



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM İLE TAKİP EDİLEN, UZUN YAŞAM
SÜRESİNE VE KISA YAŞAM SÜRESİNE SAHİP HASTALARIN
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İSMAİL ERAY AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM İLE TAKİP EDİLEN, UZUN
YAŞAM SÜRESİNE VE KISA YAŞAM SÜRESİNE SAHİP
HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İSMAİL ERAY AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. G. HAYRİ ÖZSAN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MULTİPL MYELOM TANIMI.....	2
2.2. MULTİPL MYELOM EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. MULTİPL MYELOM ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.4. MULTİPL MYELOMDA PATOGENEZ.....	3
2.5. MULTİPL MYELOMDA KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME	8
2.6. MULTİPL MYELOMDA TANI, EVRELEME, RİSK SINIFLANDIRMASI VE PROGNOZ	11
2.7. MULTİPL MYELOMDA TEDAVİ YAKLAŞIMI	17
2.8. MULTİPL MYELOMDA KLİNİK ÇALIŞMA SONLANIM KRİTERLERİ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. ETİK KURUL ONAYI	27
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	27
3.2. ÇALIŞMA PLANI	27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR.....	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Tanı Kriterleri)

Tablo 2. SMM (Smoldering Multipl Myelom) Tanı Kriterleri

Tablo 3. Multipl Myelom Tanı Kriterleri

Tablo 4. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MTO)

Tablo 5. Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

Tablo 6. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Tablo 7. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Tablo 8. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Tablo 9. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Tablo 10. Multipl Myelomda Tedavide Kullanılan Ajanlar

Tablo 11. MM tedavisinde kullanılan bazı kombinasyon rejimlerinin kısaltmaları

Tablo 12. Multipl Myelomda Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi

Tablo 13. IMWG Multipl Myelom Klinik Çalışma Sonlanım Kriterleri

Tablo 14. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 15. Toplam Sağkalıma Göre Hastaların Hastalık Özellikli Karşılaştırılması

Tablo 16. Laboratuvar Değerlerinin Sağkalım Süresine Göre Ayrılan Hastalar İçerisindeki Genel Verileri

Tablo 17. Toplam Sağkalıma Göre Hastaların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 18. Toplam Sağkalıma Göre Hastaların OKHN Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 19. Hastaların PFS1 süreleri ve PFS1 Sonlanım Noktası ile 2.sıra Tedavi Tarihi Arasındaki Süreye Göre Karşılaştırması

Tablo 20. Hastaların Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Platelet İlişkili Oranların Karşılaştırılması

Tablo 21. PFS Sürelerinin Sağkalım süresine Göre Ayrılan İki Grup İçerisindeki Genel Bilgileri

Tablo 22. Medyan PFS Süreleri

Tablo 23. PFS Sürelerinin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PFS Sürelerindeki Değişim

Şekil 2. Tüm Hastalardaki 5. PFS süresine kadar olan ortalama PFS süreleri

Şekil 3. Szabo A. ve ark Çalışmasının Median PFS sürelerinin Tedavi Sırasına Göre Değişimi



KISALTMALAR

MM: Multipl Myelom

OKHN: Otolog kök hücre nakli

LDH: Laktat dehidrogenaz

TS, OS: Toplam sağkalım, overall survival

PFS: Progression free survival, hastalıksız sağkalım

AL: Hafif zincir amiloidoz

HZDH: Hafif zincir depo hastalıkları

POEMS: Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamapati ve deri değişiklikleri)

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Önemi belirsiz monoklonal gamapati

SMM: Smoldering Multipl myelom

THD: Türk Hematoloji Derneği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

HSC: Hemopoetic steam cell, hemopoietik kök hücre

Ig: İmmunglobulin

IgH: Ağır zincir gen lokusu

BCR: B hücre reseptörü

VH: Variable ağır zincir

VL: Variable hafif zincir

TLR: Toll Like Reseptör

IL-6: İnterlökin-6

IL-3: İnterlökin-3

IL-7: İnterlökin-7

DKK1: Dickkopf 1

CRAB: Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları

MTO: Myelom tanımlayıcı olay

PET: Pozitif emisyon tomografi

CT: BT, Bilgisayarlı tomografi

EPO: Eritropoietin

MR: Manyetik rezonans

FISH: Floresan İnsitu hibridizasyon

IMWG: International Myeloma Working Group, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi

R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi

FDG: 18F-Florodeoksiglukoz

Sβ2M: Serum B2 Mikroglobulin

CRP: C-reaktif Protein

THD MM BAK: Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi

MRD: Minimal rezidüel hastalık

NGF: Next generation flow

NGS: Next generation sequencing

SUV: Standardized uptake value

mTY, sCR: Mükemmel Yanıt

TY, CR: Tam Yanıt

ÇİKY, VGPR: Çok iyi kısmi yanıt

KY, PR: Kısmi yanıt

SPD: En uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamı

DH, SD: Durağan (stabil) hastalık

İH, PD: İlerleyici (progresif) hastalık

TTP: Time to progression, progresyona kadar geçen süre

EFS: Event free survival, olaysız sağkalım

DFS: Disease free survival, hastalıksız sağkalım

DOR: Duration of response, yanıt süresi

TNT: Time to next treatment, bir sonraki tedaviye kadar geçen süre

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

MLR: Monocyte/lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı

NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio, nötrofil/lenfosit oranı

PLR: Platelet/lymphocyte ratio, platelet/lenfosit oranı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarıma,

Tıbbi Hematoloji Bilim Dalında görev aldığım süre boyunca ve tez çalışma sürecinde hem akademik bilgi birikimiyle, hem iletişim becerileriyle, hem de sunum teknikleri konularında tecrübelerini aktaran, anlayışlılığını ve desteğini gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güner Hayri ÖZSAN hocama,

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve ablama

Bu zorlu maratonda desteğini ve anlayışını sürekli hissettiğim sevgili nişanlım Gözde'ye
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. İsmail Eray AYGÜN

İZMİR 2022

MULTİPL MYELOM İLE TAKİP EDİLEN, UZUN YAŞAM SÜRESİNE VE KISA YAŞAM SÜRESİNE SAHİP HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İsmail Eray Aygün,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, 35340 İnciraltı/İZMİR

ÖZET

Giriş ve Amaç: Multipl Myelom plazma hücrelerinden köken alan malignite olup, 5 yıllık sağkalım oranı %50.7'dir. Ancak toplam sağkalım süresi 10 yılın üzerinde olan hastalar bilinmektedir. Sağkalım süresini etkileyen faktörler; tümör karakteri, hasta karakteri ve tedaviye alınan yanıt şeklinde gruplandırılabilir. Çalışmamızda, toplam sağkalımı 6 yılın üzerinde olan hastalar ile 3 yılın altında olan hastalar arasında sağkalım farkına etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya Ocak 2005-Aralık 2015 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yeni tanı almış, 150 multipl myelom vakası dahil edilmiştir. Demografik veriler, charlson komorbidite indeksi skorları, tanı anındaki serum albümin düzeyi, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin düzeyi, lenfosit düzeyi, nötrofil düzeyi, monosit düzeyi, eritrosit dağılım genişliği (RDW), immunoglobulin alt grupları, ISS (International Staging System) skoru, OKHN öyküsü, kemik tutulumu öyküsü, OKHN yapılan hastalarda OKHN öncesi tedavi yanıtı, OKHN sonrası yanıt sıralı tedavi tarihleri ve hastaların progresyonsuz sağkalım sonlanma tarihleri hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemi kullanılarak geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: 150 hasta, toplam sağkalımı 3 yılın altında 65 hasta ve toplam sağkalımı 6 yılın üstünde 85 hasta olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda tanı anındaki ISS evresi, CMI, Albumin, Kreatinin, CRAB sayıları ve yaş arasında anlamlı ilişki bulundu. Cinsiyet, RDW değerleri ve kemik tutulumu öyküsü yönünden iki grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı. İki grup arasında, OKHN öyküsü varlığı anlamlı bulundu. OKHN öncesi tedavi yanıtı VGPR ve CR olanların oranı, TS >6 yıl olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. OKHN sonrası 100.gün yanıtı anlamlı olarak 3 yıldan kısa yaşayanlarda daha düşüktü. PFS1 süresi bakıldığında, iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). 5. PFS süresine kadar hesaplama yapıldı, 1. PFS süresinden 5. PFS süresine doğru, 2.PFS süresi ile 3. PFS süresi arasındaki fark dışında, diğer sürelerdeki azalma anlamlı olarak bulundu. Ayrıca ileri tedavi sıralarında uzun (>12 ay) 4. PFS ve 3. PFS süreleri tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda özellikle tanı sürecinde görülen kan ve görüntüleme incelemelerinin toplam sağkalım hakkında fikir verdiğini saptadık. OKHN uygun hastaların OKHN

nakli 6ncesindeki yanıt derinliğinin toplam sağkalım 6zerine etkisini g6sterdik. PFS s6relerinin kısalması beklenen bulgu olmakla birlikte ileri tedavi sıralarında g6r6len uzun PFS s6releri, yeni nesil tedavilerin kullanıma girmesi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamız otolog nakil 6ncesi daha derin yanıtların etkisini ortaya koymakta, OKHN sonrası 100.g6n yanıtıyla beraber pekiştirme ve idame tedavilerinin 6nemini desteklemektedir ayrıca yeni ilaçlarla çoklu kombinasyon etkinliğini g6steren çalışmaları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, toplam sağkalım, prognoz, otolog k6k h6cre nakli, progresyonsuz sağkalım



