



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA TANI
ANINDA HASTALARDA EKSTRAMEDÜLLER
TUTULUMUN ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali VURAL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Ali UÇAR**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA TANI
ANINDA HASTALARDA EKSTRAMEDÜLLER
TUTULUMUN ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali VURAL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Ali UÇAR**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamızın ilk gününden son gününe kadar olan her basamağında bana kıymetli zamanlarını ayıran değerli bilgi birikimini sunan tecrübe, deneyim ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen kendisi ile çalışmayı fırsat bildiğim sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Ali UÇAR'a,

Asistan hekimliğimin ilk gününde başlayan iş arkadaşlığımızın zorlu eğitim hayatımız içinde zamanla yakın arkadaşlığa dönüştüğü, tez hazırlık aşaması dahil yardıma ihtiyacım olan bütün zor zamanlarımda desteğini yanımda hissettiğim Dr. Doğukan AKÇALIOĞLU'na,

Hayatımın şimdiye kadar olan en zorlu bu yolculuğunda arkadaşlığı, bilgisi, samimiyeti ile bir gün bile yanımdan ayrılmayan kıymetli dostlarım Dr. Mustafa KARADEPE ve Uzm. Dr. Reyhan Sevil SOYSAL'a,

Ailemizin son üyesi, motivasyon kaynağım, yeğenim Ali Eren ÇOMAK'a,

Aileme, hocalarıma, asistan hekim arkadaşlarıma, tüm sağlık çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ali VURAL

Adana 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji	2
2.3. Patogenez	3
2.4. Klinik	6
2.5. Tanı	9
2.6. Prognoz ve Evreleme	12
2.7. Risk Sınıflaması.....	16
2.8. Ekstramedüller Tutulum	18
2.9. Tedavi	20
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Revize Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu multiple miyelom ve smoldering multipl miyelom için tanı kriteri	11
Tablo 2. Multipl miyelom'da durie-salmon evreleme sistemi	14
Tablo 3. Multipl miyelom'da ISS evreleme sistemi.....	15
Tablo 4. Multipl miyelom için revize uluslararası evreleme sistemi	15
Tablo 5. Miyelomda bazı sitogenetik anomalilerle ilişkili klinik seyir	16
Tablo 6. Miyelomun primer moleküler sitogenetik sınıflandırması	17
Tablo 7. Multiple miyelom'da mayo klinik risk sınıflaması.....	18
Tablo 8. Tanıtıcı özelliklerin incelenmesi	33
Tablo 9. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi	34
Tablo 10. Tanıtıcı özellikler ile plazmositom varlığı arasındaki farklılıkların incelenmesi	35
Tablo 11. Laboratuvar bulguları ile plazmositom varlığı arasındaki farklılıkların incelenmesi	35
Tablo 12. Plazmositom varlığına etki eden faktörler	38
Tablo 13. Litik lezyon varlığı ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

- Şekil 1. Hastaların beta-2 mikroglobulin değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar .36
Şekil 2. Hastaların sedimentasyon değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar37
Şekil 3. Hastaların Hemoglobin değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar37
Şekil 4. Hastaların LDH değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar38
Şekil 5. Litik lezyon varlığı ile R.ISS Evre ve ISS Evre bulguları arasındaki farklılıklar39



KISALTMALAR LİSTESİ

AL	: Amiloid Light
BCL-2	: B Cell Lenfoma-2
BJ	: Bence Jones
BUN	: Kan Üre Azotu
CAR-T	: Kimerik Antijen T Hücre Tedavisi
CD	: Cluster of Differentiation
CRP	: C Reaktif Protein
CXCL	: C-X-C Motif Chemokine
CXCR-4	: Alpha -chemokine receptor specific for stromal-derived-factor-1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EMM	: Ekstramedüller Miyelom
FDA	: Food and Drug Administration
FGFR-3	: Fibroblast Growth Faktör Reseptörü-3
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
IG	: İmmüoglobulin
IKZF-1	: Ikaros Family Zinc Finger Protein 1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2R	: İnterlökin-2 Reseptörü
IL-6	: İnterlökin-6
IL-7	: İnterlökin-7
IMWG	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISS	: İnternational Staging System
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz- İmmüoglobulin-G
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
M	: Monoklonal
MGUS	: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati
MIP-1	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1
MM	: Multiple Miyelom
MMSET	: Multiple Myeloma SET Domain İçeren Protein Tip II

MR	: Manyetik Rezonans
MYC	: Myelositümatosiz Viral Onkojen Homologu
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
NSAID	: Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaç
OKİT	: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu
PET BT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
PTH-rp	: Parathormon Serbestleştirici Peptid
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa Ligandı
R-ISS	: Revised International Staging System
SMM	: Smoldering Multipl Miyelom
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TVDD-BT	: Tüm Vücut Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

Multipl Miyelom Tanılı Hastalarda Tanı Anında Hastalarda Ekstramedüller Tutulumun Üzerine Etkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Multipl Miyelom (MM) B hücrelerinden kökenlenen klonal plazma hücrelerinin bir neoplazisi olup nadir görülen bir hastalık olarak bilinmesine rağmen hematolojik kanserler arasında incelendiğinde ikinci sıklıkta görülen bir malignitedir. Yaşlı popülasyonda sıklık daha fazladır. Tanı anında ortanca yaşa bakıldığında 66 ile 70 arası olarak görülmektedir.¹ Ekstramedüller miyelom MM hastalarında plazma hücrelerinin kemik iliği dışında bir yerde olması olarak tanımlanabilir.⁷⁶ Bu retrospektif çalışmada, Multipl miyelom tanısı alan hastaların tanı anında ekstramedüller tutulum üzerine etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç yöntemi: Çalışma Türkiye'den iki merkezin (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Adana Şehir Hastanesi) katılımı ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. 2010-2022 yılları arasında Multipl Miyelom (MM) takibi olunan 18 yaş üzeri toplam 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımları, biyokimya tetkikleri, hastalık tanısında, takibinde ve prognozunda önemi gösterilmiş laboratuvar ölçümleri yapıldı. Tanı anında görüntüleme yöntemleri ile ekstramedüller tutulumun varsa yeri ve sayısı, hastalığa eşlik edebilen litik lezyonların varsa yeri ve sayısına bakıldı. Hastalar prognostik önemi gösterilmiş evreleme sistemlerine tabi tutuldu.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $60,5 \pm 10,3$ yıl iken hastaların %54,9'u erkekti. Hastalarda litik lezyon varlığı % 51,4 plazmositom varlığı %30,6 idi. Litik lezyon varlığı olan hastalarda R-ISS evre III olma sıklığı daha yüksek idi. Litik lezyon oranı plazmositom varlığında daha yüksek bulundu. Plazmositom varlığında hastalarda R-ISS evre III ve ISS evre III olma oranı daha yüksek görüldü. Plazmositom varlığında LDH, beta-2 mikroglobülin eritrosit sedimentasyon hızı değerleri plazmositom olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek ölçüldü.

Sonuç: Multipl Miyelom tanısı alan hastalarda tanı anında ekstramedüller tutulum olması veya litik lezyon görülmesi kötü prognoz göstergesidir. Bu durum en az evreleme kadar uygun tedavi seçiminde de önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda da ekstramedüller tutulumu olan hastalarda beta-2 mikroglobulin yüksekliği, LDH yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı artışı, daha sık litik lezyon gibi kötü prognostik faktörlere daha fazla oranda rastlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, ekstramedüller tutulum, litik lezyon, prognoz

ABSTRACT

Evaluation of Factors Affecting Extramedullary Involvement in Patients with Multiple Myeloma at the Time of Diagnosis

Introduction and Aim: Multiple Myeloma (MM) is a neoplasm of clonal plasma cells based on B cells and, although known as a rare disease, it is the second most common malignancy among hematological cancers when assessed. Its frequency is higher in the elderly population, with a median age at diagnosis between 66 and 70 years old.¹ Extramedullary myeloma can be defined as the presence of plasma cells outside the bone marrow in MM patients.⁷⁶ This retrospective study aims to evaluate the factors affecting extramedullary involvement at the time of diagnosis in patients with Multiple Myeloma.

Materials and Methods: The study was conducted retrospectively with the participation of two centers in Turkey (Çukurova University Faculty of Medicine and Adana City Hospital). A total of 144 patients aged 18 and older who were followed for Multiple Myeloma (MM) between 2010-2022 were included in the study. At the time of diagnosis, patients' complete blood counts, biochemical tests, and laboratory measurements that have been proven important in the diagnosis, follow-up, and prognosis of the disease were performed. Imaging methods were used at the time of diagnosis to examine the location and number of extramedullary involvement, if present, and the location and number of accompanying lytic lesions, if any. Patients were subjected to proven prognostic staging systems.

Results: The mean age of the patients was 60.5 ± 10.3 years, while 54,9% of them were male. The presence of lytic lesions in patients was 51,4%, and the presence of plasmacytoma was 30,6%. The frequency of being R-ISS stage III was higher in patients with lytic lesions. The lytic lesion rate was found to be higher in the presence of plasmacytomas. The rate of being R-ISS stage III and ISS stage III was higher in patients with plasmacytomas. In the presence of plasmacytoma, LDH, beta-2 microglobulin, and erythrocyte sedimentation rate values were measured to be statistically significantly higher than those without plasmacytoma.

Conclusion: The presence of extramedullary involvement or lytic lesions at the time of diagnosis in patients with multiple myeloma is a marker of poor prognosis. This situation is as important as staging, in choosing the appropriate treatment. In our study, poor prognostic factors such as higher beta-2 microglobulin, increased LDH, increased erythrocyte sedimentation rate, and more frequent lytic lesions were found more frequently in patients with extramedullary involvement.

Keywords: Multiple Myeloma, extramedullary involvement, lytic lesion, prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Miyelom (MM) B hücrelerinden kökenlenen klonal plazma hücrelerinin bir neoplazisi olup nadir görülen bir hastalık olarak bilinmesine rağmen hematolojik kanserler arasında incelendiğinde ikinci sıklıkta görülen bir malignitedir. Yaşlı popülasyonda sıklık daha fazladır. Tanı anında ortalama yaşa bakıldığında 66 ile 70 yıl arası olarak görülmektedir.¹

Etiyolojisi belirsizliğini korumasına rağmen ilişkili olabileceği düşünülmüş bazı etiyolojik ajanlar (radyasyon, pestisid gibi çevresel faktörler antijenik uyarım, viral enfeksiyonlar, bazı spesifik yemek alışkanlıkları) yatkınlık nedenleri olarak bilinmektedir.¹² MM birden fazla klinik içeren bir hastalık olup başlıca yorgunluk kemik ağrısı, kolay morarma, parestezi, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi semptom veya durumlara yol açabilir.²⁸ Tanı kemik iliği aspirasyonu ile plazma hücre oranına bakılmasına ve vücutta uç organ hasarı verdiğine dair bulguların gösterilmesine veya biyopsi ile gösterilmiş kemik veya ekstremiteler plazmositomun gösterilmesine dayanır.

MM tedavisinde son yıllarda tedavi sayısında artış ve tedavi aralığında genişleme olmuş, ortalama sağkalım önemli ölçüde artmış ve etkili tedavilerin yaygınlaşmasıyla MM artık uzun vadeli kontrol altına alınabilen bir kronik hastalık durumuna gelmiştir. Ayrıca yeni proteozom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar, monoklonal antikorlar, antikor ilaç konjugatları, kimerik antijen T hücre tedavisi (CAR-T) gibi yeni veya gelişmekte olan birçok tedavi yöntemi bu hastalık için söz konusudur.⁸³ Ekstremiteler miyelom, MM hastalarında plazma hücrelerinin kemik iliği dışında bir yerde olması olarak tanımlanabilir.⁷⁶ Ekstremiteler hastalık prevalansı net olmayıp bazı serilerde yüzde 20'lere kadar görülebilmektedir.⁷³ Çalışmamızda, Multipl Miyelom ile takip edilen hastaların tanı anındaki ekstremiteler tutulumunun üzerine etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi ve prognoza etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Multipl miyelom (MM) B hücrelerinden kökenlenen klonal plazma hücrelerinin bir neoplazisi olup nadir görülen bir hastalık olarak bilinmesine rağmen hematolojik kanserler arasında incelendiğinde ikinci sıklıkta görülen bir malignitedir. Yaşlı popülasyonda sıklık daha fazladır. Tanı anında ortanca yaşa bakıldığında 66 ile 70 yıl arası olarak görülmektedir.¹ Non-hodgkin lenfomalardan sonra hematolojik kanserlerde ikinci sırayı alan MM tüm kanserler içinde değerlendirildiğinde ise yüzde birlik bir yere sahiptir.² İlk vaka 1844 yılında Samuel Solly tarafından dökümante edilmiştir.⁶⁸ Her yüz bin nüfusta insidansı 0,4 ile 5 arasında değişmektedir. 40 yaş ve altı nüfus için bakıldığında bu hastalık nadir olarak görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah ırklar ile beyaz ırklar karşılaştırıldığında siyah ırklarda iki kat kadar miyelom hastalarında fazlalık görülmektedir.³

1972 -1999 yılları arasında yaklaşık on bin hasta üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmanın sonucuna göre hastalık erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmüş ve Afro Amerikalılarda diğer gruplara göre (Kore, Çin, Japon, Filipinler) daha fazla görülmüştür.⁴

2.2. Etiyoloji

MM ile ilişkilendirilebilecek etiyolojik nedenlerin bazılarını bakıldığında ilerleyen yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, aile öyküsü, MGUS (Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati) gibi durumlarda sıklığı arttığı bilinen bu hastalığın kilo artışı ile birlikte görülme sıklığında artış olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁶

MM ile sigara kullanımı üzerine yapılan çalışmalarda aralarında net bir ilişki ortaya konulamamıştır.⁵ MM ile bazı otoimmün inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlar arasında bağlantı saptanmıştır. Olasılıkla bu durumların yarattığı çeşitli immün ilişkili koşullar bağışıklığın tekrarlayan uyarımı bu etiyolojik ajanların suçlanmasına neden olarak gösterilebilir.⁶ 1948 -1961 yılları arasında yaşı 35 ve 74 arasında değişen 425 radyologun ölüm nedenleri incelenmiş ve MM'den ölümün beklenen ölümden çok fazla gerçekleşmesi üzerine radyasyon ve MM arasında bağlantı olasılığı düşünülmüştür.⁷

Radyoaktif bir birleşik olan toryum dioksit maruziyetine kalan bireylerde MM görülmesi dikkat çekici derece yüksek görülmüştür.⁸ İsveç Aile Kanser Veri Tabanı 2002 yılı güncellemesinde birçok kanserin ailesel bağlantısı ile ilişkisinin araştırıldığı geniş çaplı bir analizde MM hastalığının tıpkı birçok kanser türünde olduğu gibi aile öyküsü ile arasında bağ tespit edilmiştir.⁹ Yaşla görülme sıklığı arttığı bilinen Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati (MGUS) elektroforez ve immünfiksasyon testi ile tanınabilen takibinde de MM'ye dönüşümü görülebilen bir monoklonal gamopatidir.¹⁰ MM ile yapılan çalışmalarda çevresel maruziyetlerin (radyasyon petrokimya ürünlerinin yaptığı mesleki maruziyet gibi) yarattığı DNA ve kromozom gibi nükleer bölgelerdeki hasarların da neoplaziye dönüşümün moleküler nedeninin etkeni olabileceği düşünülmektedir.¹¹ Sonuç olarak etiyojisi belirsizliğini korumasına rağmen ilişkili olabileceği düşünülmüş bazı etiyojistik ajanlar (radyasyon, pestisid gibi çevresel faktörler, antijenik uyarım, viral enfeksiyonlar, bazı spesifik yemek alışkanlıkları) yatkınlık nedenleri olarak bilinmektedir.¹²

2.3. Patogenez

Plazma hücreleri vücutta üretilen tüm antikorların sorumlusu olup lenfoid organlardaki hücrelerin yüzde birinden daha azını oluşturur. Naif B hücreleri sekonder lenfoid organlarda antijenlerle karşılaşarak plazma hücrelerine dönüşüp çoğalırlar.¹³ B hücre gelişimi ise kemik iliğindeki kök hücrelerden başlayan ve fonksiyonel periferik ürünlerin oluşumuna kadar yüksek kontrol altında gelişen bir süreçtir.¹⁴ Kemik iliğindeki B hücre matürasyonuna bakıldığında adım adım ilerleyen kontrol noktaları ile düzenlenen bir süreç vardır. Pluripotent hücreden sırasıyla pro-B, pre-B, büyük pre-B, küçük pre-B matürasyonu ile ilerleyen süreçte C-X-C Motif Chemokine-10-12-13 (CXCL-10-12-13) ve interlökin-7 (IL-7) görev almaktadır. Pro-B ile pre-B dönüşümde IL-7 önemli rol oynamaktadır. Bu süreçlerden geçen B hücreleri yaşam boyu devam eden bir üretim içindedir.¹⁵ Pro-B hücreleri immüoglobulin ağır zincir eklenmesi ile pre-B hücrelerine sonrasında ise Ig-M pozitifliği ile nativ-B hücrelerine dönüşmüş olur.²⁴

