink JC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *British journal of haematology*.2013;162:50-61.
52. Lecouvet FE, Berg BCV, Malghem J, Maldague BE, eds. *Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma*2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
53. Baur-Melnyk A, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *American Journal of Roentgenology*.2008;190:1097-1104.
54. Healy C, Murray J, Eustace S, Madewell J, O'gorman P, O'sullivan P. Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques. *Bone marrow research*.2011;2011.
55. Kyle RA, et al., eds. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*2003. Elsevier.
56. Bladé J, Fernandez de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *Journal of clinical oncology*.2011;29:3805-3812.
57. Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *European Journal of Haematology*.1997;58:314-319.
58. Cella D, ed. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue*1997.
59. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer*.2001;91:2214-2221.
60. Group UMFGW. *Guideline: diagnosis and management of multiple myeloma*. *Br J Haematol*.2001;115:522.
61. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*.2005;18:553-568.
62. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M, Dimopoulos M. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *European journal of cancer care*.2017;26:e12761.
63. Wu P, et al. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma. *Leukemia & lymphoma*.2009;50:230-235.
64. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. *Archives of internal medicine*.1990;150:1693-1695.
65. Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Advances in chronic kidney disease*.2012;19:282-286.
66. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. *European Journal of Haematology*.1994;53:207-212.
67. Kyrtsonis M-C, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR, eds. *Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma*2009. Elsevier.
68. Cohen G, Hörl WH, eds. *PROGRESS IN UREMIC TOXIN RESEARCH: Free Immunoglobulin Light Chains as a Risk Factor in Renal and Extrarenal Complications*2009. Wiley Online Library.
69. Dispenzieri A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*.2009;23:215-224.

70. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *British journal of haematology*.2008;141:413-422.
71. AENGÜL A, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: new insight into mechanisms. *Turk J Haematol*.2004;21:59-70.
72. Runnels R, CGP PN, Organ K, MacDonald S. 21 CONTINUING EDUCATION SERIES Dosing chemotherapy agents in hemodialysis—A focus on multiple myeloma.
73. Kitazawa R, et al. Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in multiple myeloma. *Pathology international*.2002;52:63-68.
74. Irish A, Winearls C, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM: An International Journal of Medicine*.1997;90:773-780.
75. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis: clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Annals of internal medicine*.1990;112:455-464.
76. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism*.2018;80:80-90.
77. Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handbook of clinical neurology*.2014;120:1083-1099.
78. Woźniak K, Urbanowska E, Snarski E. Plasmapheresis in haematology. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*.2015;68:173-178.
79. Derneği TH. *Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Sürüm, 2020.
80. Cata JP, Weng H-R, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *The Journal of Pain*.2007;8:296-306.
81. Schütt P, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leukemia & lymphoma*.2006;47:1570-1582.
82. Caers J, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *Journal of hematology & oncology*.2018;11:1-10.
83. Greipp PR, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*.2005;23:3412-3420.
84. Palumbo A, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*.2015;33:2863.
85. Derneği TH. *Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Sürüm, 2020.
86. Fonseca R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *AACR*, 2004.
87. González D, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2007;110:3112-3121.
88. Chretien M-L, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2015;126:2713-2719.
89. Vu T, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma. *Blood cancer journal*.2015;5:e363-e363.
90. Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2000;95:1925-1930.
91. Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t (4; 14) myeloma but not outcome of patients with del (17p). *Journal of clinical oncology*.2010;28:4630-4634.
92. Fonseca R, et al. Myeloma and the t (11; 14)(q13; q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2002;99:3735-3741.
93. Kumar SK, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*.2020;21:1630-1642.

94. 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;30:2946-2955.
95. Qiang Y-W, et al. MAF protein mediates innate resistance to proteasome inhibition therapy in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2016;128:2919-2930.
96. Richardson PG, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2010;116:679-686.
97. Kumar S, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2012;119:2100-2105.
98. Perez-Andres M, et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*.2010;78:S47-S60.
99. Kumar SK, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*.2014;28:1122-1128.
100. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology*.2006;24:431-436.
101. Krönke J, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*.2014;343:301-305.
102. Onodera W, Asahi T, Sawamura N. Data for positive selection test and co-evolutionary analysis on mammalian cereblon. *Data in brief*.2019;26:104499.
103. Gutman D, Morales AA, Boise LH. Acquisition of a multidrug-resistant phenotype with a proteasome inhibitor in multiple myeloma. *Leukemia*.2009;23:2181-2183.
104. Lokhorst HM, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *New England journal of medicine*.2015;373:1207-1219.
105. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*.2015;21:4767-4773.
106. Rajkumar SV. Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*.2012;2012:354-361.
107. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*.2016;91:719-734.
108. Kumar SK, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*.2012;118:1585-1592.
109. Nooka AK, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*.2013;119:4119-4128.
110. Romano A, Conticello C, Di Raimondo F. Bortezomib for the treatment of previously untreated multiple myeloma. *Immunotherapy*.2013;5:327-352.
111. Moreau P, et al. Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005–01 trial. *Leukemia*.2010;24:1233-1235.
112. Kumar S, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*.2007;21:2035-2042.
113. Palumbo A, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology*.2011;29:986-993.
114. Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England journal of medicine*.2014;371:895-905.
115. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*.2020;95:548-567.