COMPARISON OF CHARACTERISTICS OF PATIENTS FOLLOWED WITH MULTIPLE MYELOMA, WITH LONG-TERM SURVIVAL AND SHORT-TERM SURVIVAL

Dr. İsmail Eray Aygün,

Dokuz Eylül University Faculty Of Medicine, Department of Internal Medicine, Section of Hematology, 35340 İnciraltı/İZMİR

SUMMARY

Introduction and Objective: Multiple Myeloma is a malignancy originating from plasma cells with a 5-year survival rate of 50.7%. However, patients with a total survival of more than 10 years are known. Factors affecting the survival time; It can be grouped as tumor character, patient character and response to treatment. In our study, we aimed to examine the factors affecting the survival difference between patients with a total survival of over 6 years and those with a total survival of less than 3 years.

Methods and Materials: The study included 150 newly diagnosed multiple myeloma cases in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Adult Hematology Clinic between January 2005 and December 2015. Demographic data, charlson comorbidity index scores, serum albumin level at diagnosis, creatinine, calcium, lactate dehydrogenase (LDH), hemoglobin level, lymphocyte level, neutrophil level, monocyte level, erythrocyte distribution width (RDW), immunoglobulin subgroups, ISS (International Staging System) score, history of OKHN, history of bone involvement, treatment response before OKHN in patients who underwent OKCN, response after OKHN, sequential treatment dates, and progression-free survival end dates of the patients were evaluated retrospectively using patient files and electronic registry system.

Results: 150 patients were divided into two groups as 65 patients with a total survival of less than 3 years and 85 patients with a total survival of more than 6 years. As a result of the comparison between the two groups, a significant correlation was found between ISS stage, CMI, Albumin, Creatinine, CRAB numbers and age at the time of diagnosis. There was no significant relationship between the two groups in terms of gender, RDW values and bone involvement history. A history of OKHN was found to be significant between the two groups. The proportion of patients with VGPR and CR before OKHN treatment response was significantly higher in patients with TS >6 years. The 100-day response after OKHN was significantly lower in those who lived less than 3 years. When the duration of PFS1 was examined, a significant difference was found between the two groups ($p<0.001$). Calculation was made until the 5th PFS time, from the 1st PFS time to the

5th PFS time, except for the difference between the 2nd PFS time and the 3rd PFS time, the decrease in other times was found to be significant. In addition, long (>12 months) 4th PFS and 3rd PFS times were detected in the advanced treatment lines.

Discussion and Conclusion: In our study, we found that blood and imaging examinations, especially during the diagnosis process, gave an idea about overall survival. We demonstrated the effect of depth of response on overall survival of OKHN eligible patients before OKCN transplantation. Although shortening of PFS times is an expected finding, long PFS periods seen during advanced treatment may be associated with the introduction of new generation treatments. Our study reveals the effect of deeper responses before autologous transplantation, supports the importance of consolidation and maintenance treatments with the 100th day response after OKHN, and also supports studies showing the effectiveness of multiple combinations with new drugs.

Keywords: Multiple myeloma, overall survival, prognosis, autologous stem cell transplantation, progression-free survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Myelom (MM), malign klonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikimi ile karakterize bir hastalıktır ¹. Tüm yeni tanı kanserlerin %1,8'ini, hematolojik kanserlerin %10'unu ve tüm kanser kaynaklı ölümlerin %2,1'ini oluşturur ^{2,3}. Anemi, kemik ağrısı, kemikte litik lezyonlar, böbrek yetmezliği, yorgunluk, hiperkalsemi, kilo kaybı gibi semptom ve bulgularla ortaya çıkar. Bu semptom ve bulguların çoğu plazma hücrelerinin ya da immunglobulinlerin, böbreğe, kemiğe veya diğer organlara birikmesi ile ortaya çıkar ⁴. Hastalık tanısı, kemik iliği ve biyopsi ile plazma hücre artışının gösterilmesi, artan plazma hücrelerinin ürettiği immunglobulinlerin tespit edilmesi, analizlerle bu hücre ve proteinlerin monoklonalitesinin tespit edilmesi ile konur.

MM için en uygun tedavi, indüksiyon tedavisinin, uygun hastalarda otolog kök hücre nakli (OKHN) ile tamamlanmasıdır. Son dönemde, yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesi ve OKHN ile tamamlanması ile sağ kalım sürelerinde iyileşme mevcuttur ⁵. Mevcut tedavi seçenekleriyle MM tedavisinin 5 yıllık sağ kalımı %50.7'ye ulaşmıştır ². Sağkalım süresini etkileyen faktörler; tümör karakteristiği, hasta karakteristiği ve tedaviye alınan yanıt şeklinde gruplandırılabilir ^{6,7}.

Hastaların sağ kalım süreleri incelendiğinde, bazı hastaların sağ kalım süresi uzun olmakta, 10 yılın üzerinde sağ kalım süresi olan hastalar olduğu bilinmektedir. Daha önceden tümör karakteristiğine yönelik, sitogenetik incelemeleri, tümör evresini ve artmış laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerini değerlendiren prognoz çalışmaları yapılmıştır ⁷. Hasta karakteristiğine yönelik çalışmalar solid tümörlü hasta gruplarda bağımsız faktör olarak incelenmiş olmakla birlikte, MM hasta gruplarında bu tip çalışmaların sayısı daha azdır ⁸.

Bu retrospektif çalışmada, TS (toplam sağkalım süresi) 6 yılın üzerinde olan hastalar ile 3 yılın altında olan hastalarda sağkalım farkına etki eden çeşitli faktörleri ve hastaların izlem sürecinde PFS (progression free survival, hastalıksız sağkalım) süreleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL MYELOM TANIMI

MM, tek bir klonal plazma hücresinin malign proliferasyonu ile karakterize plazma hücre hastalıkları grubundan bir hastalıktır. Plazma hücre hastalıkları bir spektrumdur. Bu spektrum içerisinde multipl myelom (MM), plazmositom, plazma hücreli lösemi ve Waldenström makroglobulinemisi gibi malign hastalıklar, hafif zincir amiloidoz (AL) , hafif zincir depo hastalıkları (HZZH) ve POEMS (Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişiklikleri) sendromu gibi düşük tümör yüklü hastalıklar ve MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance: Önemli belirsiz monoklonal gamapati) ve smoldering multipl myeloma (Asemptomatik multipl myelom, SMM) gibi premalign hastalıklar bulunmaktadır. Bu grup hastalıkların en önemli ortak özellikleri M protein olarak adlandırdığımız monoklonal protein (immunglobulin veya komponenti) salgılamalarıdır ⁹.

Klonal plazma hücresi, plazma hücresi kaynaklı proteinler ve konak cevabı pek çok organda disfonksiyona ve semptomlara neden olur. Kemik ağrısı veya kırığı, enfeksiyona duyarlılık, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, anemi, pıhtılaşma anormallikleri, nörolojik bulgular ve hiperviskozite semptomlarına neden olmaktadır ¹⁰. Monoklonal sürecin göstergesi olan M-proteini, hafif veya ağır zincirler olarak serumda ve/veya idrarda tespit edilir.

2.2. MULTİPL MYELOM EPİDEMİYOLOJİSİ

MM, tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini, hematolojik malignitelerin ise %17'sinden biraz fazlasını oluşturmaktadır ^{2,11}. Tüm kanserlerden ölümlerin %2,1'ini oluşturur. Myelomun tanı yaşı sıklıkla 65-74 arasında olup, ortalama tanı yaşı 69'dur ². Tanıda hastaların %2'si 40 yaşın altında, %38'i 70 yaş ve üzerindedir ⁴. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır, yaklaşık oran 1,4:1 şeklindedir ^{3,4}. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 34000 kişi MM tanısı almaktadır ve her yıl 12000-13000 arasında kişi MM nedeniyle hayatını kaybetmektedir ¹¹. ABD verilerine göre MM insidansı beyaz erkeklerde 100,000'de 8,1, beyaz kadınlarda 100,000'de 5 olarak saptanmış olup, asyalı erkeklerde 100,000'de 5,1 kadınlarda 100,000'de 3,2 olarak görülmüştür ².