MM yukarıda basamakları anlatılan B hücre matürasyonu sonucunda oluşan plazma hücrelerinin neoplazisi olup bu nedenle bu basamağın en uç hastalığını oluşturur. Farklılaşmasını tamamlamış immüoglobulin üretme yeteneği olan uzun ömürlü plazma hücrelerinin ilk onkojenik değişim basamağının immüoglobulin ağır

zincir (IgH) değişken bölgesinin dizilimine dayalı olarak muhtemelen izotip sınıfı değiştirme ile somatik hipermutasyon süreci sırasında germinal merkezde meydana geldiği düşünölmektedir. MGUS ve Smoldering Multipl Myelom'da (SMM) da bu başlangıç mutasyonları görölmüştür. MM oluşumu premalign diskrazilerden miyeloma kadar olan süreçte genetik (IgH translokasyon, hiperdiploidi) epigenetik (hipometilasyon) ve biyolojik (kanser klonu oluşumu, mikroçevre) olaylar sonucunda gerçekleşir. MM karyotipik patogenezinin bakılırsa hiperdiploid grupta bir,üç,beş gibi tek kromozomlarla seyreden trizomiler görölürken hiperdiploid olmayan grup IgH lokusunun kolu olan 14q32'nin v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarkoma onkojen homolog (MAF), fibroblast growth faktör reseptör -3 (FGFR3) ve siklin D1-D3 ile translokasyonundan oluşur.¹⁶ MM hastalığında arttığı bilinen proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve Tümör Nekroz Faktör alfanın (TNF-alfa) aynı zamanda vasküler permeabiliteyi artırıp CD-138 çekimi oluşturarak miyelom hücrelerinin mobilize olmasına neden olduğu gösterilmiştir.¹⁷ TNF-alfa, IL-6, IL1-alfa,çözülebilir IL-2R gibi sitokinlerin yapılan çalışmalarda sadece MM'de değil SMM ve MGUS gibi diğer monoklonal gamopatilerde artış gösterdiği de tespit edilmiştir.¹⁸ MM ile sitokin ağı arasındaki ilişkiye bakıldığında birçok sitokin patogenezinde görevli olmakla beraber major olarak IL-6 ön plana çıkmaktadır. IL-6 hem otokrin hem parakrin yollar ile miyelom büyüme faktörü gibi etki gösterir.¹⁹ Bir transmembran glikoproteini olan CD-38 aynı zamanda bir yüzey enzimi olup lenfoid olan ve lenfoid olmayan organlarda bulunmasına rağmen MM hastalığında yüksek oranda eksprese edilir. Öyle ki bu güçlü bağlantı üzerinden keşfedilen ilaçlar tedavide kullanılır.²⁰ CD-138 de yine plazma hücre neoplazisinde görölebilen bir yüzey antijeni olup MM'un tanısai aşamasında bu özellik kullanılabilir.²¹

MGUS batı ölkelerinde yaygın görölen bir premalign bozukluk olup MM ile aralarındaki bağlantının araştırıldığı bir çalışmada bazı sonuçlar dikkat çekmektedir. MGUS herhangi bir klinik bulgu vermeyen monoklonal M protein varlığı ile takip edilen bir durumdur. MGUS'lu hastalarda zaman içinde MM'ye dönüşüm görölmekle beraber çoğu MGUS asemptomatik bir şekilde devam edip hiçbir zaman MM'ye dönüşmez. Ayrıca her MM hastasında önceden MGUS olup olmadığı da bilinmemektedir. MGUS'un yüzde bir oranında MM'ye dönüşme riski olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. MGUS'tan MM gelişen hastaların M

proteinlerinin yıllık takibinde ise bir kısmında M proteininin sabit kaldığı bir kısmında ise M proteinin yıllar içinde yükseldiği görülmüştür. Bu durum takipteki MGUS hastalarının takipte sabit olan M proteinlerinin olmasının malignite ekartasyonunda kullanılmaması gerektiği anlamını bize verir.²² MGUS ve MM patogenezinin eşlik eden genetik değişikliklerin benzer olduğu söylenebilir. Monoklonal gamopati ile başlayan MGUS kemik iliğinde intramedüller tümör hücre sayısının \geq %10 ve MM ilişkili kliniğin de oluşması (anemi, litik kemik lezyon, renal hasar gibi) ile miyeloma dönüşmüş olur. Bazı hasta gruplarında ve intramedüller tümör hücre sayısı \geq %10 olduğu halde hiçbir semptom yoktur. Bu olgular SMM olguları olarak kabul edilir. Hastaların bir bölümünde var olan ekstramedüller tutulum ise plevra sıvısı veya deri gibi kemik iliği dışında bir yeri tutabilir. Ekstamedüller miyelom agresif seyirli bir hastalık olarak kabul edilebilir. İlik dışı miyelom kan hücrelerinde bulunduğu takdirde birincil veya ikincil formları olabilen plazma hücreli lösemi kabul edilir.²³

Premalign monoklonal gamopatiler ile MM arasındaki farkların araştırıldığı bir çalışmada MM hastalarında premalign gamopatilere göre 1p, 16q, 22q kayıpları ve buna eşlik eden 1q, 3p, 6p, 9p, 11q, 19p, 19q, 21q kazanımları olduğu gösterilmiştir. 16q ve 22 q kazancı ile 11q ve 21q kaybını daha çok MM ile ilişkilendiren bu çalışmada, öte yandan MGUS klonlarının alt grubunda da bu kazanç veya kayıpların olduğu gözlemlenmiştir.²⁵ IgH gen translokasyonları miyelomdaki diğer genetik nedenlerle karşılaştırılacak olursa en önemli neden kabul edilebilir. Yapılan FISH analizleri sonucunda 14q32'nin miyelom klonunun çoğunda gösterilmesi bu durumun miyelom patogenezinde başlatıcı bir yerde olduğunu bizlere gösterebilir. Daha sonrasında sırasıyla azalan sıklıklarla t(11;14), t(4;14), t(16;14) ve t(6;14) görülmüştür. Özellikle t(4;14)'ün eşlik ettiği fibroblast growth faktör reseptörü-3 (FGFR-3) gen delesyonu miyelomda dikkat çekmekte olup çoğu vakada saptanması bunun miyelomdaki erken gerçekleşen olaylardan biri olabileceğini düşündürmüştür. Yukarıda patogeneze bahsedilen siklin-D1 ve C-MAF'ın t(6;14) (p21;q32) ve t(14;16) (q32; q23) ile serbestleşip patogeneze katıldığı vakalar yine bu çalışmada gösterilmiştir. Miyelom patogenezinde translokasyonlar ile Myelositümatosiz Viral Onkojen Homologu'nun (MYC) normal aktivitesinden çıkarak miyelom patogenezinde rol aldığı görülmüştür.²⁴ MM'un kompleks olarak tanımlanabilecek karyotip analizi primer ve sekonder translokasyonlar olarak ele alınacak olursa; primer translokasyonda B hücrelerine özgü

DNA modifikasyon hatalarının bir veya daha fazla onkojen ve transkripsiyon faktörünün eşlik ettiği (diğer B hücre malignitelerinden farklı olarak bu translokasyonlar aynı anda çeşitli onkojenler üzerinde maligniteye dönüşüm yönünde etki edebilecek bir uyarı oluştururlar) siklin-D1, siklin-D3, FGFR3, MMSET ve transkripsiyon faktörü olan C-MAF söz konusu iken sekonder translokasyonlar B hücrelerini kapsamayan malignite dönüşümüne katkıda bulunan onkojenik aktiviteleri içerir. C-MYC buna örnek olarak gösterilebilir. C-MYC hastalığın çoğalmasında ve yayılmasında önem teşkil eder.²³ Aberran plazma hücre klonlarının genişlemesi, mutasyonların giderek birikmesi patolojinin ilerlemesine sessiz/yavaş miyelom ve semptomatik miyelom evrelerine taşınmasına yol açar. Başlangıçta 3-6 mutasyon varken, terminal aşamada 50-60 mutasyon bulunduğu bildirilmektedir.³⁵ Vκ-MYC fareleri ile insan MM'si arasında yüksek uyum olduğu üzerinden ilerleyen bir çalışmanın sonucunda MYC'nin MM'deki etkisi ve aynı zamanda MGUS'tan MM'ye dönüşümünde MYC etkisi gösterilmiştir.²⁶ MM'li hastaların patogeneğinde görev alan RAS (özellikle siklin-D1 ile bağlantılı miyelomlarda) MGUS ile takip edilen hastalarda anlamlı olarak daha az saptanmıştır. İlginç olarak yapılan çalışmada ekstramedüller plazma hücreli tümörlerde saptanamayan RAS'ın intramedüller tümörden ekstramedüller tümöre geçişte rolü olduğu fikrinin ortaya atılmasına sebep olmuştur.²⁷

2.4. Klinik

MM birden fazla klinik içeren bir hastalık olup başlıca yorgunluk kemik ağrısı, kolay morarma, parestezi, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi semptomlar veya durumlara yol açabilir.²⁸ MGUS'a eşlik eden hiperkalsemi, renal hasar, anemi ve kemik lezyonunda (CRAB) hastalık MM kabul edilir ve CRAB ilişkili bir klinikle karşılaşabiliriz.^{28,29}

- Anemi: MM ile takipli hastaların yüzde 80 kadar olan bir bölümünde anemi görülmüştür. Bunun ile alakalı yapılan bir çalışmada hastalıkla demir eksikliği, demir turnover hızı, eritropoetin düzeyi, kemik iliği infiltrasyonu, eritrosit ömrü, dilüsyonel anemi, proteinüri ile ilişki, hemoliz, kan kaybı gibi birçok konu üstünde durulmuştur.³⁰ MM ile takipli hastalarda anemi genellikle normokrom normositer olarak ölçülür.⁴³

- Renal tutulum: Renal hasarlanma miyelomun bir bulgusu olabilir.⁵⁰ Renal hasarlanma MM'de sık bir ölüm nedenidir. Ve yine birçok vakada Ig hafif zincirine

bağlı defektler renal kayıplarda görülmüştür. Üriner yolla atılan Bence-Jones (BJ) proteini çeşitli renal kayıp nedenleri arasında önemli bir yer alır. BJ proteini MM'de normalin üstünde var olan hafif zincirlerin glomerülden geçmesi ve tübüler reabsorbsiyon kapasitesinin aşılması sonucunda idrara geçerler.³¹ MM ile takipli hastalarda BJ proteinürisi ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında doğru orantı görülür. Yine ciddi şekilde bozulmuş renal morfolojinin altında (tübülopati olup glomerüler hasar olmayan bir renal morfoloji bozukluğu) BJ proteinürisi ile ilişki mevcuttur.³² BJ nefropatisi ile kronik böbrek yetmezliği arasındaki bağı araştıran postmortem miyelom böbreği olan vakalar üstünde yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliğine gidişteki ana nedenin intersitisyel bölgedeki şiddetli fibroz olduğu düşünülmüştür.³³ Neredeyse dört hastadan birinde görülen miyelomda kritik bir prognostik faktör olan böbrek yetmezliği sıklıkla tümör yüküne dayalı olarak gerçekleşiyormuş gibi görülür. Bu renal hasar hiperkalsemi, anemi, LDH yüksekliği ile koreledir. Normal renal fonksiyona dönüşümde ise hiperkalsemi ve proteinürinin azalmasının önemi vardır. MM'de uzun sağkalım için renal hasarın düzeltilmesinde bu iki prognostik faktör önem taşımaktadır.⁴⁹

- Kemik ağrısı: Kemik yapıda yıkım miyelomda sık görülen bir özelliktir. Bu durumun patogenetik mekanizmasına bakıldığında kemik yıkımında miyelom ve onun mikroçevresi tarafından salınan osteoklast aktive edici faktörlerin osteoklastları harekete geçirmesi sorumludur. Osteoklast aktive edici faktörler arasında önde gelenlerin Makrofaj İnflamatuvar (MIP-1 alfa) ve Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa Ligandı (RANKL) olmasına rağmen IL-6, IL-1, TNF-alfa, Parathormon Serbestleştirici Peptid (PTH-rp) de patogeneizde rol alan diğer osteoklast aktive edici faktörler arasında sayılabilir.³⁴ Osteoklast aktivitesi ve osteblast inaktivitesi ile litik lezyonlar olarak prezente olan kemik hastalığında altta yatan tedavi her ne kadar hastalığın tedavisi olsa da bu kliniğin düzeltilmesinde vertebroplasti, radyasyon tedavisi veya bifosfanat medikal tedavisi gibi tedaviler de mevcuttur.³⁵

- Hiperkalsemi: MM kemik yıkımında görev alan osteoklastların osteoliz yapması sonucu ortaya çıkan metabolik ürün olan kalsiyum MM hastalığında bu sebeple yüksektir. Kalsiyum yüksekliği yaşamı tehdit eden ölümle sonuçlanabilecek bir kliniği içerebilir. Bu nedenle kemik rezorbsiyon inhibisyonu yapacak tedavi stratejileri üzerinde durulmalıdır.³⁶

- Nöropati: MM bazı nörolojik komplikasyonlarla seyredabilen bir hastalıktır. Bunlara örnek olarak radikülopati, spinal kord basısı, kafatası tabanı gibi kompresyon ilişkili; çene uyuşma sendromu gibi infiltratif; hiperkalsemi, üremi, hiperviskozite ilişkili metabolik; otoimmünite ile sitokin ilişkili periferik nöropati sayılabilir.³⁷

- Enfeksiyona yatkınlık: MM tanılı hastalarda hem bakteriyel hem viral enfeksiyon riski normal popülasyona göre fazladır. Yine miyelom hastalarında normal popülasyona göre spesifik hastalık oluşma riski (pnömoni gibi) de fazladır. Enfeksiyon hastalıklarına miyelom hastalarında daha fazla rastlanmasının nedenleri arasında B hücre bozuklukları (hipogamaglobulinemi), T hücre bozuklukları, Naturel Killer hücre bozuklukları sayılabilir. Ayrıca hastalık ilişkili immün bozukluğun yanı sıra hastalara uygulanan yoğun tedavi stratejilerinin de immün yetmezliği arttırdığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bu hasta grubunda ayrıca aşılarla karşı düşük bağışıklık yanıtının oluştuğuna da dikkat edilmelidir.³⁸

- Tromboemboli riski: Venöz tromboemboli MM hastalarında yaygın görülen bir komplikasyon olup bu hastalıkta trombozun fazla görülmesinin bazı nedenleri vardır. Tedavi kullanılan immünomodülatör ajanlar, hastalık ve ona eşlik eden komorbid durumlara bağlı sık hastaneye yatış öyküsü, hastalıkta görülen anormal trombin üretimi, sitokin fazlalığı, antitrombin, protein-C ve protein-S'ye karşı üretilmiş antikorların gösterilmesi bu durumun bazı nedenleri arasında gösterilebilirler. MM hastalarının tromboemboli risk sınıfına göre belirleme yapıp antiagregan veya antikoagulan tedavi stratejisi öneren kılavuzlar mevcuttur.³⁹ MM'de tromboemboli profilaksisinde düşük risk grubunda antiagregan, yüksek risk grubunda da antikoagulan tedavi önerilmektedir.⁵²

- Kanamaya eğilim: MM hastaları tromboemboli riski taşımasına rağmen bu hasta grubunda bir taraftan da kanamaya eğilim mevcuttur. Kanamaya eğilim bu hasta grubunda, sıklıkla ileri dönemde bir terminal komplikasyon bulgusu olarak görülür. Bu hasta grubunda, kanamaya eğilim ile alakalı olabilecek bazı nedenler arasında hastalarda yaygın görülen enfeksiyon, hastalık sırasında gelişen renal hasarlanma, karaciğer disfonksiyonu hastalarda kullanılan NSAID ve anti-trombotik ilaçlar kazanılmış koagülasyon faktör defektleri, kazanılmış trombosit disfonksiyonu, kazanılmış von-willebrand sendromu sayılabilir. Özellikle Amiloid Light (AL) tipi amiloidoz birikimi olan bazı MM hastalarında kanamanın yönetimi zor olup

uygulanabilecek hemostatik tedaviden beklenti de bu hastalarda öngörülemez.⁵²

- Hiperviskozite sendromu: Hiperviskozite sendromu yeni tanı almış MM hastalarında yüksek tümör yükünden kaynaklanan ve nadir görülen bir sendromdur. Yaşlı hastalarda daha yüksek ölüm riski ile ilişkili kabul edilebilir yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. Hiperviskozite sendromu çoğunlukla plazma hücrelerinin bozukluğuna ikincil olarak artan hücrel materyal, protein gibi artışın kanda oluşturduğu viskoziteye bağlı olarak bir klinik oluşturur. Yaygın klinik prezentasyonunu mukozal kanama, nörolojik (uyuşukluk gibi) ve görsel anormallikler (venül tromboz gibi) oluşturur. Tanı asemptomatik bireyler yüksek protein konsantrasyonuna sahip olurlarsa oftalmoskop ile konulabilir. Hayati komplikasyonlara da neden olabile potansiyeli olan hiperviskozite sendromunun tedavisinde plazma değişimi uygulanabilir.⁴⁰ 1954-1975 yılları arasında MM ile takipli 62 hastanın takibi ve otopsi sonuçları üzerinden yapılan bir çalışmanın sonucunda klinik, laboratuvar ve patolojik göstergelerin yukarıda bahsedilen bilgileri destekler nitelikte olup, hastaların 2/3 'ünde kemik ağrıları semptomu olup hastaların yarısından fazlasında anemi, hiperkalsemi, hiperürisemi tespit edilmiştir. Yine hastaların bir grubunda azotemi ve trombositopeniye rastlanmıştır. Neredeyse tamamında serum veya idrarda monoklonal protein tespit edilmiştir. Az bir kısmının iskelet sisteminde hiçbir değişiklik görülmemesine rağmen kemik iliklerinde plazma hücrelerinin infiltrasyonu yaygın bir şekilde görülmüştür. Hastaların enfeksiyona duyarlı olduğu ve ölüm nedenlerinin ön planda enfeksiyon ve böbrek yetmezliği ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hiperkalsemi ve azoteminin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Kardiyovasküler hastalık: MM tanıda ortanca yaşı 65 üstü olan bir hastalık olup bu hastaların tanısında kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla eşlik eder. Kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, ritm bozukluğu gibi kardiyovasküler olaylar kardiyak amiloid birikiminden köken alır. Amiloid birikimi gibi kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite de bu maligniteyi kardiyovasküler yan etki ile yüksek ilişkili bir duruma getirir. Takip, prognoz ve yönetimin kardiyologlar ile hematolog-onkologların işbirliği içinde yapmaları bu durum için önem teşkil etmektedir.⁸¹