116. Kumar SK, et al., eds. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma 2004. Elsevier.
117. Kumar S, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*.2012;26:149-157.
118. Mikhael JR, et al. Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as Salvage Therapy in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Blood*.2009;114:1217.
119. Rajkumar SV, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2011;117:4691-4695.
120. Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2016;128:2599-2606.
121. Durie BG, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*.2017;389:519-527.
122. Attal M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *New England journal of medicine*.2017;376:1311-1320.
123. Goldschmidt H, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*.2018;32:383-390.
124. Sarıoğuz, İ. B. ve Gürkan, E. . Güncel tedaviler ışığında multipl miyelom hastalarında gerçek-yaşam verilerimizin değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, 2019
125. Özsan, S. N., Büyükaşık, Y. ve Göker, H. Hacettepe üniversitesi hastanesinde son yirmi yılda takip edilen multipl miyelom hastalarında sağkalımdaki değişimin değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2020
126. K. SILAY *Et Al.* , "Multiple Myeloma hastalarında görülen periferik nöropatide yaşın rolü," 8. *Akademik Geriatri Kongresi 2015* , Turkey, 2015
127. Kyle, R. A., & Rajkumar, S. V. (2008). Multiple myeloma. *Blood*, *111*(6), 2962–2972.
128. Ludwig H, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*.2010;28:1599-1605.
129. Du C, et al. The age-dependent changes in risk weights of the prognostic factors for multiple myeloma. *Hematology*.2023;28:2258686.
130. Kristinsson, S. Y., Landgren, O., Dickman, P. W., Derolf, Å. R., & Björkholm, M. (2007). Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(15), 1993–1999.
131. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Deutsches Ärzteblatt International*.2016;113:470.
132. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*.2016;36:e418-e423.
133. Gopalakrishnan S, et al. Revised international staging system is predictive and prognostic for early relapse (< 24 months) after autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.2019;25:683-688.
134. Schavgoulidze A, Lauwers-Cances V, Perrot A, Avet-Loiseau H, Corre J. The Discriminatory Ability of the R-ISS Is Equivalent to the ISS in a Large Cohort of Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients. *Blood*.2020;136:46-47.
135. Talarico M, et al. Red cell distribution width and patient outcome in cardiovascular disease: A ‘‘Real-World’’ analysis. *Journal of cardiovascular development and disease*.2021;8:120.
136. Meng S, et al. Prognostic value of elevated red blood cell distribution width in Chinese patients with multiple myeloma. *Annals of Clinical & Laboratory Science*.2017;47:282-290.
137. Zhou D, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma. *Clinica Chimica Acta*.2018;481:34-41.
138. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert opinion on pharmacotherapy*.2016;17:2165-2177.
139. Qian J, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology*.2017;22:472-476.

140. Gu Y, et al. High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma. *Oncotarget*.2017;8:48350.
141. Pfähler V, D'Anastasi M, Dürr HR, Schinner R, Ricke J, Baur-Melnyk A. Tumor load in patients with multiple myeloma: β_2 -microglobulin levels versus low-dose whole-body CT. *European Journal of Haematology*.2020;104:383-389.
142. Hofbauer D, et al. β_2 -microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression. *Immunity*.2021;54:1772-1787. e1779.
143. Burazerović L, Hasanbegović E. Beta 2 microglobulin as prognostic factor in newly diagnosed myeloma patients. *Medical Journal*.2016;22.
144. Dorina P, Oltean G, Smaranda D, Marcela C, Macarie I. Beta-2 Microglobulin as Prognostic Marker in Multiple Myeloma. *Age*.2011;63:38-88.
145. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *Journal of clinical oncology*.1994;12:2398-2404.
146. Galieni P, et al. The detection of circulating plasma cells may improve the Revised International Staging System (R-ISS) risk stratification of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *British journal of haematology*.2021;193:542-550.
147. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood cancer journal*.2022;12:83.