Ülkemizde MM verileri güvenilir bir şekilde elde olmamasından ötürü ABD verileri göz önüne alındığında Türk Hematoloji Derneği (THD), her yıl 7500 hastanın MM tanısı alacağını ve her yıl 3500 hastanın MM nedeni ile hayatını kaybedeceğini öngörmektedir ³.

MM'nin 5 yıllık sağ kalım oranı %50.7 olarak görülmekle birlikte, 10 yılın üzerinde sağ kalım süresi olan hastalar olduğu bildirilmektedir^{5,8}. MM'nin median sağ kalımı süresi yaklaşık 3 ile 4 yıldır¹². Proteozom inhibitörleri ve immünmodulator temelli tedavilerin hastalıkta kullanılmasıyla ve OKHN kullanımının artmasıyla son dönemde sağ kalım sürelerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir^{3,8}. Ancak bu gelişmelere rağmen MM halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir.

2.3. MULTİPL MYELOM ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

MM'nin nedeni bilinmemektedir ancak II. Dünya savaşından sonra yaklaşık 20 yıllık dönemde vakalarda artış olması, atom bombasına bağlı radyasyonu düşündürmektedir. MM, çiftçiler, ahşap işçileri, deri işçileri ve petrol ürünlerine maruz kalanlarda beklenenden daha sık görülmüştür¹⁰.

MM'nin gelişiminde rol aldığı düşünülen çeşitli kromozomal değişiklikler ve çoklu genomik olaylar mevcuttur. Henüz tam aydınlatılamamakla birlikte bu karmaşık, heterojen ve çoklu genomik olayların hastalığın gelişimine ve ilerlemesine yol açtığı düşünülmektedir¹³. Hiperdiploidi, 13q14delesyonu, 17p13 delesyonu, translokasyonlar t(11;14), (q13;q32), t(4;14) (p16;q32) ve t(14;16) görülen bazı mutasyonlardır¹⁰.

MM'li hastaların büyük bir kısmının, MM gelişmeden önce asemptomatik premalign bir süreç olan MGUS'tan geçtiği düşünülmektedir¹⁴. MGUS, Batı ülkelerindeki en yaygın premalign hastalıklarından biridir ve 50 yaş üzerindeki beyaz ırkta prevalansı yaklaşık olarak %3 ile %3,5 arasındadır¹⁵. MGUS hastalarına ait uzun dönem takip verileri sonuçlarıyla değerlendirildiğinde, MGUS'un MM gelişimi açısından yüksek risk gösterdiği görülmüştür¹⁶⁻¹⁸. Ancak bu durum her MGUS'un ileride MM'ye dönüşeceği anlamına gelmemektedir; MGUS'a sahip bir bireyin yaşam süresince MM'ye progrese olma riski yaklaşık olarak %10'dur^{9,19}.

SMM ise MGUS ile MM arasında son organ hasarı bulgularının olmadığı bir ara klinik aşamadır. SMM, teşhisten bir sonraki ilk 5 yıl boyunca yaklaşık %10, gelecek 5 yıl boyunca yılda %3 ve daha sonra yılda %1,5 oranında MM'ye ilerler²⁰.

2.4. MULTİPL MYELOMDA PATOGENEZ

2.4.1. Plazma Hücresi ve İmmunoglobulinler

Plazma hücreleri, tüm beyaz hücrelerin kökeni olan hemopoietik kök hücrelerinden (HSC) köken alır. Bir dizi oluşum sırası ile matür naiv B hücresi oluşur, bu hücre oluşumuna kadar olan süreç kemik iliğinde gerçekleşir. Bu süreçte herhangi bir antijenik uyarımdan bağımsız gelişme gerçekleşir ve preimmun immunoglobulinler oluşur. Matür naiv B hücreleri

periferik kan aracılığıyla periferik lenfoid organlara giderek antijenlerle karşılaşır. Antijenle karşılaşma sonrası olgunlaşan B hücrelerinden plazma hücreleri oluşur. Oluşan plazma hücrelerinden Terminal B hücre farklılaşması, diğer bir deyişle antikor üreten plazma hücre oluşumu yine kemik iliğinde gerçekleşmektedir ²¹. B hücreleri üretimi insanlarda yaşam boyunca devam etmektedir, gebelik süresince karaciğerde olan üretim sonrasında kemik iliğinde devam eder ²².

Erken dönemlerde başlayan immunglobulin (Ig) ağır zincir gen lokusunun (IgH) fonksiyonel düzenlenmesi ile Pre-B hücresi oluşur. Pre-B hücrelerinde sitoplazmik μ (sitoplazmik Ig M ağır zinciri) tespit edilebilir. Bunu hafif zincir gen düzenlenmesi izler. Pre-B hücreleri hafif zincir olarak öncelikle Kappa'yı (κ) oluşturmaya çalışır. Kappa'yı oluşturamayan hücrelerde lambda (λ) yapımı görülür. Hafif zincir gen düzenlenmesi ve Ig hafif zincir yapımı sonrası B hücre zarında ilk kez IgM saptanabilir. Membranda IgM saptanan bu hücre immatür B hücresidir ²¹. Oluşan İmmatür B Hücreleri (IgM+) negatif seleksiyon sonrası olgunlaşmalarını tamamlar ve matür naiv B hücreleri oluşur. Matür naiv B hücresi antijenle karşılaşmamış B hücresidir. IgM+, IgD+ matür naiv B hücresi kemik iliğinden ayrılıp periferik kana geçer ve periferik kandaki B lenfositlerinin B lenfositlerinin çoğunluğunu (%60-70) oluşturur ²³. Matür naiv B lenfositleri periferik lenfoid organlara ulaştıktan sonra antijenik uyarım sonucu antikor üretimi yapan plazma hücrelerine ve bellek B hücrelerine dönüşeceklerdir ⁹. B hücreleri humoral immüniteden, antikor yapımından sorumludur. Antikorlar da immünoglobulin yapısındadır.

İmmunglobulinler, iki ağır zincir ve iki hafif zincir olmak üzere 4 zincir içeren Y şeklinde moleküllerdir. İki şekli vardır: Membrana bağlı Ig ve salgılanan Ig. Aralarındaki C-terminal kısımları dışında fark yoktur. İki farkın oluşmasına neden, mRNA oluşumlarındaki farklılıklardır ²⁴. Salgılanan immunglobulinler, genellikle Plazma hücrelerinden salgılanır ve mikroorganizmalara bağlanarak opozinasyon, kompleman aktivasyonu, nötrofizasyon ve diğer bazı fonksiyonların gerçekleşmesinde görev alırlar. Membrana bağlı Ig'ler ise Ig Alfa ve Ig Beta ile B hücrelerinin yüzeyinde antijen için reseptör görevi görür (BCR). Antikorlar da Ig yapısındadırlar. Ig'ler ağır (H) zincirleri, hafif (L) zincirleri, değişken (variable, L) ve sabit (C) kısımlarından meydana gelir. Ig'ler türleri ağır zincir türlerine göre kategorize edilirler: Ig G, IG M, Ig A, Ig D, Ig E. Bu moleküllerde ağır zincir olarak sırasıyla γ , α , μ , δ , ϵ , ağır zincirleri bulunur. Aynı zamanda IG G ve IG A'nın alt grupları da mevcuttur. Ayrıca kappa ve lambda olmak üzere iki tip hafif zincir mevcuttur. Antikorların özgüllüğünü sağlayan ve antijen bağlayıcı yeri de içeren değişken (variabl,V) bölge, Ig molekülünün amino terminal kısmındadır. V bölgenin oluşumuna hem ağır hem hafif zincir katılır ²⁵. Ig V bölgesi bir çift

VH(variabl ağır zincir segmenti) ve VL(variabl hafif zincir segmenti) kısmından oluşmuştur. Bu şekilde Ig molekülünün 2 antijen bağlanma yeri bulunur. Ig C bölgesi ise genel olarak CH1, CH2, CH3, CH4, ile CL kısımlarından oluşur. Çeşitli mekanizmalar, her iki tip Ig türünde de (salgılanan, membrana bağlı) bağlanma bölgelerinde değişik oluşumuna katkı sağlar. Bu değişimler plazma hücrelerinin özgül antikorlar yapabilmesi doğrultusunda gelişen B hücre farklılaşmasında önce kemik iliği sonra lenfoid dokuda germinal merkezde olmak üzere belirli DNA değişimleridir.