2.5. Tanı

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) 2003 yılında koyduğu tanı

kriterlerini 2014 yılında revize etmiştir. Böylece SMM'ye zamanında tedavi şansı doğmuştur. 2014 yılı revize tanı koşulları incelediğinde klonal kemik iliği plazma hücrelerinin yüzde 60'ın üstünde olması, serum serbest hafif zincir oranının (neoplazi taşıyan/neoplazi taşımayan) 100'ün üstünde olması, CRAB özelliklerine ek olarak (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları) MR çalışmasında birin üzerinde fokal lezyon ile üç belirteç üzerinden tanı oluşturulmuştur.⁴¹ Böylece IMWG MM'nin tanısına CRAB bulgularına ek olarak doğrulanmış biyobelirteçler eklenmiştir. Tablo 1'de MGUS ve MM ayırıcı özellikleri mevcuttur. MM sitogenetik heterojenite gösteren önceden çoğu zaman MGUS'tan köken aldığı kabul edilen bir hastalıktır. MGUS ise kabaca elli yaş üstü nüfusun yüzde 3 kadarını oluşturur. MM'lerin yüzde 80lik kısmını non-IgM MGUS grubu oluştururken yüzde 20'lik kısmını ise hafif zincir MGUS grubu oluşturur.²⁹ MGUS tanılı hastaların MM belirtilerinin dışlanması önemlidir. Çünkü bu hasta grubunun belli kısmı ilerleyen zaman içinde MM'ye dönüşebilirler. Özellikle yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, anemi, tekrarlayan enfeksiyon, kalsiyum yüksekliği saptanan yaşlı hasta popülasyonlarında MM hastalığına transformasyon akılda tutulmalıdır.⁴²

Tablo 1. Revize Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu multiple miyelom ve smoldering multipl miyelom için tanı kriterleri

Multipl miyelom tanımı
*Klonal kemik iliği plazma hücrelerinin ≥ 10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstremiteler plazmositom ¹ ve aşağıdaki miyelom tanımlayıcı olaylardan herhangi biri veya daha fazlası
*Alta yatan plazma hücre proliferasyon bozukluğuna atfedilebilen uç organ hasarına dair kanıtlar, özellikle - Hiperkalsemi: Serum kalsiyumun >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) normal üst sınırdan daha yüksek veya >2.75 mmol/L (>11 mg/dL) olması - Böbrek yetmezliği: Kreatin klirensinin <40 mL/dk ² veya serum kreatininin >177 μ mol/L (>2 mg/dL) olması - Anemi: Hemogloblin değeri >20 g/L normal limitten daha düşük, veya hemogloblin değeri <100 g/L olması - Kemik lezyonu: Bir veya daha fazla osteoklastik lezyon iskelet radyografisinde, CT veya PET-CT ³
*Aşağıdaki malignite biyobelirteçlerinden herhangi biri veya daha fazlası: - Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi ≥ 60 ¹ - Dahil olmuş-dahil olmamış serum serbest hafif zincir oranı ≥ 100 ⁴ - MR çalışması ile gösterilmiş >1 fokal lezyon ⁵
Smoldering Multiple Miyelom tanımı
*Her iki kriter de karşılanmalıdır - Serum monoklonal protein (IgG veya IgA) ≥ 30 g/L veya üriner monoklonal protein ≥ 500 mg her 24 saatte ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri %10 ile %59 Miyelom tanımlayıcı olayların veya amiloidozisin yokluğu
MGUS tanımı
*Her üç kriteri de karşılamalıdır - Serum monoklonal protein <30 g/L - Kemik iliği plazma hücreleri <10 - Miyelom tanımlayıcı olayların veya amiloidozisin yokluğu (veya Waldenström makroglobulinemisi IgM-MGUS durumunda)

PET-CT: ¹⁸F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi ile bilgisayarlı tomografi

¹Klonite kappa/lambda-hafif zincir kısıtlamasının akım sitometri immünohistokimya veya immünoflorasan üzerinde gösterilmesi üzerine kurulmalı. Kemik iliği plazma hücresi yüzdesi çekirdek biyopsi spesmeninden tercihen tahmin edilmeli; eşitsizlik durumunda aspirasyonla çekirdek biyopsi arasında, daha yüksek olan değer kullanılmalı

² Ölçülmüş veya doğrulanmış denklemlerle tahmin edilebilen

³ Eğer kemik iliğinde %10'dan az klonal plazma hücresi olursa minimal kemik iliği tutulumunu olan soliter plazmositomdan ayırt etmek için birden fazla kemik lezyonu gereklidir

⁴ Bu değerler serum FreeLite testine dayanmaktadır (The Binding Site Group, Birmingham, Birleşik Krallık). Serbest hafif zincire dahil olan ≥ 100 mg/L olmalı

⁵ Her fokal lezyon 5 mm veya daha yüksek büyüklükte olmalı

Plazma hücre bozukluklarının çok büyük bir kısmı anormal serbest hafif zincir konsantrasyonlarına rağmen ölçülebilir oranda monoklonal intakt immüno globulinler sekrete ederler.⁴⁵ Serum protein elektroforezi ve immünfiksasyon yöntemi miyelom ilişkili bu monoklonal proteinlerin tanısı tipi ve niceliği hakkında bize kapsamlı bilgi veren rutin kullanıma geçmiş iki yöntemdir.⁴⁴ Miyelomlu 1027 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre takip edilen bu hastaların yüzde 93'ünde protein elektroforez veya immünfiksasyonla gösterilmiş monoklonal protein görülmüştür. Bu hastaların serum ve idrarlarındaki bu monoklonal protein elektroforezinde selüloz asetat veya agar jel üzerinde keskin bir pik yapmış şekilde hastaların büyük bir çoğunluğunda gösterilmiştir.

Hem serum hem idrar proteinleri için en geniş göç gama bölgesinde olmuştur. İmmünfiksasyon veya protein elektroforezi ile M proteinin tespit edilemediği az bir hasta grubunu içeren non-sekretuar miyelom hasta grubu da bu miyelom hastalarının içinde görülmüştür. Bu hasta grubundaki serum monoklonal protein tiplerine bakıldığında immüoglobulinler bazında en sık IgG sonrasında IgA ve bunları azalan sıklıkla IgM ile IgD takip eder. İmmüoglobulin içermeyen serbest kappa ve serbest lambda da MM hastalarında tespit edilen monoklonal tiplerdendir. Ig-kappa tipi miyelom ise en sık görülen tiptir. Tanıda kullanılan radyolojik çalışmalar sonucunda MM hasta grubunda en fazla litik lezyonlar tespit edilmekle beraber patolojik fraktür, kompresyon fraktörü ve osteoporoz da bu hasta grubunda sıkça karşılaşılan radyolojik bulgular arasında sayılabilir. Yine MM tanılı hastalarda görülen normokrom normositer anemi (hemoglobinin 12 g/dl'nin altında olması), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, kreatin yüksekliği, hiperkalsemi, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, beta-2 mikroglobulin yüksekliği gibi bazı laboratuvar değeri bozuklukları tanı için bizlere yönlendirici olabilir.⁴³ Akım sitometri ölçüm tekniği de birçok hematolojik malignitelerde olduğu gibi miyelom hasta grubunda da kullanılan yol gösterici tetkiklerden birine örnek olarak verilebilir. CD 38 ve CD 138'in birlikteliği plazma hücre tanımlaması için son derece özgün ve hassastır. CD 56'nın anormal ekspresyonu çoğu MM hasta grubunda tanısal yaklaşımda kullanılabilir.⁴⁶

2.6. Prognoz ve Evreleme

MM ilerleyici ölümcül seyri zor tahmin edilen ve sağkalımı değişken olan bir hastalık olduğu için en iyi tedavi stratejisinin seçimi için önemli olan prognostik faktörler, aynı zamanda yeni tedavi yöntemlerinin test edilebilmesinde de yardımcı olurlar.⁵⁶ MM evreleme prosedürleri hastalar için en uygun olan saptamanın sağlanmasında halen yetersiz olmakla beraber klinikteki kolay uygulanabilirlik sebebiyle Durie & Salmon Evreleme Sistemi ve beta-2 mikroglobulin sık tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda prognostik faktörler incelendiğinde ise IL-6 ön plana çıkmaktadır. IL-6 tarafından sentezi indüklenen CRP de hastalığın ciddiyetini gösteren parametrelerden biri haline gelmiştir. Hızlı, basit, ucuz ve güvenilir olan bu ölçüm aynen beta-2 mikroglobulin gibi prognozda kullanılabilirler.⁵³ Durie&Salmon Evreleme Sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.⁵⁹ 1970'lerin ortalarında geliştirilen

Durie&Salmon Evreleme Sistemi yaygınca kullanılan etkili bir sınıflama sistemi olarak kanıtlanmışsa da bu sistem karmaşık ve MM kanser biyolojisi hakkında bilgi gerektiren bir sistemdir. Bazı kriterleri zor ve rutin temeller üzerinden değerlendirmek güvenilir değildir. Örneğin bu sistemde evrelemede kemik iliği biyopsisi, serum elektroforezi ve kemik sağkalımı gibi bilgileri bilmek gerekir. Fazla laboratuvar bulgusu içermesi diğer bir zorluğudur. Bu durum MM'de serum albumin ve beta-2 mikroglobulin gibi güçlü prognostik belirteçleri olduğu bilinen değerlere odaklanan yeni bir çalışmaya zemin olmuştur.⁶² MM için basit ve güvenilir bir evreleme için yapılan araştırmaların sonucunda yaş, platelet sayısı, kreatin düzeyi, beta-2 mikroglobulin seviyesi ve serum albumin seviyesinin yaşam süresini belirlemede güçlü göstergeler olduğu görüldü. Serum albumin ve beta-2 mikroglobulin seviyelerine göre evreleme yapan Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) hastalar üzerindeki etkinliği de gösterilerek bir ölçüde doğrulanmıştır.⁵⁴ İki yüz altı hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucuna göre yaş, kemik iliği, plazma hücre oranı, hemogloblin seviyesi, trombosit miktarı, düzeltilmiş kalsiyum, albumin, kreatin, beta -2 mikroglobulin, CRP düzeyleri ve iskelet ile ilişkili hastalık gibi prognostik faktörler tespit edilmiş bunlar içinde yaş, serum albumin seviyesi, beta-2 mikroglobulin miktarı ve CRP bağımsız prognostik faktörler olarak gösterilmiştir.⁵⁵ ISS Tablo 3'te gösterilmiştir. Geniş çaplı bir hasta grubuyla 17 farklı merkezde yapılan bir çalışmanın sonucunda ISS'deki parametreler üzerinden hastaların ortalama sağkalımı hesaplanmıştır. Serum beta-2 mikroglobulinin 3,5 mg/L'nin altında olduğu ve albumin seviyesinin 3,5 mg/L'nin üstünde olduğu kriterleri sağlayan grupta (yani ISS'ye göre evre I'i oluşturan grupta) ortalama sağ kalım 62 ay olarak hesaplandı. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi 3,5 mg/L'nin altında ancak serum albumin düzeyi 3,5 mg/dl'nin altında olan veya serum albumin düzeyine bakılmaksızın serum beta-2 mikroglobulin düzeyi 3,5- 5,5 mg/dl arasında olan hasta grubundan oluşan (yani ISS'ye göre evre II'yi oluşturan hastalarda) ortalama sağkalım 44 ay görüldü. Sadece serum beta-2 albumin düzeyinin 5,5 mg/dl'nin üstünde olmasını baz alan ISS'ye göre evre III'ü oluşturan gruptaki hastaların ortalama sağkalım süresi ise 29 ay olarak hesaplanmıştır. Böylece ISS'nin geniş gruplarda prognostik değerlendirmede fayda sağladığı görülmüştür. Aynı hastalar üzerinde Durie&Salmon Evreleme Sistemi de kullanılarak hesaplanan ortalama sağkalımlarda Evre IA ve IB için ortalama sağkalım sırasıyla 62 ve 22 ay olarak ölçülmüştür. Evre IIA ve IIB için

ortalama sağkalımlar sırasıyla 58 ve 34 ay ölçülmüştür. Evre IIIA ve IIIB için ortalama sağkalımlar sırasıyla 45 ve 22 ay olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlardan yapılacak bazı çıkarımlara gelecek olursak Durie&Salmon Evreleme Sistemi'nde evreden bağımsız olarak kreatin yüksekliğini baz alan alt sınıflandırmaya göre B grubunda beklenen yaşam süresi A grubuna göre belirgin bir biçimde azalır. Ayrıca bu iki evreleme sistemini ortalama sağkalımları esas alarak karşılaştıracak olursak Durie&Salmon evre IIIA'da beklenen yaşam süresi ile ISS evre II'de beklenen yaşam sürelerinin neredeyse aynı olması dikkat çekicidir.⁵⁴ ISS Durie&Salmon Evreleme Sistemi'nin zaman içinde yerini aldı. ISS'nin kalan hasta grubundaki yaşam sürelerine bakılarak Durie&Salmon Evreleme Sistemi'nden daha başarılı olduğu doğrulandı.⁶⁰ Revize Uluslararası Evreleme sistemi (R-ISS) geleneksel önem taşıyan Durie&Salmon Evreleme Sistemi'nden sonra ISS ile beraber yaygın olarak kullanılmaya başladı. R-ISS serum albumin ve beta-2 mikroglobulin düzeyi üzerine kurulmuş ISS sistemine ek olarak serum laktat dehidrogenaz seviyesi ve kemik iliğinde FISH ile bakılan bazı sitogenetik anormallikleri de içermektedir.⁶³ R-ISS Tablo 4'de mevcuttur.⁶⁴

Tablo 2. Multipl miyelom'da Durie-Salmon evreleme sistemi

EVRE I

Düşük tümör kitlesi $<0,6 \times 10^{12}$ hücre/m² ve aşağıdaki kriterlerden hepsi olmalı
Hb >10 g/dL
Serum IgG <5 g/dL
Serum IgA <3 g/dL
Normal serum kalsiyum düzeyi
İdrarda monoklonal protein atımı <4 g/gün
Litik kemik lezyonu olmaması

EVRE II

Orta tümör kütlesi $0,6 -1,2 \times 10^{12}$ hücre/m² : Evre I ve Evre III e dahil olmayan

EVRE III

Yüksek tümör kütlesi : $>1,2 \times 10^{12}$ hücre /m² ve aşağıdaki kriterlerden herhangi biri olmalı
Hb $<8, 5$ g/dL
Serum IgG >7 g/dL
Serum IgA >5 g/dL
Serum kalsiyum >12 mg/dL (3 mmol/L)
İdrarda monoklonal protein atımı >12 g/day
Yaygın litik kemik lezyonu

EVRE IIIA veya IIIB serum kreatinine göre

A. Serum kreatin <2 mg/dL (177 μ mol/L)
B. Serum kreatin ≥ 2 mg/dL(177 μ mol/L)

Hb: hemoglobin; IgG: immünglobulin G; IgA: immünglobulin A.

Tablo 3. Multipl myelom'da ISS evreleme sistemi

EVRE 1	Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve serum albumin düzeyi \geq 3,5 g/dL
EVRE 2	ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması*
EVRE 3	Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi \geq 5,5 mg/L

*Evre II için iki kategori vardır:

- 1-Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ancak serum albümin düzeyi <3,5 g/dL ya da
- 2-Serum albumin düzeyine bakılmaksızın serum Beta-2 mikroglobulin düzeyinin 3,5-5,5 mg/L arasında olması

Tablo 4. Multipl miyelom için revize uluslararası evreleme sistemi

Evre I	Evre II	Evre III
<ul style="list-style-type: none">• Aşağıdakilerin tamamı• Beta-2 mikroglobulin <3,5 mg/L• Serum albumin \geq3,5 g/dL• Normal laktat dehidrogenaz• FISH 'de del(17p), t(4;14) veya (14;16) olmaması	<ul style="list-style-type: none">• Evre I veya Evre III olmadığına	<ul style="list-style-type: none">• Beta-2 mikroglobulin \geq5,5 mg/L ve yükselmiş laktat dehidrogenaz• ve/veya• FISH İLE del(17p), t(4;14), veya t(14;16) gösterilmesi

FISH: fluorescence in situ hybridization.

Plazma hücrelerinin (geç B hücreleri) kötü huylu proliferasyonu ile seyreden MM'de var olduğu bilinen alt tipler hastalığa geniş bir klinik ve patolojik özellik katmakta olup bu alt tiplerin bilinmesi bize biyolojik sınıflama şansı verir. Prognostik değeri bilinen yeni genetik faktörlerle bağlantı kurulmasını ve yeni tedavilerin etkinliğinin gösterilmesinde bize fayda sağlar. Hastalık heterojenitesinin büyük bir kısmı bu genetik alt tipler tarafından belirlenebilir. Hasta gruplarına ait olan alt tiplere göre sağkalıma şu örnekleri verebiliriz. (4;14)(p16;q32) agresif seyirli gidişi gösterir ve böyle hastalar konvansiyonel veya yüksek kemoterapi ile tedavi edilir. Kromozom 13 delesyonu ile giden hiperdiploid-MM kısa sağkalımlıdır. t(4;14)(p16;q32) 'e sahip hastalarda yüksek doz kemoterapi ile kök hücre nakli sonrasındaki remisyon kısa olarak gözlemlenmiştir. t(14;16)(q32;q23) için ise MAF genini içeren bu translokasyon MM hasta grubunun yüzde 5 ile 7'lik bir kısmında tanımlanmış olup 16'ncı kromozomda kırılmayı içeren IgH yeniden düzenlenmesinden kaynaklanır. Bu translokasyon ile ilişkisi sıkça görülen 13.kromozom kaybı ve IgA subtipi yüksek agresif klinik gidişe sahip olur. Anormal metafaz sitogenetiği ve kısa sağkalımla ilişkili kromozom 13 kaybı tümörün klonal genişlemesinde hayati öneme sahiptir. 17p13 delesyonu yine MM sitogenetiğinde önemli yeri olan, yüksek agresiflik kısa sağkalım ekstremitaller tutulum ve hiperkalsemi ile ilişkilendirilmiş bir moleküler faktördür. Ayrıca kromozom 1 anomalisi ras mutasyonu NF-kB aktivasyonu 12p delesyonu p16 metilasyonu 16q

anomalisinin de MM'de önemi saptanmıştır.⁶⁵ Gen ifadesini bozarak kansere neden olan mutasyonları analiz edip kanserin patolojik ve klinik gidişi hakkında bize yol gösteren gen ekspresyon modeli ile hastaların risk grubunun belirlenmesi ve buna göre teröpatik tedavinin düzenlenmesi bireysel tedavinin yanı sıra ilaç duyarlılığı ve direnci hakkında bizlere yol gösterebilir.⁶⁷ Yetmiş gen modelini içeren ve MM hastalarını düşük veya yüksek risk sınıfına göre kategorize eden gen ekspresyon profili ile MM standart prognostik faktörlerini kullanarak yapılan bir çalışma hastaların sadece yüzde 13'lük yüksek risk içeren grubunda uzun sağkalımın sağlanabilmesi için tam remisyona odaklanılması gerektiğini göstermiştir. Bu bilgi bize geri kalan hasta gruplarında bir fayda sağlayamadığından uzun prognoz tayini için yeni araştırmalara da ihtiyaç olduğunu gösterir.⁶⁶ Tablo 5'te miyelomda bazı sitogenetik anomalilerle ilişkili klinik seyir, prognoz veya riske etki özetlenmiştir.⁷⁰

Tablo 5. Miyelomda bazı sitogenetik anomalilerle ilişkili klinik seyir

SİTOGENETİK ANOMALİ	MULTİPL MİYELOMA ETKİSİ
Trizomiler	İyi prognoz, standart riskli miyelom, tanıda kemik tutulumu
t(11;14)(q13;q32)	İyi prognoz, standart riskli, miyelom ortalama sağkalım yedi yıl
t(6;14)(p21;q32)	İyi prognoz, standart riskli, miyelom ortalama sağkalım yedi yıl
t(4;14)(p16;q32)	Orta riskli miyelom, ortalama sağkalım beş yıl
t(14;16)(q32;q23)	Yüksek riskli miyelom, ortalama sağkalım üç yıl
t(14;20)(q32;q11)	Yüksek riskli miyelom, ortalama sağkalım üç yıl
Kazanç(1q21)	Orta riskli miyelom, ortalama sağkalım beş yıl
del(17p)	Yüksek riskli miyelom, ortalama sağkalım üç yıl
Trizomi ve 1gH translokasyonlarından herhangi biri	Orta riskli miyelom, ortalama sağkalım beş yıl
İzole monozomi 13 veya izole monozomi 14	Yüksek riskli miyelom, ortalama sağkalım üç yıl
Normal	Yüksek riskli IgH translokasyonlarının olumsuz etkisini azaltabilir.
	Net etki bilinmiyor.
	İyi prognoz, muhtemel düşük tümör yükünü gösterir.