Somatik mutasyon, V bölgelerinde varyasyon oluşturmak için bir başka önemli mekanizmadır ²⁶. B hücrelerinin periferik lenfoid organlarda antijenle ilk karşılaşmaları sonrasında düşük afiniteli Ig M antikorları oluşturulur. Yüksek afiniteli antikorların oluşması ise germinal merkezde antijen seleksiyonu ve somatik hipermutasyon sonrası görülür. Karşılaşılan antijene en uygun antikorun yapılabilmesi, somatik hipermutasyon olarak bilinen ve birçok kez yinelenen antikor oluşturma süreci ile mümkün olmaktadır. Somatik hipermutasyon ile karşılaşılan antijene en uygun antikoru yapacak B hücresi seçilir ⁹. Germinal merkezde genellikle tek baz değişimli nokta mutasyonlar antikor afinitesini veya özgüllüğünü değiştirebilir bu süreç ile en uygun variable bölgeye sahip antikor oluşturulur. Bu durum, germinal merkezde meydana gelen afinite olgunlaşması fenomeninde önemlidir. Birçok kez yinelenen bir süreç içinde somatik hipermutasyon ile Ig V bölge genlerinde oluşan DNA modifikasyonu daha özgül yüksek afiniteli antikorlar yapılmasını mümkün kılar ^{9,27}.

İzotip değişiminde, antijenle ilk karşılaşmada oluşan daha düşük afiniteli Ig M antikorlardan sonra, yinelenen antijenik uyarımla yüksek afiniteli Ig G, Ig A, Ig E antikorları oluşmaktadır. Antikorun özgüllüğü korunarak farklı işlev ve izotipik yapıda antikorlar üretilir. Afinite maturasyonu, antijenik uyarıma bağlı olarak germinal merkezde lenfosit hücre seçilmesi ile somatik yüksek afiniteli antikorların oluşumudur. Bu süreçte B hücreleri birçok kez antijenle karşılaşmakta somatik hipermutasyon ve immunglobülin izotipik değişim rekombinasyonu ile DNA modifikasyonları gerçekleşmektedir. Germinal merkezdeki bu DNA değişimleri nedeniyle normal B hücrelerinde immün yanıt sırasında mutasyon görülmesi 10^6 kat fazladır ²⁵.

2.4.2. Önemi Belirsiz Monoklonal Gamapati (MGUS) Oluşumu

MM, patobiyolojisinin temelinde klonal malign plazma hücre proliferasyonu bulunmaktadır. MM öncesinde hemen hemen her hastada görülen MGUS olarak adlandırılan asemptomatik premalign süreç vardır ²⁸.

MGUS oluşumu MM'ye giden ilk adımdır. MGUS etiyolojisinde hasta ilişkili ve çevresel ilişkili pek çok faktör açıklanmıştır, ancak MGUS oluşumunun temelindeki belirsizlik

eldeki verilere rağmen devam etmektedir. Veriler genetik yatkınlıkla birlikte ileri yaş, immünsupresyon, radyasyon, benzen, herbisit maruziyetinin risk faktörleri olduklarını göstermektedir ²⁹⁻³¹. Cinsiyet kıyaslamasına bakıldığında, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmesi, hormonal faktörleri düşündürebilir ancak kesin bir veri bulunmamaktadır ²⁸. Genetik yatkınlık, etnik kökenlere göre insidansın farklı saptanması nedeniyle düşünülmektedir, vakaların ailesel olduğu bazı bulgularla desteklenmektedir. Ancak bu bulgular küçük miktarda olup MGUS içerisinde bilinmeyen bir kısmın oluşturduğu düşünülmektedir. Bu gibi ailesel durumlar, ortak genlerden veya çevresel faktörlerden kaynaklanabilir ²⁸.

Sitogenetik anomaliler MGUS gelişiminde önemli role sahiptir, bazı sitogenetik anormalliklerin paternleri MGUS ve MM'nin klonal plazma hücrelerinde bulunduğu görülmüştür, bu durum sitogenetik anormalliklerin plazma hücre klonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. MGUS ve MM vakalarının çoğunda floresan in situ hibridizasyon (FISH), çok renkli spektral karyotipleme, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon veya gen ekspresyon profili ile saptanan kromozom anormallikleri mevcuttur ³².

Antijenle ilk karşılaşma sırasında Ig M salgılanmaktadır, aynı antijen ile ikinci defa karşılaşma sırasında sınıf değişimi (class switch) denilen mekanizma ile Ig G ve Ig A üretimi sağlanır, bu mekanizma ikincil immun cevap temelini oluşturmaktadır. Ig M'nin sabit bölgesini MGUS vakalarının yaklaşık yarısında "sınıf değişimi" denilen süreç içerisinde translokasyonlar meydana geldiği görülmüştür ve bu translokasyonlar Ig H lokusunu etkileyerek Ig H ile bir onkogenin yan yana gelmesine neden olabilir. Bu onkogenin anormal uyarılması ile MGUS gelişimi açısından ilişki olabileceği düşünülmektedir ve "IgH transloke MGUS" veya "hiperdiploid olmayan MGUS" olarak adlandırılır ³³. Bu translokasyonlarda çok erken aşamalarda siklin D proteinleri ailesinde (siklinler D1, D2 ve D3) de anormallikler görünmektedir ³⁴. Oluşan translokasyon ürünleri daha sonra büyüme ve replikasyonu teşvik etmek için transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri ve hücre döngüsü aracıları olarak görev alır ^{33,35}.

Ig H'nin dahil olmadığı translokasyonların olmadığı vakalar "IgH translokasyonsuz MGUS" veya "hiperdiploid MGUS" olarak isimlendirilmektedir. Bu grup trizomiler ile instabilite göstermektedir ^{36,37}. Hiperdiploidi MGUS ve MM tipik olarak 1, 13 ve 21 kromozomları hariç, bir veya daha fazla tek numaralı kromozomun trizomilerini gösterir ²⁸. Bu trizomi anomalileri tek bir olaydan elde edilmez, çoklu genetik olayların ardışık birikiminin bir sonucudur ³⁸.

Sitogenetik anormalliklere neden olan olaylar değişkenlik gösterse de büyük oranda antijenik situmulasyona verilen anormal yanıt sonucu olduğu düşünülmektedir. Toll Like

Reseptörler'in (TLR'ler) anormal ekspresyonu ya da IL-6 (interlökin-6) reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun bu yanıtı neden olabileceği düşünülmektedir ³⁹. IL-6'nın, oluşan anormal myelom hücrelerinin apoptozdan kaçması için önemli olduğu görülmektedir, yapılan araştırmalarda IL-6 molekülünün reseptör alfa zincirinin (CD 126) aşırı ekspresyonunun olduğu görülmektedir ⁴⁰. Sitogenetik anomaliye sahip olan plazma hücreleri hayatta kalmaları için uygun mikro etkileşimlerin olduğu kemik iliğine gider. Devam eden sitokinlerin salınımı ile MGUS semptomatik hale gelerek MM'ye dönüşmektedir

2.4.3. MGUS'un Multipl Myelom'a İlerlemesi

MM'de görülen pek çok sitogenetik değişikliğin MGUS'ta da görülmesi ^{41,42}, bu karyotipik instabilitenin MM başlangıcında rol aldığını göstermektedir. Ancak her MGUS hastasının MM'e ilerlememesi ikincil değişikliklere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. MGUS'tan MM'ye geçişin yıllık belirli oranda izlenmesi ise bu ek değişikliklerin "rastgele ikinci vuruş" modeli ile açıklanabileceğini düşündürmektedir ¹⁶. Rastgele ikinci vuruş ile MGUS'un MM'ye ilerlemişine neden olan genetik değişiklikler, kontrolsüz hücre çoğalması, hayatta kalma ve DNA onarımının bozulması ile ilişkilidir. Bu ilerlemeyi sağlayan en önemli gen yolakları, MYC'nin yapısal düzenleme ile yeniden aktivasyonu ⁴³, TP53 delesyonu ⁴⁴, NRAS, KRAS, BRAF nokta mutasyonları ile RAS/MAPK yolunun aktivasyonu ⁴⁴, TRAF3, CYLD, NIK veya diğer genlerdeki mutasyonlarla NFkB yolunun aktivasyonu ⁴⁴, MCL1 aşırı ekspresyonu dahil olmak üzere apoptoz düzensizliği ⁴⁴ sayılabilir. MM oluşuma katkı sağlayan bu ikincil mutasyonların tipi ve sıklığı birincil genetik değişikliklerle ilişkilidir ⁴⁵. Bu ilişik genlerle birlikte mevcut olan klonalite uç organ hasarına yola açarak semptomatik hale gelir ve MM'ye gidiş sağlanır.

Uç organ hasarları, osteolitik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi ve bozulmuş renal fonksiyondur. Kemik lezyonları, artmış kemik yıkımı ve azalmış osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Solid tümörlerin yaptığı kemik metastazı genellikle osteoblastik aktivite içermekte olup, radyonükleotid kemik taramalarında sonuç vermektedir, ancak farklı olarak MM osteolitik lezyonlara neden olarak düz radyografilerde daha iyi görüntülenir. RANKL/OPG oranındaki artma osteolitik aktivite lehine artıştan sorumlu olup, osteoblast aktivitesinin baskılanmasında IL-3 (interlökin-3), IL-7 (interlökin-7) ve dickkopf 1 (DKK1) aracı olmaktadır ^{46,47}. DKK1 artışı litik lezyonlardan sorumlu olup, IL-3 ve IL-7 de katkıda bulunmaktadır. Renal fonksiyonların bozulmasından başlıca monoklonal immünglobulin hafif zincir artışı sorumlu olup, ender de olsa ağır zincirlerin de sorumlu olduğu görülmektedir. Aneminin nedeni, klonal

hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu sorumlu olmayıp, temel olarak mikroçevrenin değişmesine bağlı olarak hematopoetik ve progenitör hücrelerin azalmasına bağlıdır ⁴⁸.

2.5. MULTİPL MYELOMDA KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME

2.5.1. Klinik ve Laboratuvar

Multipl myelom hastalarının kliniğinin temelinde plazma hücrelerinin böbrek, kemik veya diğer organlara infiltrasyonu veya Ig depozitlerinin hasarı mevcuttur. Anemi, kemik ağrısı, artmış kreatinin değeri, yorgunluk, halsizlik, hiperkalsemi, kilo kaybı mevcuttur. Bu bulgulardan hareketle Myelom tanımlayıcı olay (MTO) kavramı olarak CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları) kullanılır. CRAB bulguları dışında, hastalarda daha düşük oranlarda olmakla birlikte parestezi, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği (hastaların yüzde 84'ünde >20 mm/saat ve üçte birinde >100 mm/saattir), periferik yaymada rulo formasyonu, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, ateş görülebilir. Ekstramedüller plasmositom hastaların yaklaşık %7'sinde görülmekte olup, PET/CT (Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi) ile tespiti yapılabilmektedir.

2.5.1.1. Anemi

MM hastalarında genellikle normokrom normositik anemi görülmektedir. Aneminin üç mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Tanı anında hastaların yaklaşık %73'snin hemoglobin değeri 12 g/dL'nin altında bulunmakta, %97'sinde ise hastalığın herhangi bir evresinde anemi gelişmektedir ⁴. Anemi oluşum mekanizmaları; kronik hastalık anemisi gerek böbrek hastalığına bağlı olarak gerekse de hastalık ilişkili olarak EPO (eritropoietin) üretiminin göreceli olarak azalması ve M proteinin çok yüksek seyrettiği vakalarda dilüsyonel azalmaya bağlı olabilmektedir ⁴⁹.

2.5.1.2. Kemik Ağrısı

Osteolitik kemik lezyonları, kırıklara kadar gidebilecek ciddi klinik bulgulardan olup hastaların tanı anında yaklaşık %20-25'inde görülmekte, kemik ağrısı ise hastaların tanı anında %60 oranında görülmektedir. Ağrının karakteri genellikle hareketle indüklenir ve dinlenme ile azalacak şekilde olup geceleri uyku sırasında daha az görülür, ancak pozisyon değişikliği ile ortaya çıkabilir. Kemik bulguları en sık olarak kafa kemikleri, vertebra, kaburga kemikleri, sternum, proksimal humerus ve femurda yer alır ^{4,50}.

2.5.1.3. Böbrek Hastalığı

MM hastalarında hastalığın ilk belirtisi yeni ortaya çıkan böbrek yetmezliği olabilir ⁵¹. Tanı anındaki hastaların yaklaşık %25'inde Kreatinin değeri >2 mg/dL'nin üzerindedir. Tanı anında böbrek yetersizliğinin tespiti tanı ve prognostik değer taşıyan bir bulgudur. Böbrek yetmezliği neden olarak iki neden gösterilebilir, bunlar hafif zincire bağlı kast nefropatisi ve hiperkalsemiye bağlı böbrek hastalığı. Myelomlu olgularda görülen böbrek histopatolojisi en sık olarak tübüler atrofi ve fibrozisdir. Tedavi ile MM'li hastaların yarısından çoğunda böbrek hastalıklarında geri dönüşüm sağlanabilir ⁵². Tedavi ile böbrek hastalığında gerileme olan hastaların yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ⁵³.

2.5.1.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi tanımı için serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'den büyük olması gerekir. Hiperkalsemi, kemik demineralizasyonunun bir sonucu olarak tanı anındaki hastaların yaklaşık %28'inde bulunabilir ⁴. Mm'de hiperkalsemi, osteolitik mekanizmalar ve böbrek yetmezliği aracılığıyla meydana gelmektedir.

2.5.1.5. Nörolojik Bulgular

Nörolojik bulgular diğer bulgulara oranla daha ender görülmekle birlikte tıbbi acil içeren klinik durumlara neden olabilmektedir. Plasmositomlara bağlı olarak vertebre basısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük, idrar veya gaita inkontinansının görülmesi tıbbi acil durum olup, MR görüntülemesi ile tespit edilip, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile müdahale edilmesi gerekmektedir. Aynı şekilde ender olmakla birlikte, bazı Ig M M proteini içeren MM vakalarında semptomatik hiperviskosite görülebilmektedir ⁵⁴. Burun kanaması, bulanık görme, nörolojik semptomlar, bulanık görme klinik bulguları olup, tıbbi acil olarak değerlendirilmelidir. Terapötik plazma değişimi ile semptomlarda dramatik gerileme meydana gelmektedir. Plazma değişim kararı laboratuvar bulgularından bağımsız olarak klinik bulgulara bağlı olarak verilir ⁵⁵.

2.5.1.6. Enfeksiyon

Son dönemdeki gelişmelere rağmen, MM'li hastaların önemli bir kısmı hala tanıdan sonraki kısa süre aralığında enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybetmektedir ⁵⁶. Enfeksiyon MM

hastalarında önemli mortalite nedenlerinden biridir ⁵⁷. MM'ye bağlı normal plazma hücre fonksiyonlarının baskılanması, hipogamaglobulinemi, lenfosit fonksiyonlarında bozulma, hastalığa veya tedaviye bağlı olabilen immun baskılanma enfeksiyon için yüksek risk oluşturabilir ⁵⁸.

Yeni tanı MM'lu bir hastada istenmesi gereken laboratuvar incelemeleri aşağıda belirtilmiştir ^{59,60}.

➤ Serum Tetkikleri

- Kreatinin, elektrolit, CRP, sedimantasyon, B2-mikroglobulin, total protein, albumin, LDH, kalsiyum
- Tam kan sayımı, periferik yayma
- Koagulasyon parametreleri
- İmmunglobulin kantitatif değerleri
- Hafif zincir oranı değerlendirmesi
- Serum İmmunfiksasyon Elektroforez

➤ İdrar Tetkikleri

- 24 saatlik idrarda hafif zincir değerlendirmesi
- İdrar elektroforezi, idrar immunfiksasyon, idrarda total protein ve albümin ölçümü

➤ Kemik İliği Değerlendirmesi

- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- Kemik iliği sitoloji, sitogenetik değerlendirme [Kromozom analizi ve FISH (Floresan İnsitu Hibridizasyon)]

2.5.2. Görüntüleme

MM'nin tanısında ve tedavi izleminde görüntüleme önemli yer tutar, düşük doz tüm vücut bilgisayarlı tomografi, PET/CT görüntüleme ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, duyarlılığın daha yüksek olması nedeniyle geleneksel tüm vücut grafinin (Paris Şeması) yerini almıştır ⁵⁹. Multipl myelomdan şüphelenilen hastada daha kolay ulaşılabilir olması, hızlı olması ve maliyet performans oranının iyi olması nedeniyle kontrastsız düşük doz tüm vücut BT önerilmektedir ⁶¹. Ayrıca, smoldering multipl myelom veya soliter plasmositom tanısı konmadan önce rutin olarak MRI veya PET/CT görüntülemesi yapılmalıdır ^{61,62}. Ancak BT'nin Dünyanın her yerinde yaygın olmaması veya bazı ülkelerdeki ekonomik koşullar nedeniyle geleneksel tüm vücut grafinin kullanıldığı bölgeler bulunmaktadır ⁶¹. Bu durumda geleneksel

vücut grafilerinde tanı anında MM'li hastaların yaklaşık yüzde 80'inde litik lezyonlar, yaygın osteopeni veya kırıklar görülmektedir ^{4,63}.