2.7. Risk Sınıflaması

MM daha önce anlatılan ISS, R-ISS evreleme sistemleri, laktat dehidrogenaz (Ldh), beta-2 mikroglobulin değerleri, FISH analiz yöntemi ile yapılan kromozomal

anomali tespiti gibi hastalıkta önemi gösterilmiş prognostik belirteçler kullanılarak hastalıkta risk grupları oluşturulabilir. Böylece hastalık heterojenitesine karşı basit ve güvenilir bir sınıflandırma yapmış oluruz.⁶⁹

Hastalık ilişkili bazı yüksek orta ve düşük sitogenetik risk faktörleri şunlardır;

Yüksek derece risk faktörü içerenler:

*17p delesyonu

*t(14;16)

*t(14;20)

*1q kazancı

Orta derece risk faktörü içerenler:

*t(4;14)

Standart derece risk faktörü içerenler:

*Trizomiler

*t(6;14)

*(11;14).⁷⁰

Bu bahsedilen genetik anomaliler arasındaki delesyon (17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q kazancı gibi risk grubu içeren anomalilerin herhangi iki risk faktörünün beraber görüldüğü durumda double -hit miyelom herhangi üçünün beraber görülmesi durumunda ise triple-hit miyelom ismini alırlar. Tablo 6'da bazı tanımlanmış primer moleküler sitogenetik anomalilerin MM'de görülme sıklığı mevcuttur. Tablo 7'de ise miyelomda Mayo Klinik risk sınıflaması mevcuttur. Bu sınıflamada miyelomda sitogenetik anomalilere göre oluşturulan standart ve yüksek riskler ve bunların yeni tanı alan MM hastalarında görülme yüzdesi gösterilmektedir.⁷¹

Tablo 6. Miyelomun primer moleküler sitogenetik sınıflandırması

FISH anomalisi	MM hastalarında görülme yüzdesi
MULTİPL MYELOMDA TRİZOMİLER	42
A) IgH anomalisi içermeyen trizomiler	30
t(11;14)	15
t(4;14)	6
t(14;16)	4
t(14;20)	<1
IgH bölgesinin bilinmeyen delesyonu	5
I B) IgH anomalisi içeren trizomiler	15
İzole monozomi 14 .	4.5
IgH translokasyonu veya trizomi(ler) veya monozomi 14 dışında kalan diğer sitogenetik anomaliler.	5.5
Normal	3

Tablo 7. Multiple miyelom'da mayo klinik risk sınıflaması

RİSK GRUBU	YENİ TANI ALAN HASTALARDA ANOMALİ GÖRÜLME YÜZDESİ
STANDART RİSK Trizomiler t(11;14) t(6;14)	%75
YÜKSEK RİSK t(4;14) t(14;16) t(14;20) 17p delesyonu 1q kazancı Double hit:Herhangi iki risk faktörünün olması Triple hit:Herhangi üç risk faktörünün olması	%25

2.8. Ekstramedüller Tutulum

Ekstramedüller miyelom MM hastalarında plazma hücrelerinin kemik iliği dışında bir yerde olması olarak tanımlanabilir. Ekstramedüller miyelomun prognozu kötüdür. Ekstramedüller nüks ile başvuran hastalarda ortalama sağkalım altı aydan daha azdır. MM hastalarının seyri sırasında MR ve PET-CT gibi hassas yöntemlerle hastaların yüzde 30'unda gösterilebilir. Bu hastalık grubu içinde kemik ilişkili plazmositom, ekstramedüller hastalık, plazma hücreli lösemi ve soliter plazmositom sınıflandırılabilir.⁷⁶

Klinik olarak ise ekstramedüller lezyonları üç farklı şekilde tarifleyebiliriz. İlk olarak kemiğe bitişik olan yumuşak dokulara uzanan tümör şeklinde olabilirler. İkinci olarak kemiğe bağlı olmayan yumuşak doku veya iç organ tümörü olarak görebiliriz. Son olarak ise herhangi bir belirgin fokal lezyon olmadan organların plazma hücreleri tarafından diffüz infiltrasyonu ile karşımıza çıkabilirler.³² Ekstramedüller miyelom (EMM) yeni tanı MM hastalarının yüzde 7 ile 18 'i arasındaki bir bölümünde görülmüştür. IgD tipi miyelomda kemik dışı yayılım yüksek sıklıkta izlenir. EMM'nin bulunduğu bölgelere bakacak olursak; en yaygın olarak lokal growth faktörlerle ilişkili olarak yumuşak doku kitlelerinin vertebra ,kaburga, kafatası, sternum gibi bölgesel kemik yapılara katılımı ile görülür. Daha az sıklıkla hematojen yayılım ile ilişkili olarak lenf nodu, deri, karaciğer, meme, böbrek ve santral sinir sisteminde görülebilir. Yine az sıklıkla invaziv cerrahilerin tetiklediği ilişkili cerrahi skar bölgelerinde veya kemik kırığı olan bölgelerde gelişebilirler. Ekstramedüller yayılımında kemik iliği mikroçevresi ve

bazı kemokin reseptörleri ile adezyon moleküllerinin içinde adezyon mekanizmaları ön plana çıkmaktadır.⁷² Hipoksi, ras ve p53 mutasyonu, CXCR4 ,CXCL12 artışı CD56 ekspresyonunun azalması ve CD44 ekspresyonunun artması da hastalık yayılımında ön plana çıkar. Kemik ilişkili plazmositom kortikal kemik bütünlüğünün bozulması sonucu kortikal kemiğin altındaki kemik iliğinden oluşur. Ekstramedüller hastalıkta ise kemik iliği dışında bir bölgede plazma hücrelerinin hematogen yayılımı söz konusudur.⁷⁶ Ekstramedüller hastalık prevalansı net olmayıp bazı serilerde yüzde 20'lere kadar görülebilmektedir.⁷³ Plazma hücreli lösemi dolaşımdaki plazma hücrelerinin oluşturduğu nadir görülen agresif seyirli bir miyelom çeşididir. Primer veya sekonder olabilir. Primer plazma hücreli lösemi tanı ile ortaya çıkarken, sekonder plazma hücreli lösemi relaps veya refraktör miyelomdan gelişir. Tanı periferik kandaki plazma hücresinin % 20'yi geçmesi veya mutlak plazma hücre sayısının sayısının $2 \times 10^9/L$ 'den fazla olması ile konulur. Bu hasta grubunda hızlıca yüksek doz kemoterapi rejimi ile tedaviye başlanıp yapılabilirse otolog nakil düşünülmelidir.⁷⁴ Yüzde 5'in altında bir hasta grubunda plazma hücre diskrazileri sistemik hastalık bulgusu içermeden sadece kemikte veya ekstramedüller plazmositom olarak görülürler. Bu hastalarda klinik ağırlı bir lezyonla oluşabileceği gibi hastaların bir kısmı asemptomatik olup radyolojik inceleme esnasında da görülebilirler. Soliter plazmositomda tanı kemikteki tek lezyonda biyopsi ile gösterilmiş plazma hücre infiltrasyonu, rastgele yapılmış ilik örneklemeğinde plazma hücresi görülmemesi ve kanıtlanmış miyelom kliniği olmaması ile oluşur. Ekstramedüller plazmositomda ise tanı plazma hücresi içeren yumuşak dokunun gösterilmesine dayanır. Bu hastalarda da kemik yıkımı ve herhangi bir yerde hastalık kanıtı olmaması gerekmektedir. Soliter kemik plazmositomu ekstramedüller plazmositomdan daha yaygın görülür. Hem soliter kemik plazmositomu hem de ekstramedüller plazmositom radyosensitif hastalıklar olup tedavi ile lokal kontrol başarıyla sağlanabilir.⁷⁵ 2005 ile 2011 yılları arasında 663 kök hücre nakli olmuş hasta ile yapılan bir çalışmada tanıda ekstramedüller hastalığın en sık baş-boyun bölgesinde sonrasında sırası ile karın, göğüs ve merkezi sinir sistemi bölgesinde görüldüğü tespit edilmiştir. Nüks miyelomda ekstramedüller hastalığa en çok karın başta olmak üzere göğüs, plevral efüzyon ve karaciğerde rastlamıştır. İlginç bir şekilde karaciğer tutulumu nükste yaygın olarak görülebilirken tanıda karaciğer tutulumuna rastlanmamıştır. Bu durum tropizm mekanizmalarını aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç

olduğunu göstermiştir.⁷⁷ Ekstramedüller yayılımla sitogenetik ilişki arasındaki bağlantı üzerine yapılan bir çalışmada soliter plazmositomun diğer ekstramedüller yayılım sınıflarına göre daha az sitogenetik sapma gösterdiği gösterildi. Ayrıca delesyon(17p13)'ün ekstramedüller hastalıkta MM'ye göre görülme sıklığının arttığı ölçülmüştür. Bu da bize delesyon(17p13)'ün miyelomun ekstramedüller incelemesinde güçlü bir gösterge olduğunu ifade eder.⁷⁸ Ekstramedüller hastalık yüksek riskli karmaşık sitogenetik, Gen Ekspresyon Modeli'ne göre (GEP) yüksek risk, anemi, trombositopeni, laktat seviyesi yüksekliği, kısa progresyonsuz dönem ve kısa genel sağkalım gibi kötü prognostik ve klinik özelliklere sahiptir.⁷⁹ Son olarak ise kemikle ilişkili ekstramedüller nüks ile yumuşak dokuyla ilişkili ekstramedüller nüks arasındaki prognoz açısından anlamlı farklılık mevcuttur. Yumuşak doku ilişkili ekstramedüller nükste kemik ilişkili genel sağkalım daha düşüktür.⁸⁰

2.9. Tedavi

MM tedavisinde son yıllarda tedavi sayısında artış ve tedavi aralığında genişleme olmuş, ortalama sağkalım önemli ölçüde artmış ve etkili tedavilerin yaygınlaşmasıyla MM artık uzun vadeli kontrol altına alınabilen bir kronik hastalık durumuna gelmiştir. Ayrıca yeni proteozom inhibitörleri, immünmodülatör ilaçlar, monoklonal antikolar, antikor ilaç konjugatları, kimerik antijen T hücre tedavisi (CAR-T) gibi yeni veya gelişmekte olan birçok tedavi yöntemi bu hastalığın tedavisinde söz konusudur.⁸³ Bu hastaların sağkalımı özellikle son 15 yıl içinde artmıştır. Tedavi için fazlaca aktif ilaç mevcuttur.⁸⁵ Miyelomda zaman içinde, talidomid, bortezomib, lenalidomid, karfilzomib, mafodotin, daratumumab, pomalidomid, iksazomib, elotuzumab, isatuksimab, selinexor, belantamab, CAR-T hücre tedavileri gibi bazı ilaçlar ve bunların kombinasyonları tedavi seçeneği olmuş FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçların bazılarını sınıflayacak olursak talidomid, lenalidomid, pamolidomid immünmodülatör grubu ilaçlar olup sereblon E3 ligaz aktivitesi ile IKZF-1 VE IKZF-3'ün ubikitizasyonu üzerinden etki gösterirler. Bortezomib, iksazomib karfilzomib proteozom inhibitörleridir. Elotuzumab, signaling lymphocytic activation molecule-7'ye (SLAMF7) karşı etkisini oluşturur. Daratumumab ve isatuksimab antiCD-38 özelliğe sahip monoklonal antikolardır. Belantamab mafodotin, mikrotübül bozucu ajan olan monometil auristatin-F ile konjüge edilmiştir. B hücresi olgunlaşma ajanını

hedefleyerek tedavideki yerini alır.⁷⁰ Selineksor çekirdeğin seçici export inhibitörü olarak görev alır.⁸² İsatuksimab anti CD-38 özelliğini miyelom hücrelerine bağlandığında antikor bağımlı hücrel sitotoksite, antikor bağımlı hücrel fagositoz, kompleman sistemi gibi yolları kullanarak Fc'ye bağımlı mekanizmalar ile tümör hücrelerini hedef alarak gösterir.⁸⁶ Panobinostat deasetilaz inhibitörü olarak etki gösterir. MM hastalarının tedavi yönetimine baktığımızda yeni tanı olup olmaması, nakil adayı olup olmaması gibi durumlara bağımlı olarak ilk tedavi, devam tedavisi, relaps tedavisi gibi değişen tedavi yöntemleri ile karşılaşırız.⁸⁵

MM'de ön plana çıkan tedavi rejimlerden bazıları şunlardır:

***Bortezomib-siklofosamid-deksametazon:**

Bu rejimde siklofosamid oral yolla 300 mg/m^2 olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde

Bortezomib subkutan yolla $1,3 \text{ mg/m}^2$ olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde

Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.

Rejim dört haftada bir tekrarlanır

***Bortezomib-talidomid -deksametazon:**

Bu rejimde bortezomib subkutan yolla $1,3 \text{ mg/m}^2$ olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde

Talidomid oral yolla 100-200 mg 21 gün

Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.

Rejim dört haftada bir tekrarlanır

***Bortezomib-lenalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde bortezomib subkutan yolla $1,3 \text{ mg/m}^2$ olacak şekilde 1,8 ve 15.günlerde

Lenalidomid oral yolla 25 mg olacak şekilde 14 gün

Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.

Rejim üç haftada bir tekrarlanır.

***Karfilzomib-siklofosamid-deksametazon:**

Bu rejimde karfilzomib birinci ve ikinci siklusta intravenöz (İV) yolla 20 mg/m^2

sonraki tedavilerde İV yolla 27/m² olacak şekilde 1, 2, 8, 9, 15 ve 16.günlerde
Siklofosfamid oral yolla 300 mg/m² olacak şekilde 1,8 ve 15.günlerde
Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.
Rejim dört haftada bir tekrarlanır

***Karfilzomib-lenalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde karfilzomib birinci ve ikinci sıklusta İV yolla 20 mg/m² sonraki tedavilerde İV yolla 27/m² olacak şekilde 1,2,8,9,15ve 16.günlerde
Lenalidomid oral yolla 25 mg olacak şekilde 21 gün
Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.
Rejim dört haftada bir tekrarlanır

***Karfilzomib-pomalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde karfilzomib birinci ve ikinci sıklusta İV yolla 20 mg/m² sonraki tedavilerde İV yolla 27/m² olacak şekilde 1, 2, 8, 9, 15ve 16.günlerde
Pomalidomid oral yolla 4 mg olacak şekilde 21 gün
Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.
Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***Daratumumab -lenalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde daratumumab İV olarak haftalık 16 mg/kg olarak sekiz hafta boyunca bundan sonrasında dört ay boyunca iki haftada bir en sonunda aylık olarak
Lenalidomid oral yolla 25 mg olacak şekilde 21 gün
Deksametazon İV olarak (Daratumumab almadığı günlerde oral yolla)40 mg dozunda 1,8,15 ve 22 .günde verilir.
Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***Daratumumab-bortezomib -deksametazon:**

Bu rejimde daratumumab İV olarak haftalık 16 mg/kg olarak sekiz hafta boyunca bundan sonrasında dört ay boyunca iki haftada bir en sonunda aylık olarak
Bortezomib subkutan yolla 1.3 mg/m² olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde
Deksametazon İV olarak (Daratumumab almadığı günlerde oral yolla)40 mg

dozunda 1,8,15 ve 22 .günde verilir.

***Daratumumab -pomalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde daratumumab İV olarak haftalık 16 mg/kg olarak sekiz hafta boyunca bundan sonrasında dört ay boyunca iki haftada bir en sonunda aylık olarak

Pomalidomid oral yolla 4 mg olarak 21 gün

Deksametazon İV olarak (Daratumumab almadığı günlerde oral yolla) 40 mg dozunda 1,8,15 ve 22 .günde verilir.

Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***Daratumumab-karfilzomib-deksametazon:**

Bu rejimde daratumumab subkutan yolla 1800 mg (veya İV olarak haftalık 16 mg/kg) olarak sekiz hafta boyunca bundan sonrasında dört ay boyunca iki haftada bir en sonunda aylık olarak

Karfilzomib İV yolla 56 ile 70 mg arası/m² (birinci siklusunun ilk gününde İV yolla 20 mg/m² olacak şekilde) 1,8 ve 15 günlerde

Deksametazon 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.

Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***İksazomib-lenalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde iksazomib oral yolla 4 mg/m² olacak şekilde 1,8 ve 15.günlerde

Lenalidomid oral yolla 25 mg olacak şekilde 21 gün

Deksametazon oral yolla 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.

Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***Elotuzumab-pomalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde elotuzumab İV yolla haftalık 10 mg/kg olarak sekiz hafta boyunca sonrasında İV yolla 20 mg/kg olacak şekilde dört haftada bir

Pomalidomid oral yolla 4 mg olarak 21 gün

Deksametazon reçete önerisine uygun olacak şekilde

Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***İsatuksimab-pomalidomid-deksametazon:**

Bu rejimde isatuksimab İV yolla haftalık 10 mg/kg olacak şekilde dört hafta boyunca sonrasında her iki haftada bir

Pomalidomid oral yolla 4 mg olarak 21 gün

Deksametazon reçete önerisine uygun olacak şekilde

Rejim dört haftada bir tekrarlanır.

***İsatuksimab-karfilzomib-deksametazon :**

Bu rejimde isatuksimab İV yolla haftalık 10 mg/kg olacak şekilde dört hafta boyunca sonrasında her iki haftada bir

Karfilzomib İV yolla 56 ile 70 mg arası/m² (birinci siklusunun ilk gününde İV yolla 20 mg/m² olacak şekilde) 1,8 ve 15 günlerde

Deksametazon 40 mg olacak şekilde 1,8,15 ve 22.günlerde verilir.

Rejim dört haftada bir tekrarlanır.⁷⁰

+Nakil için uygun hastada ilk tedavi: Bu hasta grubunda ilk olarak üç dört siklus kadar bortezomib-lenalidomid-deksametazondan oluşan indüksiyon tedavisi verilir. Eğer hastada lenalidomid verilmesine engel olabilecek akut böbrek yetmezliği gibi bir tablo varsa yukarıda anlatılan bortezomib içerikli başka bir tedavi ile (bortezomib-talidomid-deksametazon veya bortezomib-siklofosfamid-deksametazon gibi) başlanır. Sonrasında otolog kök hücre nakli gerçekleştirilir veya indüksiyon tedavisi ile devam edilip ilk relapsa kadar otolog kök hücre nakli bekletilir. Çoğu tedavi rejiminde deksametazon toksisiteyi azaltmak için tercih edilirken bortezomibin de nörotoksik yan etkisinden kaçınabilmek için subkutan yol tedavide tercih edilir.⁸⁵ Siklofosfamid de böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.⁸⁷ Nakil için uygun olan hastada bir başka yaklaşım ise daha önce bahsedilen risk sınıflarına göre yüksek risk içeren hasta grubunda üç veya dört kürlük bortezomib-lenalidomid-deksametazondan oluşan indüksiyon tedavisi sonrasında erken Otolog Kök Hücre Transplantasyonu (OKİT) yapılmasını ve devamının bortezomid bazlı bir ajanla sağlanmasını ; standart riskli hastada ise üç veya dört kürlük bortezomib-lenalidomid-deksametazondan oluşan indüksiyon tedavisi sonrasında erken OKİT yapılıp devamının lenadomid bazlı bir ajanla sağlanmasını veya indüksiyondan sonra lenalidomid bazlı bir ajanla relapsın geciktirilip ilk relapsta OKİT yapılmasını içerir.⁸⁸

+Nakil için uygun olmayan hastada ilk tedavi: Bu hasta grubunda ise öncelikle hastalar standart ve yüksek risk grubuna göre ikiye ayrıldıktan sonra yüksek risk grubundaki hastalarda 8-12 kür borteomib-lenalidomid-deksametazondan oluşan tedaviden sonrasında borteomib ile devam tedavisi düzenlenir. Standart riskli hasta grubunda ise hastalarda ise iki farklı tedavi uygulanabilir. Birinci tedavi, 8-12 kür borteomib-lenalidomid-deksametazondan oluşan tedaviden sonrasında lenalidomid ile devam tedavisidir. Alternatif olan ikinci tedavi yönteminde ise daratumumab-lenalidomid-deksametazon tedavisi hastalara progresyona kadar verilir.⁸⁸

+OKİT tedavisi: OKİT 1990'lı yıllar ve sonrasında uygulanan miyelom tedavisinin standart tedavisidir. OKİT güvenilirliği genelde 65 yaş altı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmekle beraber karaciğer sirozu, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin yüzde 50'den daha az olduğu durumlar gibi bazı durumlarda OKİT'ten kaçınılır. OKİT öncesinde genelde tümör yükünü ve uç organ hasarını azaltmak için bir indüksiyon tedavisi uygulanır. Bu tedavi genellikle tercih edilen borteomib-lenalidomid -deksametazon rejimi ile yapılır. İndüksiyon tedavisinde bir immünmodüle ajan ile bir proteozom inhibitörü tercih edilir. Daha sonrasında kök hücre mobilizasyonu ve toplanmasına geçilir. Dikkat edilecek bir nokta lenalidomid yetersiz kök hücre toplanması ile ilişkilendirilebileceğinden OKİT yapılacak hastalarda lenalidomid bazlı indüksiyon tedavisinin dört ile altı döngüsü içinde kök hücrelerinin toplanması önerilir. Bu hastalarda hazırlama rejimi melfelan ile yapılır. Nakil sonrasında ise hematolojik yanıtı derinleştirmek için ve rezidüel hastalığı baskılamak için konsolidasyon tedavisi verilir.

OKİT sonrası dönemde hastalarda konsolidasyon tedavisine rağmen relaps gerçekleşecektir. Bu durumda kurtarma tedavileri öne çıkar. Kurtarma tedavisi olarak ikinci bir OKİT veya tedavi için onay almış MM ilaçlarından birisi seçilerek tedaviye devam edilir.⁸⁹

+Allojenik kök hücre nakil tedavisi: Allojenik kök hücre nakil tedavisi, MM hasta grubunda ilk basamak tedavi olarak bir endikasyonu olmayıp bu hasta grupları için sadece klinik araştırma amacı varsa bu tedavi gerçekleştirilmelidir.⁹⁰ Diğer yaklaşımların artık etkili olmadığı durumlarda son seçenek olarak düşünülebilir.⁹²

+Relaps refraktör miyelom tedavisi: Miyelomda kullanılan immünomodülatör ilaçlar, proteozom inhibitörleri, monoklonol antikolar, CAR-T tedavisi gibi tedavi yöntemlerinin olması relaps refraktör hastalık halini almış MM'li hastaların tedavisinin belirlenmesinde kompleks bir durum oluşturmuştur. Bu grup hastaların tedavisinde yaş, eşlik eden komorbidite (böbrek fonksiyonları, nöropati, kanama ,tromboz gibi) kemik iliğinin rezerv durumu hastalıkta gösterilmiş sitogenetik tablo (t(4;14), t(14;16) ve del(17p)'nin eşlik ettiği), daha önce uygulanmış tedaviler, hastalığın remisyon durumu relapsın erken veya geç olması gibi birçok durum değerlendirildikten sonra tedavi kararı belirlenir. Tedavi kararı verilirse immünomodülatörler, monoklonal antikolar, proteozom inhibitörleri, CAR-T cell, venetoklas (anti -bcl 2 ilaç), selineksor, Panobinostat gibi birçok ilaçtan hasta için fayda sağlayacak olan uygun tedavi belirlenir.⁹¹

Minimal rezidü hastalık (MRD) hastalıkta tam yanıt ifade eden kemik iliği aspirasyonunda anormal plazma hücrelerini göstermeyen 10^5 çekirdekli hücredeki bir tane hücreyi tanıyabilecek hassasiyette olup⁹⁴; MM hastalarının takibinde kullanılan MRD negatifliği ile uzun süren progresyonsuz sağkalım arasında güçlü bir bağlantı tespit edilmiştir.⁹³

MM hastalarının takibinde kullanılan sınıflandırmaya bakıldığında:

****Komplet remisyon (CR):** Bu yanıt değerlendirmesi serum ve idrarda immünfiksasyon negatifliğinin gösterilmesi, vücudun herhangi bir yerinde yumuşak doku plazmositomunun olmaması ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin yüzde 5'in altında olduğunun gösterilmesi ile oluşur.

****Sıkı tam yanıt (sCR):** Bu yanıt değerlendirmesi yukarıda anlatılan komplet remisyon kriterlerinin karşılanmasına ek olarak normal serbest hafif zincirini içermesi ve immünohistokimyasal ve immünfloresan yöntem kullanarak kemik iliğinde klonal hücrelerinin olmadığını gösterilmesi ile oluşur.

****Çok iyi kısmi yanıt (VGPR):** Bu yanıt değerlendirmesinin iki kriteri mevcuttur. Birinci kriteri serum ve idrar M proteininin elektroforez ile saptanamayıp immünfiksasyon ile saptanması ile oluşur. İkinci kriter olarak serum M proteininde % 90 veya fazlası olacak şekilde azalma ve idrar M proteininin 24 saatlik ölçümünün 100 mg'nin altında olmasıdır.

****Kısmi yanıt (PR):** Bu yanıt değerlendirmesinin dört kriteri mevcuttur.

1. Serum M proteininin %50 veya daha fazlası olacak şekilde azalması ve 24 saatlik idrarda idrar M proteininin %90 veya daha fazlası olacak şekilde azalması veya 24 saatlik idrarda 200 mg'nin altına inmesi

2. Eğer hastanın serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa bunun yerine serbest hafif zincir seviyesi arasındaki oluşan farkın %50 veya daha fazlasını içermesi

3. Eğer hastanın hem serum ve idrarda M proteini hem de serbest hafif zinciri seviyesi ölçülemiyorsa M proteini yerine kemik iliği plazma hücrelerinin %30 ve üstü olması şartıyla bu plazma hücrelerinde %50 ve üstünde bir azalma olması

4. Yukarıdaki kriterlere ek olarak eğer başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarının yüzde 50 veya üzerinde küçülmesi

****Stabil hastalık (SD):** Bu yanıt değerlendirmesinin kapsadığı grubu komplet remisyon, parsiyel remisyon, çok iyi kısmi yanıt veya progresif hastalık kriterlerini sağlayamayan hastalar oluşturur.

****Progresif Hastalık (PD):** Bu değerlendirmeye göre hastanın elde edilmiş en derin yanıt değerinin herhangi birinde %25'lik bir artış veya aşağıdakilerden herhangi biri:

- Serum M proteinindeki mutlak artışın 5mg/ml veya üzerinde olması ve/veya 24 saatlik idrar M proteinindeki mutlak artışın 200 mg veya üzerinde olması ve/veya eğer hastanın ölçülebilir bir serum ve idrar M proteini yoksa serbest hafif zincir seviyesi arasındaki mutlak değişimin 100 mg/L üzerinde olması

- Kemik iliği plazma hücresinin mutlak yüzdesinin %10 veya üzerinde olması

- Hastada yeni kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmositomu gelişmesi veya bu durum mevcutsa lezyon veya plazmositomda genişleme olduğunun gösterilmesi

- Sadece hastalık ilişkili geliştiği düşünülen hiperkalsemi

****Aktif MM hastalarında progresyon:** IMWG kriterlerine göre progresif hastalık kabul edilen MM hastalarında hastalık ilişkili olarak arttığı gösterilmiş aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlasını içeren hastalar bu grupta yer alır.

- Yeni kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmositomu gelişimi

- Hiperkalsemi
- Hemoglobin seviyesinde 2 g/dl düşüş olması
- Serum kreatin seviyesinin 2 mg/dl'nin üzerinde olması⁹⁵

MM hastalarında bazı komplikasyonların tedavisi:

MM ile takipli hastaların yarısından fazlasında kronikleşen bir anemi tablosu mevcuttur. Bu aneminin nedenleri arasında hastalıkla görülen inflamatuvar sitokin ağı, böbrek hasarı ilişkili eritropoetin üretiminin bozulması, eritrosit ömrünün kısalması, trombosit disfonksiyonu gibi durumlar mevcuttur. Yapılan bir dizi çalışmalar sonucunda rekombinant insan eritropoetin uzun süreli tedavisinin hemoglobin seviyesinde artış sağladığı gösterilmiştir.⁹⁶ Plazma hücre hastalıklarında sık görülen mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilecek bir kliniğe sahip olabilen hipervizkosite durumunda ise hastalara plazmaferez tedavisi önerilir.⁹⁷ Hiperkalsemi MM'de yaygın olarak görülen bir komplikasyon olup genellikle böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilir. Önemli bir morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilebilecek hiperkalseminin tedavisinde bifosfonat ile bir RANKL inhibitörü olan denosumab kullanılır.⁹⁸ MM hastalarında sık görülen komplikasyonlardan olan uzun kemik kırıkları, spinal kord kompresyonu gibi ağrılı bir kliniğe de yol açabilen durumlarda tedavi olarak lokalize radyoterapi tercih edilebilir.⁹⁹ Özellikle yeni tedavi stratejileri ile paralel olarak da artan MM hastalarındaki enfeksiyon riskine karşı profilaksi aşılama destek tedavisi gibi seçenekler mevcuttur. İntravenöz immünoglobulin G (IVIG) tedavisi miyelom hastalarında rutin olarak önerilmemekle beraber serum IgG seviyesi 400 mg/dl'nin altına düşen hastalarda tedavide kullanılabilir.¹⁰⁰

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Türkiye’den iki merkezin (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Adana Şehir Hastanesi) katılımı ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. 2010-2022 yılları arasında Multipl Miyelom (MM) tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri toplam 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 16 Eylül 2022 125/20 karar no ve 4 Kasım 2022 127/22 karar no ile onay alındı.

Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik verileri , kronik hastalıklar ve eşlik eden komorbidite durumları kayıt altına alındı. MM tanısı için kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsi dokusu, kemik iliği tutulumlarında doku biyopsi örneğinden, morfolojik, immünohistokimyasal boyama, akım sitometri yöntemleri, FISH uygulandı. MM tanısı 2014 yılında IMWG tarafından tanımlanan kriterlere göre kondu.

2014 yılı Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) Myeloma tanı kriterleri

Multipl miyelom tanımı: Klonal kemik iliği plazma hücrelerinin $\geq 10\%$ veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmositom ve aşağıdaki miyelom tanımlayıcı olaylardan herhangi biri veya daha fazlası

1. Altta yatan plazma hücre proliferasyon bozukluğuna atfedilebilen uç organ hasarına dair kanıtlar, özellikle

- Hiperkalsemi: Serum kalsiyumun $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) (normal üst sınırdan daha yüksek) veya $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL) olması

- Böbrek yetmezliği: Kreatin klirensinin <40 mL/dk veya serum kreatininin >177 μ mol/L (>2 mg/dL) olması

- Anemi: Hemoglobin değeri >20 g/L (normal limitten daha düşük), veya hemoglobin değeri <100 g/L olması

- Kemik lezyonu: Bir veya daha fazla osteoklastik lezyon iskelet radyografisinde, CT veya PET-CT

2. Aşağıdaki malignite biyobelirteçlerinden herhangi biri veya daha fazlası:

- Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq 60\%$

- Dahil olmuş-dahil olmamış serum serbest hafif zincir oranı ≥ 100

- MR çalışması ile gösterilmiş >1 fokal lezyon ²⁹

Hastalardan tam kan sayımı, serum kan üre azotu (BUN), kreatin, kalsiyum, fosfor, elektrolit düzeyleri, serum albümin düzeyi, kreatinin klirensi, beta-2 mikroglobulin, Serum LDH düzeyi, serum protein elektroforezi (M-protein kantitasyonu ile), serumda immünfiksasyon elektroforezi, serum immünoglobulin düzeyleri, serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı, yirmi dört saat idrarda total protein miktarı ve total hafif zincirler, idrar M-protein kantitasyonu ile idrar immünfiksasyon elektroforezi sonuçları dosya ve elektronik otomasyon sistemleri kullanılarak kayıt altına alındı. Hastaların kandaki LDH, serum albumin, beta-2 mikroglobulin seviyeleri değerlendirilip R-ISS ve ISS evrelemeleri yapıldı.

Kemik iliği aspirasyon ve/veya biyopsi sonuçları incelendi, plazma hücre oranlarının tanı kriteri ile uygunlukları değerlendirildi. Kemik iliği biyopsi örneğinde Hematoksilen-Eozin boyasıyla ve aspirasyon örneğinde Wright boyasıyla yapılacak olan inceleme ile plazma hücre oranları elde edilmişti.

Hastalarda literatür verilerine paralel olacak şekilde prognostik etkisi olabilecek del17p, del13q, t(4,14), t(14,16), t(14,20) sonuçlarına dosya ve elektronik otomasyon sistemleri kullanılarak bakıldı ve kayıt altına alındı. Sonuçların tespitinde interfaz FISH tekniği kullanılmıştı.

Genetik risk sınıflaması

1) Yüksek Risk

*17 p delesyonu

*t(14;16)

* t(14;20)

*1q kazancı

*1p delesyonu

2) Orta derece Risk

*t(4;14)

3) Standart Risk

*Trizomiler (hiperdiploidi)

*t(6;14)

*t(11;14)⁷⁰

Görüntüleme: Multipl myelom hastalarında tanı aşamasında, progresyon ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde, ekstramedüller hastalığın, litik lezyonların tespitinde görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılabilir. Çalışma grubumuzda da plazmositom varlığı, plazmositom yerleri ve sayısı, litik lezyonların varlığı ve sayılarının tespitinde görüntüleme yöntemi olarak tüm vücut düşük doz BT, PET-BT ve tüm vücut MR (veya spinal ve pelvik MR'ı içeren semptomatik bölgenin MR ile görüntülenmesi) görüntülemeleri kullanıldı. Litik lezyonların tespitinde direkt grafi yöntemlerinin duyarlılığının düşük olması sebebiyle çalışma grubumuzda direkt grafi yöntemi kullanılmadı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaş ve üzeri hastalar
2. IMWG tarafından 2014 yılında oluşturulan MM tanı kriterlerini karşılayan hastalar
3. Serum ve 24 saatlik idrar immünfiksasyon elektroforezi mevcut hastalar
4. Uluslararası Skolama Sistemi'ne sahip hastalar (ISS)
5. Revised Uluslararası Skolama Sistemi'ne (R-ISS) sahip hastalar.
6. PET-BT görüntülemeye sahip hastalar.
7. Serum hemogram ve biyokimyasal sonuçlarına tanı anında ulaşılabilen hastalar

Çalışmaya dışlama kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar.
2. IMWG tarafından 2014 yılında oluşturulan MM tanı kriterlerini karşılamayan hastalar
3. Serum ve 24 saatlik idrar immünfiksasyon elektroforezi olmayan hastalar
4. Uluslararası Skolama Sistemi'ne sahip olmayan hastalar (ISS)
5. Revised Uluslararası Skolama Sistemi'ne (R-ISS) sahip olmayan hastalar.
6. PET-BT görüntülemeye sahip olmayan hastalar.
7. Serum hemogram ve biyokimyasal sonuçlarına tanı anında ulaşılabilen hastalar

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış olup Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Etik Kurulu tarafından onaylıdır (Etik kurul tarih:16 Eylül 2022 Karar no: 125/20 ve 4 Kasım 2022 Karar no: 127/20).