2.6. MULTİPL MYELOMDA TANI, EVRELEME, RİSK SINIFLANDIRMASI VE PROGNOZ

2.6.1. Tanı

Multipl Myelom tanı Kriterleri 2014 yılında IMWG (International Myeloma Working Group, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) güncellenmiş olup, MM tanısı için son organ hasarının ortaya konulmasına vurgu yapmaktadır. Belirli özelliklere sahip smoldering multiple myelom hastalarının takiplerinde tedavi gerektiren myeloma evrilme oranlarının çok yüksek olması nedeniyle bu özellikler IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan olay olarak kabul edilmesi kararlaştırılmıştır. 2014 revizyonu ile daha önceden tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB bulgularına ek olarak üç belirteç eklenmiştir. Bu üç özellik SLiM (Kemik iliği klonal plazma hücre oranının $\geq 60\%$ olması, serbest zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'da birden fazla 5mm veya daha büyük lezyon varlığı) kriterleri olarak adlandırılmıştır.

Tablo 1. MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Tanı Kriterleri) ³

IgM dışı MGUS (IgG & IgA) [Bütün Kriterler Karşılanmalı]
▪ Serum M (Monoklonal) Proteini <3 g/dL ▪ Kemik iliği Klonal Plazma Hücre Oranı <10% ▪ İdrar M proteini <500 mg/24 saat
IgM MGUS [Bütün Kriterler Karşılanmalı]
▪ Serum M proteini IgM <3 g/dL ▪ Kemik İliği Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <10% ▪ Lenfoplazmatik süreçle bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması ▪
Hafif Zincir MGUS
▪ Anormal Serum FLC Oranı (1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı <0,26) (son

dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır)

- İmmüfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)
- Kemik iliği Klonal Plazma Hücre Oranı $<10\%$ *
- İdrar M proteini <500 mg/24 saat

Ve

Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve

Amiloidozun eşlik etmemesi

*Klonalite akış sitometri, immünhistokimya veya immünfloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmalıdır. SLiM ve CRAB (Altta yatan plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtı) bir bütün olarak Myelom Tanımlayıcı Olaylar olarak isimlendirilmiştir.

Tablo 2. SMM (Smoldering Multipl Myelom) Tanı Kriterleri

- Serum M proteini >3 g/dL veya idrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat

Ve/veya

- Kemik iliği Klonal Plazma Hücre Oranı $10-60\%$

Ve

- Amiloidozun eşlik etmemesi

Ve

- Hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması

Tablo 3. Multipl Myelom Tanı Kriterleri

- Kemik iliği Plazma Hücre oranı $\geq 10\%$ veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmositom

Ve

- Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: En azbir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 4) veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 4)

Tablo 4. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MTO)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
- (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\geq 60\%$, - (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı $\geq 100^*$, - (M) Tüm vücut MR’de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.	- (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL’nin üzerinde olması, - (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk’nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL’nin üzerinde olması, - (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL’nin altında olması, - •(B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT’de 5 mm’den büyük osteolitik lezyon. PET’de artmış FDG (18F-Florodeoksiglukoz) tutulumu olması gerekmez).

* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL’nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek MDE Serbest Hafif Zincir oranı bozukluğu ise özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğunun gösterilmesi ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemli olacaktır.

Tablo 5. Soliter Plazmositom ve Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri

Soliter Plazmositom Tanı Kriterleri (Bütün Kriterler Karşılanmalı)
- Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom - Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET-BT) - Uç organ hasarının olmaması - Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması
Plazma Hücreli Lösemi Tanı Kriterleri
- Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının %5 veya üzerinde olması veya periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500/mikroL'nin üzerinde olması

Tablo 6. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları	Serum M Protein g/dL	İdrar M Proteini (mg/gün)	sFLC (sSHO)	Tutulu Hafif Zincir (mg/dL)
Oligosekretuar Myelom	<1	<200	Normal/Anormal	<10
Gerçek Non Sekretuar Myelom	IF negatif	IF negatif	Normal	Normal

IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı: Serum M proteinin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteinin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olması (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile)

2.6.2. Evreleme

Multipl myelom için risk değerlendirme adına pek çok evreleme sistemi geliştirilmiştir. İlk olarak 1975 yılında tanımlanan Durie-Salmon evrelemesi ile prognostik faktörler kombine olarak sınıflandırıldı ⁶⁴. Ancak Duri-Salmon evrelemesinin önemli belirteçlerinden litik lezyon sayısının araştırmacı bağımlı bir durum olmasından dolayı, objektif skorlama sistemi ihtiyacı doğmuştur ^{65,66}. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve uluslararası myelom çalışma grubunun

(IMWG) 2014 yılı evreleme sistemi bunlardan biridir. Ancak en çok kabul gören evreleme sistemi ISS evrelemesinin yenilenmiş hali olan, LDH ve sitogenetik içeren R-ISS (Revize uluslararası evreleme sistemi)'dir ³.

Tablo 7. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2
I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi ≥3,5 g/dL II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L	ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu LDH Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi Yeni risk modellemesi (R-ISS) R-ISS evresi I.ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı
ISS'ye göre ortanca genel sağkalım ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

2.6.3. Risk Sınıflandırması ve Prognoz

Multipl myelomun heterojen yapısı nedeniyle bazı hastalarda hızla kötüleşen semptomlar görülmekle birlikte, bazı hasta gruplarında daha yavaş klinik seyir görülebilmektedir. Son dönemlerde, yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesi ve tedavi başarılarına rağmen yeni teşhis edilen tüm hastaların yaklaşık %25'inin sağkalım süresi 3 yıldan azdır ⁶⁷. Dolayısıyla hastalık seyrinin ilerlemesi veya MM öncülü durumların geniş hasta serileri izlemi sonucunda MM'ye ilerleme riskini öngörmek için belli faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler hastaya özgül faktörler ve hastalığa özgü faktörler olarak sınıflandırılmakta olup, Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Hastaya Özgül Faktörler	Hastalığa Özgül Faktörler
• Yaş • Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi) • Düşük performans durumu • Böbrek hastalığı	• ISS evresi – R-ISS evresi • Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı • Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi • Artmış plazma hücre proliferasyon hızı • Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu • Yüksek sayıda (>400 hücre / mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı • İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi) • Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) • Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler) • İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

Yine tanı anında yapılan, sitogenetik incelemeler sonucunda ortaya çıkan DNA dizileme verileri, myelom hastaları arasında büyük heterojenite göstermekte olup, bazı sitogenetik anomalilerin, diğerlerine göre kıyasla standart tedavi ile daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür ⁶⁸. Kötü prognostik ilişkili ve standart risk ilişkili olan sitogenetik anormallikler Tablo 9’de gösterilmiştir ³.

Tablo 9. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)
• Kompleks karyotipik anomali • t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)* • del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur) • 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)* • Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili • 1p delesyonları • Hipodiploidi * Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.	• Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç) • t(6;14) • t(11;14)* • Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir) *Plazma hücreli lösemi veya AL amiloidoz ile ilişkili olabilir. Not: daha önce del13q da kötü risk grubundaydı ancak neredeyse çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.

LDH, B2 mikroglobulin, albumin, C reaktif protein (CRP), kreatinin, prognozda kullanılan biyokimyasal belirteçlerden bazılarıdır. Evreleme kısmında bahsedilen Durie-Salmon evrelemesinde kreatinin, üç evreye ayrılan hastalarda yüksek ve düşük risk ayrımında kullanılmıştır ⁶⁹. 1980’li yıllarda serum B2 mikroglobulinin (Sβ2M) ortaya çıkmasıyla, Sβ2M,

prognozun tek başına güçlü ve güvenilir prognostik belirteci olarak kabul edildi ⁷⁰⁻⁷². İlerleyen dönemlerde, C-reaktif protein (CRP) ⁷³ ve albumin ⁶⁵ prognostik faktör olarak tanıtıldı ve bu faktörlerin Sβ2M ile birleştirilmesi, tek başına B2-mikroglobuline göre daha iyi prognostik gösterge sağlamadığı gösterilmiştir ^{65,73}. LDH seviyeleri, yeni tanım Multipl myelom hastalarının %10'unda yüksektir ^{74,75}. Yeni ajanların kullanıma girmesiyle yüksek LDH değerinin bu yeni ajanlarla tedavi edilen hastalardaki prognostik değerini görmek için çalışmalar yapılmıştır ve hemen hemen tüm çalışmalarda artan LDH değerinin azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür ⁷⁶. LDH düzeyindeki artışının arkasındaki patofizyoloji, ekstraosseöz hastalık veya yüksek tümör kitlesinin varlığını düşündürebilir ⁷⁴.