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip

göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız Student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Plazmositom varlığına etki eden faktörlerin çözümlenmesinde ise çok değişkenli lojistik regresyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 144 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $60,5 \pm 10,3$ yıl iken, 79 (% 54,9)'u erkek idi. Durie&Salmon evre dağılımı hastalarda sırasıyla 23 (% 16)'ünde 1A, 7 (% 4,9)'sinde 1B, 18 (% 12,5)'inde 2A, 2 (% 1,4)'sinde 2B, 60 (% 41,7)'inde 3A, 34 (% 23,6)'ünde ise 3B şeklinde idi. Litik lezyon varlığı 74 (% 51,4) hastada, plazmositom bulgularına ise 44 (% 30,6) hastada rastlanıldı. Plazmositom tespit edilen hastalarda sırasıyla 29 (% 65,9)'unda bir, 5 (% 11,4)'inde iki, 10 (% 22,7)'unda ise ikinin üstünde plazmasitom sayısına sahip oldukları tespit edildi. Hastaların hafif zincir tipi dağılımı 78 (% 54,2)'inde kappa, 66 (% 45,8)'sında ise lambda şeklinde idi. Ağır zincir tipi dağılımı ise hastaların 120 (% 83,3)'sinde IgG, 24 (% 16,7)'ünde ise IgA şeklinde olduğu tespit edildi. R.ISS Evre dağılımı sırasıyla 21 (% 14,6)'inde evre 1, 90 (% 62,5)'inde evre 2, 33 (% 22,9)'ünde ise evre 3 şeklinde bulundu. ISS evre dağılımı ise hastalarda sırasıyla 25 (% 17,4)'inde evre 1, 49 (% 34)'unda evre 2, 70 (% 48,6)'inde ise evre 3 şeklinde idi. İdrar lambda hastaların 21 (% 14,6)'inde idrar kappa bulgularına ise 40 (% 27,8) hastada rastlanıldı.

Tablo 8. Tanıtıcı özelliklerin incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	65	45,1
Erkek	79	54,9
Durie.Salm.Evre		
1A	23	16,0
1B	7	4,9
2A	18	12,5
2B	2	1,4
3A	60	41,7
3B	34	23,6
Litik lezyon	74	51,4
Plazmositom	44	30,6
Hafif zincir tipi		
Kappa	78	54,2
Lambda	66	45,8
Ağır zincir tipi		
Ig-G	120	83,3
Ig-A	24	16,7
R.ISS.EVRE		
1	21	14,6
2	90	62,5
3	33	22,9

Tablo 8'in devamı

ISS EVRE		
1	25	17,4
2	49	34,0
3	70	48,6
İdrar lambda	21	14,6
İdrar kappa	40	27,8
Plazmasitom sayısı		
1	29	65,9
2	5	11,4
>2	10	22,7
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş (Yıl)	60,5±10,3	62 (35-88)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 9'de laboratuvar bulguları özetlendi.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi

Laboratuvar	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Kreatinin	1,82±1,5	1,3 (0,34-10,1)
Hgb	10,3±2,3	9,85 (1,7-16)
Kalsiyum	9,46±1,3	9,3 (4,9-14,7)
IgG	2628,2±2727,9	1129,5 (124-9780)
IgA	517,7±1400,9	60,5 (6-8431)
IgM	93,1±618,6	29,5 (2-7454)
LDH	270,7±197,2	186 (10-811)
Beta2 Mikroglobulin	8,43±11,2	5,1 (0,6-110,6)
Albumin	3,38±0,8	3,4 (1,4-5,1)
Sedim	61,3±34,3	64 (1-130)
T. Protein	8,37±2,3	7,9 (3,7-15,8)
WBC	7317,4±3093,9	6730 (1740-17250)
LY	1950,1±1088,6	1900 (300-5400)
Nötrofil	4414,1±2359,3	3980 (400-12320)
PLT	225175±107933,9	207500 (21000-657000)
MPV	9,34±1,5	9,8 (6,3-12,2)
CRP	3,98±8,5	1,14 (0,11-47,5)
Kİ Plaz. oranı	61,3±24,9	70 (10-95)
Serum kappa	660,1±2303,5	33 (0,62-17100)
Serum lambda	205,9±439,0	26,8 (0,51-2190)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Litik lezyon oranı plazmositom varlığı olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

R.ISS.Evre 3 ile ISS. Evre 3 oranı plazmositom varlığı olan hastalarda daha yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$).

İdrar. Lambda oranı Plazmositom varlığı olan hastalarda daha yüksek idi ($p<0.001$).

Tablo 10'da yer alan diğer parametreler ile plazmositom grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Tamtıcı özellikler ile plazmositom varlığı arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Plazmositom yok (n=100)	Plazmositom var (n=44)	P
Cinsiyet (n(%))			
Kadın	48 (48)	17 (38,6)	0.298 ^a
Erkek	52 (52)	27 (61,4)	
Durie.Salm.Evre (n(%))			
1A	20 (20)	3 (6,8)	0.158 ^a
1B	5 (5)	2 (4,5)	
2A	14 (14)	4 (9,1)	
2B	2 (2)	-	
3A	40 (40)	20 (45,5)	
3B	19 (19)	15 (34,1)	
Litik lezyon (n(%))	40 (40)	34 (77,3)	<0.001 ^{**a}
Hafif zincir tipi (n(%))			
Kappa	53 (53)	25 (56,8)	0.672 ^a
Lambda	47 (47)	19 (43,2)	
Ağır zincir tipi (n(%))			
Ig-G	82 (82)	38 (86,4)	0.517 ^a
Ig-A	18 (18)	6 (13,6)	
R.ISS.EVRE (n(%))			
1	15 (15)	6 (13,6)	<0.001 ^{**a}
2	85 (85)	5 (11,4)	
3	-	33 (75)	
ISS.EVRE (n(%))			
1	16 (16)	9 (20,5)	<0.001 ^{**a}
2	45 (45)	4 (9,1)	
3	39 (39)	31 (70,5)	
İdrar.Lambda (n(%))	6 (6)	15 (34,1)	<0.001 ^{**a}
İdrar.Kappa (n(%))	24 (24)	16 (36,4)	0.127 ^a
Yaş (Ort±Ss)	61,2±10,1	58,9±10,8	0.180 ^b

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, a: Ki-kare ve Fisher exact, b: Mann Whitney U

Plazmositom varlığı olan hastaların Hb, LDH, beta-2 mikroglobulin, sedimantasyon, WBC, nötrofil, PLT ve MPV değerlerinin oranları, plazmositom varlığı olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.039$; $p<0.001$; $p=0.006$; $p=0.038$; $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.028$; $p=0.031$). Tablo 11’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

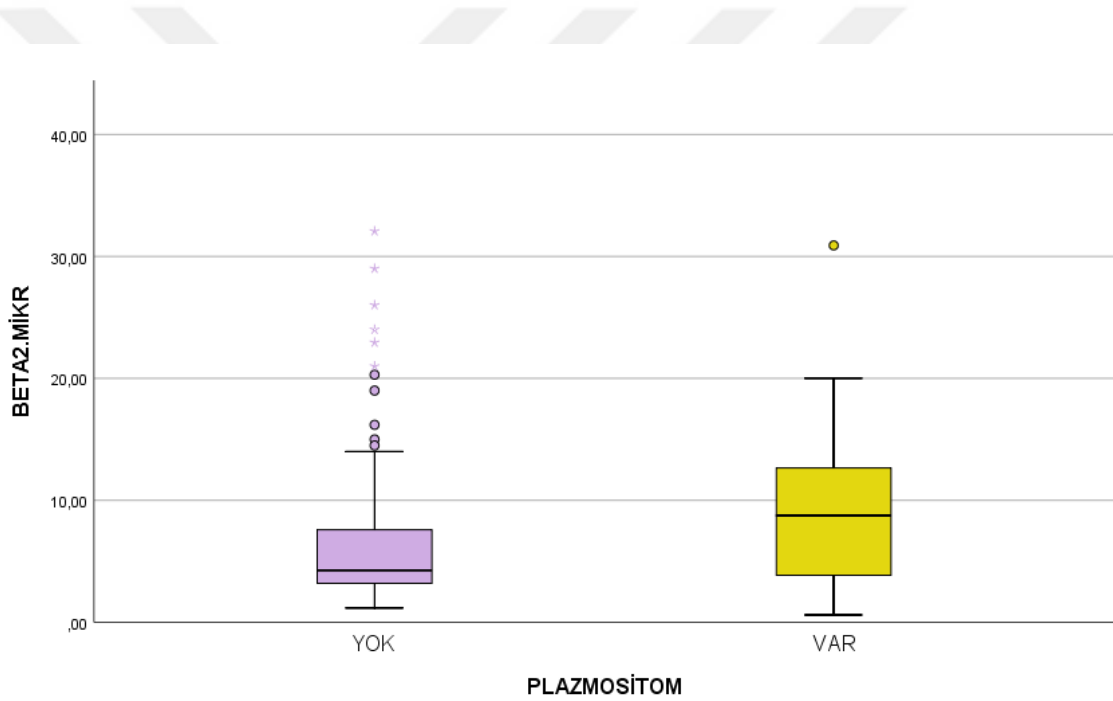
Tablo 11. Laboratuvar bulguları ile plazmositom varlığı arasındaki farklılıkların incelenmesi

Laboratuvar (Ort±Ss)	Plazmositom yok (n=100)	Plazmositom var (n=44)	P
Kreatinin	1,73±1,6	2,03±1,4	0.277 ^b
Hgb	9,99±1,9	11,02±3,0	0.039 ^{*c}
Kalsiyum	9,42±1,2	9,56±1,4	0.241 ^c
IgG	2652,8±2730,4	2572,3±2752,9	0.706 ^c
IgA	662,6±1652,0	188,3±289,1	0.299 ^c

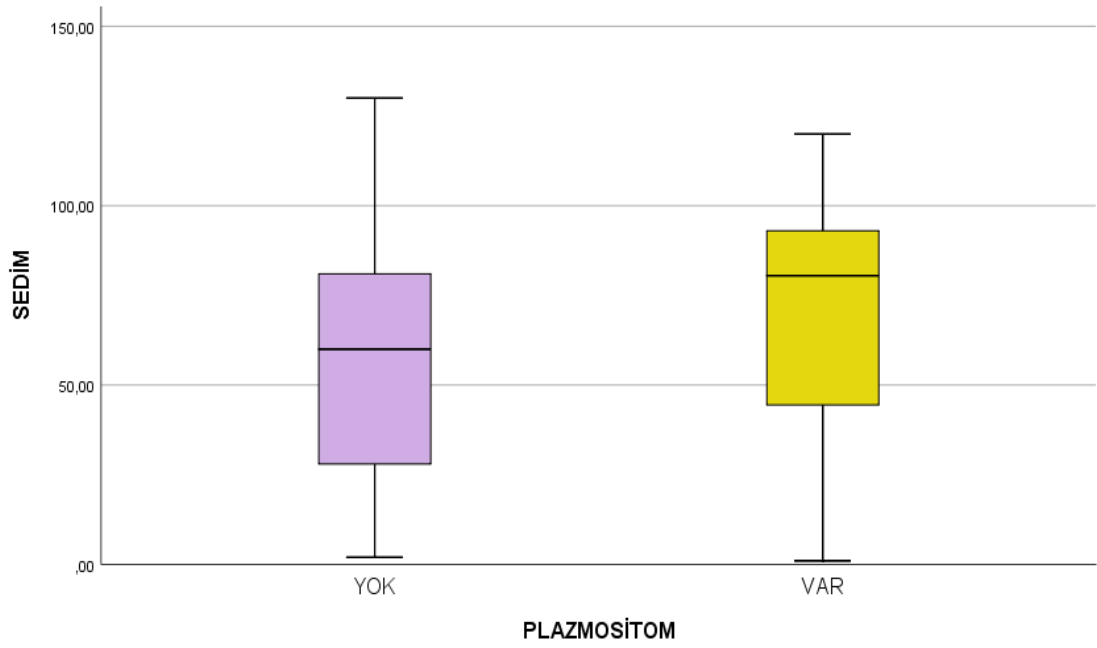
Tablo 11'in devamı

IgM	41,4±35,2	210,7±1117,8	0.350 ^c
LDH	173,1±79,2	492,6±205,7	<0.001 ^{**c}
Beta2 Mikroglobulin	7,11±7,6	11,4±16,4	0.006 ^{**c}
Albumin	3,38±0,7	3,39±0,8	0.977 ^b
Sedimentasyon	57,8±33,4	69,2±35,5	0.038 ^{*c}
T. Protein	8,46±2,3	8,16±2,3	0.213 ^c
WBC	6764,8±2921,0	8573,2±3140,9	<0.001 ^{**c}
LY	1889±1183,2	2089,1±830,0	0.062 ^c
Nötrofil	3958,6±2183,2	5449,3±2440,8	0.001 ^{**c}
PLT	215080±97318,4	248118,2±127127,7	0.028 ^{*c}
MPV	9,19±1,6	9,70±1,5	0.031 ^{*c}
CRP	4,71±9,9	2,32±3,1	0.621 ^c
Kİ Plaz. oranı	63,1±21,7	57,3±30,9	0.444 ^c
Serum kappa	500,8±1425,9	1022,2±3573,7	0.893 ^c
Serum lambda	150,1±223,8	332,9±708,4	0.159 ^c

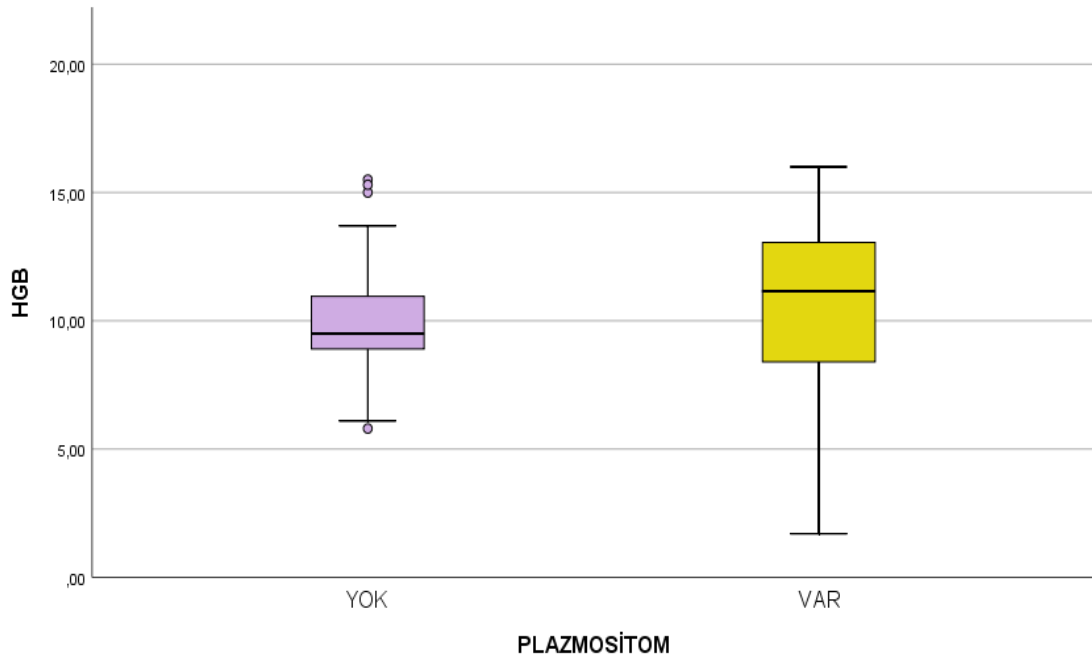
* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, b: Bağımsız Student t-test, c: Mann Whitney U test



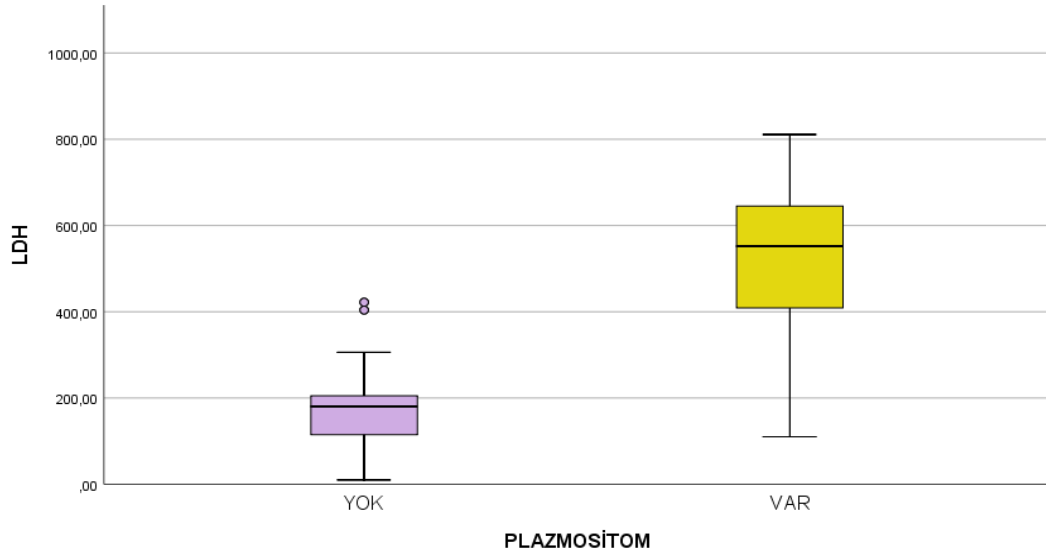
Şekil 1. Hastaların beta-2 mikroglobulin değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar



Şekil 2. Hastaların sedimentasyon değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar



Şekil 3. Hastaların hemoglobin değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar



Şekil 4. Hastaların LDH değeri ile plazmositom grupları arasındaki farklılıklar

Tablo 10 ve 11’de plazmositom grupları ile anlamlı farklılık tespit edilen parametreler Tablo 12’de çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Çalışmada kurulan modele göre litik lezyon varlığının 10,7 kat (OR: 10,712), İdrar lambda varlığının 30,7 (OR: 30,677), ISS Evre 2’nin 0,16 kat (OR: 10,712), R.ISS Evre 3’ün 0,4 kat (OR: 0,403), HgB yüksekliğinin 2,06 kat (OR: 2,060), LDH yüksekliğinin 1,01 kat (OR: 1,015) plazmositom varlığına etkisi olduğu anlaşıldı ($p < 0.05$).

Tablo 12. Plazmositom varlığına etki eden faktörler

	B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.	
					En Düşük	En Yüksek
LİTİK.LEZYON(1)	2,371	,950	0.013	10,712	1,663	69,010
İDRAR.LAMBDA(1)	3,424	1,203	0.004	30,677	2,903	324,132
ISS Evre 1			0,472			
ISS Evre 2	-1,845	0,668	0.006	0,158	0,043	0,585
ISS Evre 3	0,346	0,481	0.001	0,413	0,150	3,629
R.ISS Evre 1			0,997			
R.ISS Evre 2	-1,917	0,667	0.004	0,147	0,040	0,544
R.ISS Evre 3	22,119	0,696	0.016	0,403	0,102	0,759
HGB	,723	,260	0.005	2,060	1,237	3,431
LDH	,015	,003	0.000	1,015	1,009	1,022
BETA2.MİKR	-,031	,066	0,636	,969	,851	1,103
SEDİM	,028	,014	0,054	1,028	1,000	1,058
NÖT	,000	,000	0,358	1,000	1,000	1,001
PLT	,000	,000	0,657	1,000	1,000	1,000
MPV	,396	,272	0,146	1,486	,871	2,535
Constant	-18,682	5,211	0.000	,000		

a. Variable(s) entered on step 1: LİTİK.LEZYON, İDRAR.LAMBDA, HGB, LDH, BETA2.MİKR, SEDİM, NÖT, PLT, MPV., Çok değişkenli lojistik regresyon modeli

Litik lezyon varlığı olan hastalarda R.ISS Evre 3 olma sıklığı daha yüksek idi (p=0.004).

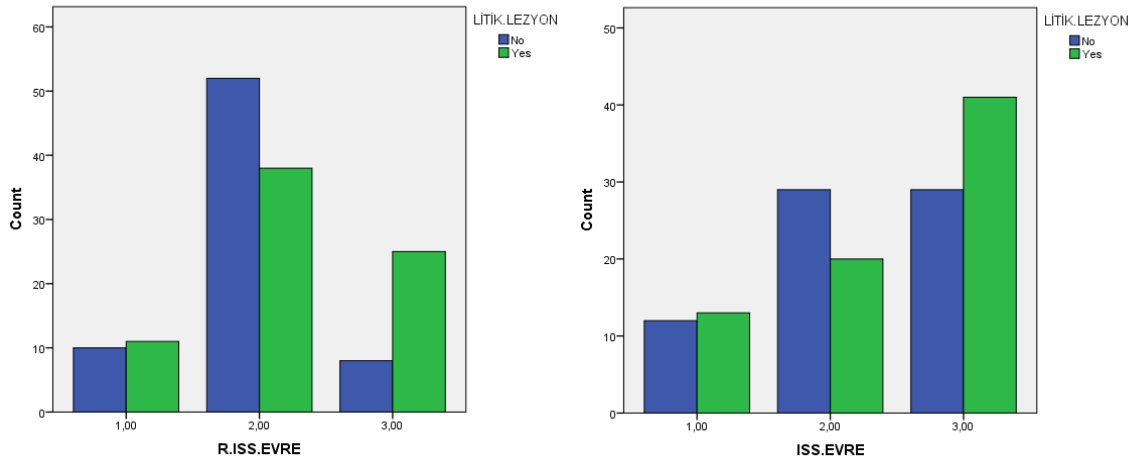
Durie Salmon evre 3A ve 3B görülme sıklığı litik lezyon tespit edilen hastalarda daha yüksek bulundu (p<0.001).

Tablo 13'te yer alan diğer parametreler ile litik lezyon varlığı arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (p>0.05).

Tablo 13. Litik lezyon varlığı ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar

	Litik lezyon yok (n=70)	Litik lezyon var (n=74)	p
Hafif zincir tipi (n(%))			
Kappa	34 (48,6)	44 (59,5)	0.190 ^a
Lambda	36 (51,4)	30 (40,5)	
Ağır zincir tipi (n(%))			
Ig-G	57 (81,4)	63 (85,1)	0.551 ^a
Ig-A	13 (18,6)	11 (14,9)	
R.ISS.EVRE (n(%))			
1	10 (14,3)	11 (14,9)	0.004**^a
2	52 (74,3)	38 (51,4)	
3	8 (11,4)	25 (33,8)	
ISS.EVRE (n(%))			
1	12 (17,2)	13 (17,6)	0.162 ^a
2	29 (41,4)	20 (27,0)	
3	29 (41,4)	41 (55,4)	
İdrar.Lambda (n(%))	10 (14,3)	11 (14,9)	0.922 ^a
İdrar.Kappa (n(%))	17 (24,3)	23 (31,1)	0.363 ^a

* p<0.05, **p<0.001, a: Ki-kare ve Fisher exact test



Şekil 5. Litik lezyon varlığı ile R.ISS Evre ve ISS Evre bulguları arasındaki farklılıklar

5. TARTIŞMA

MM hematolojik kanserlerde ikinci sıklıkta görülen post-germinal B hücrelerinden köken alan, klonal plazma hücrelerinin bir neoplazisidir.¹ Tanının kemik iliğinde veya ilgili kemik lezyonunda plazma hücre infiltrasyonunun gösterilmesine dayanan bu hastalıkta geniş bir semptom ve klinik özellik içeren spektrum mevcuttur. Yorgunluk, kemik ağrısı, tekrarlayan enfeksiyonlar, kanama gibi semptomları veya şikayetleri olan hastalarda anemi (hemoglobin 12 g/dl'nin altında olasılıkla TNF-alfa, IL-1, inflamatuvar sitokinlerin eritropoetin üretimini baskılaması ile ilişkili), litik kemik lezyonu, trombositopeni, hiperkalsemi (serum kalsiyum 11 mg/dl ve üstünde olması), renal hasar (serum kreatinin 2mg/dl ve üstünde olması), hipogamaglobulinemi, hiperviskozite kliniği görülebilir.²⁸ Ekstramedüller miyelom MM hastalarında plazma hücrelerinin kemik iliği dışında bir yerde olması olarak tanımlanabilir. Hastalık kemik ilişkili plazmositom, ekstramedüller hastalık, plazma hücreli lösemi ve soliter plazmositom alt gruplarına ayrılır.⁷⁶ Ekstramedüller hastalık prevalansı net olmayıp bazı serilerde %20'lere kadar görülebilmektedir.⁷³ Ekstramedüller miyelomun prognozu kötüdür. Ekstramedüller nüks ile başvuran hastalarda ortalama sağkalım altı ayın altındadır. MM hastalarının seyri sırasında MR ve PET-BT gibi hassas yöntemlerle hastaların %30'unda gösterilebilir.⁷⁶ Ekstramedüller miyelom yeni tanı MM hastalarının yüzde 7 ile 18'i arasında görülür.⁷² Bizim çalışmamızda ise 144 hastamız içinde 44 hastamızda plazmositom (hastaların %30.6'sı) 77 hastamızda litik lezyon saptanmıştır (hastaların %51.4'ü).

Ekim 2010 ve Ekim 2012 yılları arasında Afrika, Ortadoğu ve Avrupa'dan 22 ülkedeki 2358 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların % 51'i erkek ve hastaların % 43.7'si 65 yaş veya üzerinde olduğu görülmüştür.¹⁰⁵ Kemik iliği plazma hücre biyopsisinde plazma hücre oranı %10 üstünde olan ve CRAB bulgusu eşlik eden yani MM hastalık tanısını karşılayan iki kanser merkezinden 345 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise hastaların 219'u erkek 126'sı kadın ve hastaların ortalama yaşı 61,98 yıl idi.¹⁰⁶ İngiltere ve Almanya'daki 11 merkezde rutin takip altındaki MM hastaları ile yapılan kesitsel bir çalışmada ise takipteki 154 hastanın analizi yapıldığında bu hastaların %63'ünü erkekler oluşturuyordu. Bu hasta grubu ile yapılan analizde takipte hastaların ortalama yaşının ise 64 yıl olduğu tespit edildi.¹⁰⁷ Son olarak Mayo

Klinik'te 1 Ocak 1985'ten 31 Aralık 1998'e kadar MM tanısı konan 1027 hastanın kayıtları gözden geçirilmiş, bu hastaların yüzde 59'unun erkek olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama yaşlarının ise 66 yıl olduğu görülmüştür.⁴³ MM yaşlılıkla sıklığı artan tanıda ortalama yaşın 66-70 yıl olduğu ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülen bir hastalıktır.² Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalamaları 60,5±10,3 yıl olarak bulundu. 79 hasta (%54,9) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızın yukarıda örneklendirilen literatür verileri ile uyumlu olduğu görüldü.

Multipl miyelom hastalarında prognoz ve tedavi tercihinde kullanılan farklı evreleme yöntemleri mevcuttur. ISS Evreleme Sistemi beta-2 mikroglobulin ve serum albumin düzeylerini içeren ve üç evreden oluşan bir sistemdir. Greipp ve arkadaşları tarafından 17 merkezden 10750 yeni tanı multipl miyelom hastasının katılımı ile yapılan çalışmada evre 1 hastalarda 62, evre 2 hastalarda 44, evre 3 hastalarda 29 aylık toplam sağ kalım süreleri görülmüştür.⁵⁴ Palumbo ve arkadaşlarının yaptıkları R-ISS evreleme çalışmasında ise medyan 46 aylık takipte, 5 yıllık sağkalım oranları evre 1'de %82, evre 2'de %62 ve evre 3'de ise %40 olarak saptanmıştır.⁶⁹ Evrelendirme sistemleri prognozu belirlemede en önemli belirteçlerdendir. Bizim çalışmamızda da ISS ve R-ISS evreleri arttıkça, daha önce kötü prognostik özellik gösterdiği bilinen plazmositom varlığına daha sık rastlanıldığı görülmüştür.

Beta-2 mikroglobulin çoğu lenfoid malignenside olduğu gibi MM hastalarında önemli bir prognostik belirteçtir. Hastalıkta yaygın olarak kullanılan ISS evreleme sistemi MMhastalarını beta-2 mikroglobulin ve serum albumin düzeylerine göre evrelendirmektedir. Greipp ve arkadaşlarının geniş katılımlı 10750 hasta ile yaptıkları ISS evreleme çalışmasında beta-2 mikroglobulinin prognostik önemi gösterilmiştir.⁵⁴ Rossi ve arkadaşlarının 148 hastalı çalışmalarında uç organ hasarı olmayan asemptomatik miyelom hastalarında beta-2 mikroglobulin yüksekliği, semptomatik ve daha agresif bir MM'a ilerleyiş ile ilişkilendirilmiştir ve bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir.¹⁰⁸ Aviles ve arkadaşlarının çalışmasında ise soliter plazmositomu olan hastalarda MM gelişme riski ile beta-2 mikroglobulin yüksekliği arasında ilişki görülmüştür.⁸⁴ Bizim hastalarımızda da plazmositomu olan hasta grubunda, olmayan hastalara göre daha yüksek beta-2 mikroglobulin düzeyleri (ortalama 7,11'e karşı 11,4) izlenmiştir.(Şekil 1'de beta-2 mikroglobulin ile plazmositom grupları arasındaki ilişkisi gösterilmiştir.)

MM ile takipli hastalarda eşlik eden tümör yükü ile arasındaki ilişki gösterilen ve Durie&Salmon Evreleme Sistemi'nde kullanılan litik lezyonun kötü bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir.⁵⁹ İki yüz on iki MM ve SMM hastasından oluşan 146'sı MM tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada 99 hastada görüntüleme tetkikleri ile litik lezyon saptanmış. Ve litik lezyonların sınırdaki prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda ise 144 hastamızın 74'ünde litik lezyon görüldü. Ayrıca litik lezyon oranı plazmositom varlığı olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Litik lezyonun plazmositomu olan hastalarımızda da 10,7 katlık artış etkisi yaptığı tespit edildi (Şekil 5'te litik lezyon varlığı ile R.ISS Evre ve ISS Evre bulguları arasındaki farklılıklar gösterilmiştir.).

MM kemik iliğinde %10'un üzerinde klonal plazma hücresi gösterilmesi ve uç organ hasarına atfedilebilecek CRAB bulgularına (hiperkalsemi, renal hasar, anemi, kemik lezyonu) dayanan bir hastalıktır.² Asya'da yedi ülke 23 merkez 3405 semptomatik MM hastası ile yapılan çalışmalarda, bu hastalarda CRAB bulguları anemi % 60, hiperkalsemi %16, kemik lezyonu %60.2 ve kreatinin yüksekliği % 76.6 oranında olarak ölçülmüştür.¹¹⁰ Bizim çalışmamızda ise kemik lezyonu hastaların %51,3'ünde ölçülmüştür. Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde ise ortalama kalsiyum: 9,46 , ortalama kreatin 1,82 , ortalama hemoglobin 10,3 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla değerlendirildiğinde özellikle bizim hasta popülasyonunda anemi ve renal yetmezliğin hiperkalsemiye göre daha ön planda olduğu görülmektedir.

MM kemik iliğinde malign klonal plazma hücrelerinin monoklonal immünglobulin proteinini anormal miktarda üretmesi ile karakterize bir hastalıktır. Üretilen bu immünoglobülinlerin analizi yapıldığında ise %52'sini IgG, % 21'inin IgA, % 16 kadarı hafif zincirlerden (kappa, lambda) oluşmaktadır.¹⁰⁴ Blimark ve arkadaşları tarafından 2008 ile 2015 yılları arasında geniş bir hasta grubu ile yapılan çalışmaya göre hastaların % 58,8'inde IgG tipi, %22,3 'ünde IgA tipi, % 14'ünde Bence Jones (hafif zincir) tipi, kalan % 4,9'unda ise non-sekretuar miyelom veya diğerleri olacak şekilde dağılım gösteren bir dağılım oluşmuştur.⁷⁸ Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın 120'sinde IgG, 24'ünde IgA, 78'inde kappa, 66'sında lambda tipi miyelom görülmüştür. Ağır zincir oranı IgG / IgA: 83,3/ 16,7 hafif zincir kappa/lambda oranı 54,2/ 45,8'dir. IgG ortalaması 2628, IgA ortalaması 517 olarak ölçülmüştür.

LDH değerleri MM hastalarında önemli prognostik durum arz etmektedir.

Simonsson ve arkadaşlarının İsveç merkezli 219 hasta ile yaptıkları çalışmada LDH yüksekliği olan hastaların toplam sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada LDH düzeylerinin serum kreatinin, beta-2 mikroglobulin, timidin kinaz düzeyleriyle de korele olduğu görülmüştür.⁶¹ Yine Dimopoulos ve arkadaşlarının 391 hasta ile yaptıkları çalışmada LDH yüksek olan grubun ilaç direnci ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁵⁸ Gkatzamanidou ve arkadaşlarının çalışmasında da LDH düzeyi yüksek olan hastaların toplam sağkalım süreleri 54 aya karşı 21 ay olarak daha kısa saptanmıştır.⁵⁷ Fassas ve arkadaşları tarafından yapılan ekstrapredüller olarak CNS yerleşimini araştırdıkları çalışmada kromozomal anomalilerle beraber, tanıda yüksek LDH seviyelerinin ekstrapredüller CNS tutulumuyla ilişkili olduğu saptanmıştır.⁵² Chen ve arkadaşlarının MM hastaları ile yaptıkları çalışmada ise ekstrapredüller plazmositomu olan hastalarla LDH seviyeleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.⁴⁷ Bizim çalışmamızda ise plazmositomu olan MM hastalarında, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde (ortalama LDH değeri: 173,1'e karşı 492,6) daha yüksek LDH seviyeleri saptanmıştır. (Şekil 4'te LDH seviyeleri ile plazmositom grupları arasındaki ilişkisi gösterilmiştir.)

MM hastalarında, kemik iliği tutulumu dışında ekstrapredüller hastalık ve tutulum da gelişebilmektedir. Ekstrapredüller tutulumun hastalık seyri açısından kötü prognostik özellikler gösterdiği düşünülmektedir. Zhang ve arkadaşlarının 177 yeni tanı MM hastası ile yaptıkları çalışmada ekstrapredüller tutulumu olan hasta grubunun daha kötü prognostik davranışlar sergilediği görülmüştür. Aynı çalışmada LDH yüksekliği, renal disfonksiyonu olan hastaların da hastalık seyri daha kötü ilerlemiştir.¹¹² Yine Çin merkezli bir çalışmada ise ekstrapredüller tutulumu olan 46 MM hastası ile ekstrapredüller tutulumu olmayan 53 MM hastası karşılaştırılmış ve ortalama sağkalım ekstrapredüller tutulum olan grupta anlamlı şekilde daha kısa saptanmıştır.(42,6 ay ile 53,9 ay). Aynı çalışmada ekstrapredüller tutulum olan hasta grubu daha yüksek beta-2 mikroglobulin düzeyleri ve sık kemik lezyonları ile ilişkili bulunmuştur.¹¹³ Ekstrapredüller plazmositomun yeri ile prognoz üzerine de çalışmalar mevcut olup, Gerry ve Lentch'in SEER verileri ile yaptıkları çalışmada baş-boyun bölgesinde plazmositomu olan grubun, diğer bölgelerde olan hasta grubunda daha iyi özellikler gösterdiğini belirtmişlerdir.¹¹¹ Bizim çalışmamızda ise ekstrapredüller tutulumu olan

hastalarda yukarıdaki literatür verilelerini destekleyecek şekilde beta-2 mikroglobulin seviyesi yüksekliği, LDH yüksekliği, litik lezyon varlığı gibi kötü prognostik parametrelere ekstramedüller tutulumda daha sık rastlanmıştır.