2.7. MULTİPL MYELOMDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

MM tanısı alan hastalarda, tedavi seçimi öncesi klinik değerlendirme, risk sınıflandırması ve OKHN uygunluğu değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, seçilecek tedavi rejimi açısından önemlidir. MM'de OKHN için uygunluk ülkeler ve kurumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (THD MM BAK) önerisi, yaş, performans durumu kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonların bütün olarak değerlendirilmesidir. Kesin sınırlar çizilmemekle birlikte, kararın uzman merkezlere bırakılmanın uygun olduğu düşünülmektedir ³.

Risk sınıflandırması ve OKHN uygunluğu değerlendirmesinden sonra indüksiyon rejimi planlanmalıdır. Ancak, indüksiyon rejimi seçimi konusunda genel bir uzlaş yoktur, farklı merkezlerin bu konuda farklı deneyimleri mevcuttur. Çeşitli çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, 3'lü indüksiyon rejimlerinde artmış yanıt oranları, yanıt derinliği, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır ³. THD MM BAK, otolog kök hücre nakline uygun hastalarda proteozom inhibitörü, immünmodulator ilaç ve steroid kombinasyonlarının kullanımı önermektedir ³. OKHN uygun standart riskli hastalarda, VRD(bortezomib + lenalidomid + deksametazon)'nin Rd(lenalidomid + deksametazon)'ye genel sağkalımda üstünlüğünü gösteren faz 3 çalışmaları dikkate alındığında VRD önerilmektedir ⁷⁷. Yüksek riskli hasta gruplarında karfilzomib temelli rejimlerin tercih edilmesi önerilmektedir ³. Ayrıca yüksek riskli genetik belirteci olan hastalarda daratumumab bazlı tedavilerin kullanılabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur ^{78,79}. İndüksiyon tedavisine kullanılan ilaç grupları, ilaç isimleri ve tedavi kombinasyonları tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Multipl Myelomda Tedavide Kullanılan Ajanlar

İmmunmodulatör Ajanlar (İMİD) - Talidomid - Lenalidomid - Pomalidomid
Proteozom İnhibitörleri - Bortezomib - Karfilzomib - Ixazomib
Monoklonal Antikorlar - Daratumumab - Elotuzumab - Isatuximab - Panabinostat
Diğer Tedaviler - Alkile edici ajanlar (siklofosfamid, melfalan) - Doksorubisin - Lipozomal doksorubisin - Bendamustin
Kortikosteroid

Tablo 11. MM tedavisinde kullanılan bazı kombinasyon rejimlerinin kısaltmaları

Üçlü Rejimler - VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon) - KRD (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) - VCD ya da CyBorD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon) - VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon) - CTD (siklofosfamid + telidomid + deksametazon) - PAD (bortezomib + doksorubisin + deksametazo) - DRD (Daratumumab + lenalidomid + deksametazo) - IRD (Ixazomib + lenalidomid + deksametazon) - MPV (melfalan + prednizolon + bortezomib) - (V)AD (vinkristin) (doksorubisin + deksametazon)
--

Dörtlü Rejimler

- Dara VTD (daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon)
- Dara VRD (daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametazon)
- BEAM (karmustin + etoposid + ARA-C + Melfalan)

İkili Rejimler

- Vd (bortezomib + deksametazon)
- Rd (lenalidomid + deksametazon)
- Pd (Pomalidomid + deksametazon)

VCD kombinasyonunun sadece ağır böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda proteozom inhibitörü imid deksametazon kombinasyonuna geçiş amacı ile kısa süreli kullanımını uygun görmektedir. Ancak ülkemizde tedavi geri ödeme koşullarında karfilzomib bazlı tedavilerin ilk sıra tedavide geri ödemesi mevcut değildir. Bu nedenle hasta özelinde değerlendirmeler yapılmakta, çoğunlukla VCD veya VRD tedavisi kullanılmaktadır.

2.7.1. OKHN Uygun Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

İndüksiyon tedavisi sonrası OKHN uygun hastalarda, OKHN erken veya gecikmiş olarak uygulanabilir. Erken OKHN, kök hücre toplandıktan hemen sonra olan nakli ifade etmektedir. Geç OKHN ise ilk relapsa kadar indüksiyon tedavisine devam edilip, relaps ile OKHN yapılmasını belirtmektedir. İndüksiyon tedavisinin OKHN ile tamamlanması, tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında artmış genel sağkalım ile ilişkilidir ⁸⁰⁻⁸². Aynı şekilde indüksiyon sonrası kemoterapi ile OKHN ile konsolidasyonun tamamlandığı çalışmalarda da OKHN'nin PFS süresinde anlamlı uzama sağladığı görülmüştür ⁸³. Dolayısıyla THD MM BAK, uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre naklini standart tedavi ilkesi olarak benimsemektedir ³. Standart riskli MM için erken veya gecikmiş OKHN arasında farklılık olmamakla birlikte her iki seçenek de mantıklıdır ve karar hasta tercihi ile tedavi merkezinin kararına bireyselleştirilir. Yüksek riskli MM hastalarında ise uzun vadeli sağkalım sonuçların verdiği verilere dayanarak erken OKHN'nin faydalı olduğu ve genel sağkalıma olumlu etkisi olduğu görülmektedir ⁸⁴.

Hastalara 3-4 kür indüksiyon tedavisi planlandıktan sonra, uygun dönemde periferik hematopoetik kök hücre toplanır. Multipl myelomda OKHN tek nakil veya planlanmış peşi sıra iki nakil olarak (tandem nakil, ilk nakilden sonraki 6 ay içerisinde uygulanan ikinci otolog kök hücre nakli) uygulanabilir. Otolog kök hücre nakli sonrası konsolidasyon tedavisi, OKHN sonrası alınan yanıt, indüksiyon tedavisi ve idame tedavisi uygulanabilirlik durumuyla ilişkili

olmakta olup THD MM BAK tarafından belirli durumlarda uygulanabileceği yönünde görüş belirtilmektedir ³. İdame tedavisine yönelik yapılan lenalidomid ilişkili çalışmalarda, idame tedavisinin progresyonsuz sağkalımı uzattığı görülmüş ancak yüksek riskli gruplarda genel sağkalım avantajı saptanmamıştır ⁸⁵. Bortezomibe yönelik çalışmalarda da yüksek riskli hasta gruplarında progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım avantajı gösterilmiştir ⁸⁴. THD MM BAK, OKHN sonrası standart riskli hastalarda progresyona kadar lenalidomid idamesini rutin tedavi olarak, yüksek riskli hasta gruplarında idame tedavide proteozom inhibitörleri temelli yaklaşımların tercih edilmesini önermektedir ³.

2.7.2. OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

OKHN uygun olmayan hastalarda, hastanın yaşı, komorbiditeleri, fonksiyonel durumu ve tedaviden beklentileri göz önüne alınarak tedavinin yoğunluğuna hasta karar verilmelidir. SWOG S0777 çalışmasında, VRD kombinasyonunun etkinlik ve tolere edilebilirliği bu hasta grubu üzerinde gösterilmiştir ⁸⁶. THD MM BAK, OKHN uygun olmayan fit hasta grubunda VRD ve VRD lite tedavisini remisyon indüksiyonu olarak önermektedir ³. OKHN'ye uygun olmayan hasta gruplarında bortezomib bazlı üç indüksiyon tedavisini karşılaştıran UPFRONT çalışmasında, VTD ve VMP rejimlerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağ kalım açısından Vd'ye üstün olmadıkları gösterilmiştir ⁸⁷. Bu verilerle THF MM BAK, OKHN uygun olmayan kırılğan hasta grubunda Vd rejimini remisyon indüksiyon tedavi seçeneği olarak uygun bulmaktadır ³. OKHN uygun olmayan hasta gruplarında indüksiyon sonrası idame tedaviye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. MM-015 çalışmasında lenalidomid idame tedavisinin OKHN uygun olmayan hasta grubunda progresyonsuz sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir ⁸⁸. Lenalidomid idamesinin yanında glukokortikoid tedavisinin eklenmesinin net bir faydası gösterilememiştir ^{89,90}. Ayrıca uzun süreli glukokortikoid tedavisinin bilinen yan etkileri akılda tutulmalıdır.