Kan tetkiki yapılan bir hastada yüksek saptanan eritrosit sedimentasyon hızı özellikle sırt ağrısı da tarifleyen hastalarda MM hastalığının önemli bir belirleyicisi olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızının yüksekliğinin ayrıca bu hasta grubunda prognostik önemi saptamak üzere yapılan araştırmalar da mevcuttur.¹⁰³ Alexadrakis ve arkadaşları tarafından 42 MM hastası ve 25 kontrol grubu ile eritrosit sedimentasyon hızının klinik prognostik faktör olarak önemini ortaya koymak için yapılan bir çalışmada eritrosit sedimentasyon hızının MM hasta grubunda sağkalımda önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.¹⁰² Birinci basamak takipte normal ölçülen eritrosit sedimentasyonu hızının hastalığı dışlamasının değerlendirilmesi için 2018 yılında 2703 vaka ile yapılan çalışmada hastalarda MM tanısından önceki kan değerleri ile takibe alınan hastaların tanıdan bir yıl önce kontrol grubunda %46 oranında olan anormal eritrosit sedimentasyon hızı, bir yıl sonra MM gelişecek hastalarda %85 oranında görölmüştür.¹⁰¹ Bizim çalışmamızda hastalarımızın ortalama eritrosit sedimentasyon hızı değerı 61.3 çıkmıştır. Plazmositom olan hastalarımızda ise plazmositom olmayan hastalarımıza göre kötü prognostik faktör olduğu bilinen sedimentasyon anlamlı derecede (57.8 e karşı 69.2) yüksek çıkmıştır. (şekil 2'de sedimentasyon ile plazmositom grupları arasındaki ilişkisi gösterilmiştir.)

6. SONUÇ

Çalışma verilerimiz iki merkezden elde edilen verilerden oluşmasına rağmen hasta popülasyon ve sayısı olarak literatür verileri ile karşılaştırıldığında iyi bir popülasyona sahip olduğumuz ortaya çıkmaktadır. MM hastalarında artık evrelemenin sadece prognoz amacı ile değil, aynı zamanda hastaların tedavilerinde de belirleyici olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamız özellikle evrelemede ve genetik özelliklerin yanında kemik tutulumu ve plazmositom varlığının da olumsuz özelliklerle birlikte olduğunu ortaya koymaktadır. Bu olumsuz özellikler beta-2 mikroglobulin, LDH gibi biyokimyasal parametreler ve ISS evrelemesi, R-ISS evrelemesi ile de uyumluluk göstermekteydi. Sonuç olarak MM hastalarında evrelemenin yanında hastaların ekstramedüller tutulumun varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Tutulumun olması halinde bu hasta gruplarının tedavi yanıtı ve nüksü açısından dikkatli olunması gerektiği ve yeni evreleme sistemi R-ISS yanında ekstramedüller tutulumun da değerlendirilmesini önermekteyiz. Ancak ekstramedüller tutulumun lokalizasyonları bu tutulumlar ile birlikte yeni generasyon genetik analizleri ile birlikte çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara da ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. **Kazandjian D.** Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* **2016;** 43(6):676-681.
2. **Tan D, Chng WJ, Chou T, Nawarawong W, Hwang SY, Chim CS, et al.** Management of multiple myeloma in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol.* **2013;** 14(12):571-81.
3. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin,* **2005;** 55:74-108.
4. **Gebregziabher M, Bernstein L, Wang Y, Cozen W.** Risk patterns of multiple myeloma in Los Angeles County, 1972-1999 (United States). *Cancer Causes Control.* **2006;** 17(7):931-8.
5. **Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Zendejdel K, Adami J.** Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Res* **2007;** 67:5983-5986.
6. **Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O.** Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood.* **2008;** 111(7):3388-94.
7. **Lewis EB.** Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. *Science,* **1963;** 142:1492-1494.
8. **Visfeldt J, Andersson M.** Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. *APMIS,* **1995;** 103:29-36.
9. **Hemminki K, Li X, Czene K.** Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer,* **2004;** 108:109-114.
10. **Crawford J, Eye MK, Cohen HJ.** Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly. *Am J Med,* **1987;** 82:39-45.
11. **Morgan GJ, Davies FE, Linet M.** Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother.* **2002;** 56(5):223-34.

12. **Altieri A, Chen B, Bermejo JL, Castro F, Hemminki K.** Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur J Cancer*, **2006**; 42:1661-1670.
13. **Fairfax KA, Kallies A, Nutt SL, Tarlinton DM.** Plasma cell development: from -cell subsets to long-term survival niches. *Semin Immunol*. **2008**; 20(1):49-58.
14. **Hardy RR, Hayakawa K.** B cell development pathways. *Annu Rev Immunol*. **2001**; 19:595-621.
15. **Melchers F.** Checkpoints that control B cell development. *J Clin Invest*. **2015**; 125(6):2203-10.
16. **Bianchi G, Munshi NC.** Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. **2015**; 125(20):3049-58.
17. **Akhmetzyanova I, Aaron T, Galbo P, Tikhonova A, Dolgalev I, Tanaka M, et al.** Tissue-resident macrophages promote early dissemination of multiple myeloma via IL-6 and TNF α . *Blood Adv*. **2021**; 5(18):3592-3608.
18. **Filella X, Blade J, Guillermo AL, Molina R, Rozman C, Ballesta AM.** Cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1alpha) and soluble interleukin-2 receptor as serum tumor markers in multiple myeloma. *Cancer Detect Prev*. **1996**; 20(1):52-6.
19. **Lauta VM.** Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine*. **2001**; 16(3):79-86.
20. **Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, Solimando AG, Lamanuzzi A, Ria R, et al.** Mechanisms of Resistance to Anti-CD38 Daratumumab in Multiple Myeloma. *Cells*. **2020**; 9(1):167.
21. **Goldsmith SR, Fiala MA, Dukeman J, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein K, Schroeder MA, et al.** Next Generation Sequencing-based Validation of the Revised International Staging System for Multiple Myeloma: An Analysis of the MMRF CoMMpass Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2019**; 19(5):285-289.
22. **Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, **2009**; 113:5412-5417.
23. **Kuehl WM, Bergsagel PL.** Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer* **2002**; 2:175-187.

24. **González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, et al.** Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood* **2007**; 110:3112-3121.
25. **López-Corral L, Sarasquete ME, Beà S, García-Sanz R, Mateos MV, Corchete LA, et al.** SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. *Leukemia*, **2012**; 26:2521-2529.
26. **Chesi M, Robbiani DF, Sebag M, Chng WJ, Aff er M, Tiedemann R, et al.** AID-Dependent Activation of a MYC Transgene Induces Multiple Myeloma in a Conditional Mouse Model of Post-Germinal Center Malignancies. *Cancer Cell*, **2008**; 13:167-180.
27. **Rasmussen T, Kuehl M, Lodahl M, Johnsen HE, Dahl IM.** Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood*, **2005**; 105:317-323.
28. **Dispenzieri A, Kyle RA.** Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* **2005**; 18(4):553-68.
29. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **2014**; 15(12):538-48.
30. **Cline MJ, Berlin NI.** Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med.* **1962**; 33:510-25.
31. **Scarpioni L, Balocchi S, Bergonzi G, Cecchetti M, Dall'Aglio P, Fontana F, et al.** Glomerular and tubular proteinuria in myeloma. Relationship with Bence Jones proteinuria. *Contrib Nephrol.* **1981**; 26:89-102.
32. **DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, Humphrey RL.** Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore).* **1978**; 57(2):151-66.
33. **Iványi B.** Development of chronic renal failure in patients with multiple myeloma. *Arch Pathol Lab Med.* **1993**; 117(8):837-40.
34. **Callander NS, Roodman GD.** Myeloma bone disease. *Semin Hematol.* **2001**; 38(3):276-85.
35. **Roodman GD.** Skeletal imaging and management of bone disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* **2008**; 313-9.

36. **Oyajobi BO.** Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* **2007**; 1(1):4.
37. **Dispenzieri A, Kyle RA.** Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* **2005**; 18(4):673-88.
38. **Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al.** Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* **2015**; 100(1):107-13.
39. **Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E.** Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers (Basel).* **2020**; 12(1):191.
40. **Debureaux PE, Harel S, Parquet N, Lemiale V, Siguret V, Goubeau L, et al.** Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study. *Front Immunol.* **2022**; 13:1069360.
41. **Yamazaki E.** [Diagnostics for multiple myeloma]. *Rinsho Ketsueki.* **2016**; 57(10):2096-2103.
42. **Dietzfelbinger H.** Monoklonale Gammopathie und Multiples Myelom. Vom Zufallsbefund zur lebensbedrohlichen Erkrankung [Monoclonal gammopathy--multiple myeloma]. *MMW Fortschr Med.* **2005**; 147(24):32-3, 35-6.
43. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* **2003**; 78:21-33.
44. **Ting HY, Sthaneshwar P, Bee PC, Shanmugam H, Lim M.** Heavy/light chain assay in the monitoring of multiple myeloma. *Pathology.* **2019**; 51(5):507-511.
45. **Tosi P, Tomassetti S, Merli A, Polli V.** Serum free light-chain assay for the detection and monitoring of multiple myeloma and related conditions. *Ther Adv Hematol.* **2013**; 4(1):37-41.
46. **Craig FE, Foon KA.** Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood.* **2008**; 111(8):3941-67.
47. **Chen HF, Wu TQ, Li ZY, Shen HS, Tang JQ, Fu WJ, et al.** Extramedullary plasmacytoma in the presence of multiple myeloma: clinical correlates and prognostic, *OncoTargets and therapy*, **2012**; 329-334.

48. **Kapadia SB.** Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)*. **1980**; 59(5):380-92.
49. **Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al.** Renal Failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patient from a single institution. *Acrh Intern Med*, **1998**; 158:1889-1893.
50. **MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE, Kelly KA, Crockson RA.** Renal failure in myelomatosis. *Eur J Haematol Suppl*, **1989**; 51:60-65.
51. **Coppola A, Tufano A, Di Capua M, Franchini M.** Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost*. **2011**; 37(8):929-45.
52. **Fassas AB, Ward S, Muwalla F, Van Hemert R, et al.** Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features. *Leuk Lymphoma*. **2004**; 45(2):291-300.
53. **Bataille R, Boccadora M, Klein B, Durie B, Pileri A.** C-reactive protein and beta2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*, **1992**; 80:733-737.
54. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. **2005**; 23(15):3412-20.
55. **Tao ZF, Fu WJ, Chen YB, Yuan ZG, Wang DX, Hou J.** [Prognostic analysis and assessment on the clinical staging systems of multiple myeloma--a report of 206 cases]. *Ai Zheng*. **2006**; 25(4):461-4.
56. **Perosa F, Minoia C, Favoino E, Prete M, Dammacco F.** Staging multiple myeloma patients with active disease using serum levels of beta2m-free HLA class I heavy chain together with IgM or platelet count. *Blood Cells Mol Dis*. **2009**; 42(1):71-6.
57. **Gkatzamanidou M, Kastritis E, Gavriatopoulou MR, et al.** Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2011**; 11(5):409-13.
58. **Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R.** High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* **1991**; 115:931-935.

59. **Durie BG, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. **1975**; 36(3):842-54.
60. **Katzel JA, Hari P, Vesole DH.** Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin*. **2007**; 57(5):301-18.
61. **Simonsson B, Brenning G, Kallander C, Ahre A.** Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*, **1987**; 17:336-339.
62. **Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, Durie BG, Crowley JJ.** Southwest Oncology Group. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol*, **2003**; 122:441-450.
63. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. **2019**; 37(14):1228-1263.
64. **Rajkumar SV.** Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. **2016**; 35:418-23.
65. **Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, et al.** International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group Molecular Classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, **2009**; 23:2210-2221.
66. **Haessler J, Shaughnessy JD, Zhan F, Crowley J, Epstein J, van Rhee F, et al.** Benefit of complete response in multiple myeloma limited to high-risk subgroup identified by gene expression profiling. *Clin Cancer Res*, **2007**; 13:7073-7079.
67. **Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD.** The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. *Leukemia*, **2009**; 23:1941-1956.
68. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Multiple myeloma. *Blood*, **2008**; 111(6):2962-2972.
69. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. **2015**; 33(26):2863-9.
70. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. **2022**; 97(8):1086-1107.

71. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* **2020**; 95(5):548-567.
72. **Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, Cibeira MT, Jimenez R, Powles R.** Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2011**; 29(28):3805-3812.
73. **Weinstock M, Ghobrial IM.** Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*, **2013**; 54(6):1135-1141.
74. **Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al.** Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* **2013**; 27(4):780-791.
75. **Weber DM.** Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, **2005**:373-376.
76. **Touzeau C, Moreau P.** How I treat extramedullary myeloma. *Blood*, **2016**; 127(8):971-976.
77. **Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, Laubach J, Gannon M, Roccaro AM, et al.** Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *British journal of haematology* **2015**; 169(6):851-858.
78. **Billecke L, Murga Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M, et al.** Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, **2013**; 161(1):87-94.
79. **Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al.** Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*, **2012**; 97(11):1761-1767.
80. **Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, Kupska R, Majkova P, Zahradova L, et al.** Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica*, **2014**; 99(2):360-364.
81. **Camilli M, La Vecchia G, Lillo R, Iannaccone G, Lamendola P, Montone RA, et al.** Cardiovascular involvement in patients affected by multiple myeloma: a comprehensive review of recent advances. *Expert Rev Hematol.* **2021**; 14(12):1115-1128.

82. **Azmi AS, Uddin MH, Mohammad RM.** The nuclear export protein XPO1 - from biology to targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* **2021**; 18(3):152-169.
83. **Soekojo CY, Chng WJ.** Treatment horizon in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* **2022**; 109(5):425-440.
84. **Avilés A, Díaz-Maqueo JC, García EL, et al.** Un análisis retrospectivo de 51 casos [Solitary plasmacytoma. A retrospective analysis of 15 cases]. *Rev Invest Clin.* **1990**; 42(4):277-80.
85. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* **2019**; 37(1):62-65.
86. **Zhu C, Song Z, Wang A, Srinivasan S, Yang G, Greco R, et al.** Isatuximab Acts Through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells. *Front Immunol.* **2020**; 11:1771.
87. **Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al.** Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* **2022**; 327(5):464-477.
88. **Rajkumar SV, Kumar S.** Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* **2020**; 10(9):94.
89. **Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, Chanan-Khan AA, Roy V.** Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO Oncol Pract.* **2020**; 16(2):56-66.
90. **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al.** ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* **2017**; 28(4):52-61.
91. **Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M.** Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia.* **2019**; 33(10):2343-2357.
92. **Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al.** Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* **2016**; 30(5):1005-17.
93. **Landgren O, Iskander K.** Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med.* **2017**; 281(4):365-382.

94. **Landgren O, Rajkumar SV.** New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* **2016**; 22(22):5428-5433.
95. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* **2009**; 23(1):3-9.
96. **Dammacco F, Luccarelli G, Prete M, Silvestris F.** The role of recombinant human erythropoietin alpha in the treatment of chronic anemia in multiple myeloma. *Rev Clin Exp Hematol.* **2002**; 1:32-8.
97. **Kalpakci Y, Hacibekiroglu T, Darcin T, AkgunCagliyan G, Cakar MK, Hacıoglu SK, et al.** Efficacy and safety of plasmapheresis in symptomatic hyperviscosity and cast nephropathy: A Multicenter Experience in Turkey. *Transfus Apher Sci.* **2021**; 60(5):103244.
98. **Lei MM, Tavares E, Buzgo E, Lou U, Raje N, Yee AJ.** Denosumab versus intravenous bisphosphonate use for hypercalcemia in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* **2022**; 63(13):3249-3252.
99. **Rowell NP, Tobias JS.** The role of radiotherapy in the management of multiple myeloma. *Blood Rev.* **1991**; 5(2):84-9.
100. **Girmania C, Cavo M, Offidani M, Scaglione F, Corso A, Di Raimondo F, Musto P, et al.** Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev.* **2019**; 34:84-94.
101. **Koshiaris C, Van den Bruel A, Oke JL, Nicholson BD, Shephard E, Braddick M, et al.** Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care. *Br J Gen Pract.* **2018**; 68(674):586-593.
102. **Alexandrakis MG, Passam FH, Ganotakis ES, Sfiridaki K, Xilouri I, Perisinakis K, Kyriakou DS.** The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin Lab Haematol.* **2003**; 25(1):41-6.
103. **Goldschmidt N, Zamir L, Poperno A, Kahan NR, Paltiel O.** Presenting Signs of Multiple Myeloma and the Effect of Diagnostic Delay on the Prognosis. *J Am Board Fam Med.* **2016**; 29(6):702-709.
104. **Sharma A, Binazir T, Sintow A, Lee CC, Shaharyar S, Tache J.** An Extremely Rare Manifestation of Multiple Myeloma: An Immunoglobulin D Secreting Testicular Plasmacytoma. *Cureus.* **2017**; 9(6):1400.

- 105. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M, et al.** EMMOS Investigators. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* **2018**; 18(10):401-419.
- 106. Jalaiekhoo H, Sharifzadeh M, Rajaeinejad M, Keyhani M, Zokaasadi M.** Retrospective Analysis of 345 Multiple Myeloma Cases: An Investigation from 2 Institutions. *Arch Iran Med.* **2018**; 21(9):412-417.
- 107. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al.** Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer.* **2014**; 22(2):417-26.
- 108. Rossi D, Fangazio M, De Paoli L, Puma A, et al.** Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma. *Cancer.* **2010**; 116(9):2188-200.
- 109. Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al.** Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* **2017**; 7(8):599.
- 110. Kim K.** Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *American Journal of Hematology,* **2014**; 89(7):751-756.
- 111. Gerry D, Lentsch EJ.** Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **2013**; 148(6):974-981.
- 112. Zhuang J, Tang W, Li H, Chen M, Han B, Zhu T, et al.** Clinical and cytogenetic characteristics of myeloma patients with overall survival less than 24 months. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* **2015**; 95(10):736-40.
- 113. Zhang YZ, Zhi YQ, Wang YF, Yu Y, Zhao ZG, Wang XF, Zhai QL, Sun BC.** Clinical features and outcome analyses of newly-diagnosed multiple myeloma with extramedullary involvements. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* **2012**; 92(34):2415-8.