2.7.3. Relaps Refrakter Multipl Myeloma'da Tedavi Yaklaşımı

Relaps hastalık, daha önce tedavi ile minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gereksinimi oluşan hastalık olarak tanımlanır. Refrakter hastalık, tedavi sırasında yanıt vermeyen, ya da son tedaviden sonraki 60 gün içinde progresyon gösteren hastalık olarak tanımlanır ^{91,92}. Relaps ve refrakter hastalık, nüks gelişmiş hastalığın kurtarma tedavisine yanıtsız olması ya da kurtarma tedavisini takiben 60 gün içinde progresyon göstermesi olarak tanımlanır ⁹³. Primer refrakter hastalık, daha önce hiçbir yanıt alınamamış olan refrakter hastalık olarak tanımlanır. Bu grup hastalıklarda, hastaların yaşı,

daha önce aldığı tedaviler, performans durumu, böbrek fonksiyonu ve kemik iliği rezervi dikkate alınmalıdır. Klinik relaps olması durumunda (CRAB bulguları) varsa hasta mutlaka tedavi edilmeli, sadece biyokimyasal relapslarında olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanmayabilir, bu durumlarda hastaların 2 aylık takiplerinde M protein artış oranı, IMWG yanıt değerlendirmesine göre ilerleyici hastalığı olan olanların (indolen nüks) yakın izlemine göre karar verilmektedir. Hastada daha önce kullanılan ilaçlara alınan yanıt durumu ve yan etkilerine göre tekrardan aynı ilaçların kullanılması gündeme gelebilir, ancak kombinasyon tedavisi olarak uygulanması ve hasta bazlı değerlendirme yapılması önerilmektedir ³. OKHN, birinci sıra tedavide yapılmamış ve relaps anında nakile uygun olan hastalar için önemli bir seçenektir. Ancak hastanın daha önceden OKHN öyküsü mevcut ise bu durumda OKHN sonrası relaps gelişmesinin süresi önemlidir, OKHN sonrası idame tedavisi almamış hastalarda 18 ay, idame tedaviden 36 ay sonra relaps meydana gelmişse ikinci OKHN seçenek olabilmektedir. Ancak OKHN sonrası idame almamış hastalarda 12 aydan erken meydana gelen relapslarda ikinci OKHN düşünülmemelidir ³.

2.7.4. Tedaviye Yanıt Değerlendirme

2.7.4.1. IMWG MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) Kriterleri

Tedavi yanıtı değerlendirmek için IMWG'nin yanıt değerlendirme ve minimal rezidüel hastalık kriterleri kullanılmaktadır. MRD (Minimal Rezidüel Hastalık) ve standart yanıt kriterleri aşağıda sıralı şekilde verilmiştir ⁹⁴.

Kalıcı MRD Negatifliği:

Hem kemik iliğinde hem de görüntülemelerde en az 1 yıl ara ile yapılmış 2 farklı değerlendirmede devam etmekte olan MRD negatifliği. Daha uzun süreli kalıcı MRD negatifliği ilerleyen dönemde de değerlendirilebilir (Örneğin 5. yıldaki MRD negatifliği gibi). Kemik iliği incelemesi NGF (next generation flow) ve/veya NGS (next generation sequencing) ile yapılmış olmalıdır.

Flow ile MRD Negatifliği:

Kemik iliği aspirasyonundan en az 10^5 hücrede 1 hassasiyetle multipl myelom için Euroflow MRD tespit standart işlem prosedürü (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) uygulanarak yapılan NGF'de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak aberan klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Sekanslama ile MRD Negatifliği:

Kemik iliği aspirasyonundan en az 10^5 hücrede 1 hassasiyetle ClonoSeq platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması

durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Görüntüleme ile MRD Negatifliği:

NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET/CT’de artmış SUV tutulumu gösteren tüm bölgelerde tutulumun kaybolması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV’u veya etraf normal doku düzeyinin altına düşmesi.

2.7.4.2. Standart IMWG Yanıt Kriterleri

Standart IMWG yanıtları da sıralı şekilde aşağıda verilmiştir .

Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR):

Tam yanıt kriterlerine ek olarak;
Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve
Kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunu gösterilmesi (immünohistokimya için; en az 100 plazma hücresinde κ/λ oranının, κ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)

Tam yanıt (TY-CR):

Serumda ve idrarda immünfiksasyon elektroforezinin negatif saptanması
Kemik iliğinde plazma hücreleri %5’in altında sayılması
Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması

Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):

Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünofiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya
Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması

Kısmi yanıt (KY-PR):

Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya

Eğer serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya

Eğer serum veya idrar M proteinleri ile hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30

veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve

Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile gereklidir.

Minimal Yanıt (MR):

Serum M proteininde $\geq\%25-\leq\%49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $>\%50-<\%90$ azalma olması ve başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile gereklidir.

Durağan (stabil) hastalık (DH-SD):

Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD):

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:

Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı:

- Serum M-komponenti (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL) veya
- Eğer en düşük M protein ≥ 5 g/dL ise serum M proteininde ≥ 1 g/dL artış
- İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) veya
- Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dL) veya
 - Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış ≥ 10) veya

Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması, 1'den fazla lezyonun SPD en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış veya eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/ μ L olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış

Klinik Nüks:

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını direk gösteren;

- Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya
 - Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya
 - Hiperkalsemi ($>11,5$ mg/dL) veya
 - Hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma (tedavi veya diğer myelom dışı nedenlere bağlanamayan) veya
 - Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (myeloma atfedilebilen) veya
- Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite

Tam Yanıtlı Nüks:

Aşağıdakilerden herhangi birisi:

- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya
- Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya
- Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

MRD Negatifliğinden Nüks:

Aşağıdakilerden herhangi birisi:

- İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya
- Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya
- Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi ve MRD negatifliğinin yitilmesi

*Yukarıda kriterlerde bahsedilen IMWG Ölçülebilir Hastalık Tanımı: Serum M proteininin ≥ 1 g/dL olması veya 24 saat idrar M proteininin ≥ 200 mg olması veya serum tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ≥ 10 mg/dL olmasıdır (Serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartı ile).

2.7.5. Multipl Myelomda Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi

Multipl myelom tedavisinde yeni ilaçlar hızla kullanıma girmektedir. Hastalık evrelendirmesi için yeni sınıflamalar ve yanıt değerlendirmek için standartize edilmiş yanıt kriterleri olsa da ^{92,94}, belirli bir tedavi ile görülen yanıt, hastanın daha önce aldığı tedavi sıraları ile ilişkili etkilenmiş olabilmektedir ^{95,96}. 1 sıra tedavi ve yeni sıra tedavi tanımlaması tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Multipl Myelom’da Tedavi Sıra Sayısının Belirlenmesi

1 Sıra Tedavi	→Tek bir ajan ve ya birkaç ilacın kombinasyonundan oluşan rejim veya →Bir rejimden veya çeşitli rejimlerin planlı ardışık tedavisinden oluşur ^{3,97}.
Yeni Sıra Tedavi	→Bir tedavi rejiminin kesilerek yeni bir tedavi rejiminin başlatılması* →Mevcut bir rejimde 1 veya daha fazla ilacın plansız şekilde eklenmesi veya çıkartılması →Planlı tandem nakil haricinde yapılan her yeni kök hücre nakli** (allojenik veya otolog olması fark etmez) yeni sıra tedavi kabul edilir ⁹⁷.

*Verilen rejimdeki tüm ilaçlar durdurulmuşsa, rejimin kesildiği kabul edilir, ancak bazı ilaçlar planlı kesilmişse rejim durdurulmuş sayılmaz. Aynı ilaçlardan oluşan bir rejime ara verilip tekrar başlanması ilaç dozları değişse dahi yeni bir tedavi sırası olarak kabul edilmemelidir ^{3,97}.

**Eğer kök hücre nakli bir indüksiyon veya tekrar indüksiyon tedavisi sonrası planlı bir şekilde uygulanıyor ise ve hatta bu tedavi sonrası idame tedavisi de uygulanıyor ise tüm bu blok tek bir sıra tedavi olarak not edilmelidir ³.

2.8. MULTİPL MYELOMDA KLİNİK ÇALIŞMA SONLANIM KRİTERLERİ

Myelom tedavisinde yeni ilaçların ve bununla birlikte yeni araştırma hedeflerinin oluşmasıyla, hastalığın pek çok aşamasında çok sayıda aktif çalışma başlatılmıştır ⁹². Uluslararası denemeler de olmak üzere çok sayıda çok merkezli çalışmalar yürütülmektedir ^{98,99}. Böyle bir durumda klinik araştırmalarının, sonuçlarının yürütülmesi ve analizinde

tutarlılık esas olmalıdır ⁹². Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) Multipl myelomda klinik araştırma sonuçlarının tek tip raporlanması için bir kılavuz yayınlamış olup, sonlanım kriterleri gereç ve yöntem bölümü içerisinde Tablo 13’te verilmiştir.

Tedavi seçeneklerinin artması ve özellikle idame tedavinin kullanılmasıyla, son dönemde bazı çalışmalarda PFS ve TS’de artışlar gösterilmiştir ^{100,101}. Bazı çalışmalarda TS’de artış olmadan PFS’de düzelmeler olduğu görülmüştür ^{88,102}. Hastaya verilen tedavi, uzun vadede toksisiteyi, ilaç direncini artırarak veya agresif bir klonun evrimini indükleyerek, tümör popülasyonunu veya mikro-ortamı değiştirerek TS’yi (PFS’yi iyileştirmesine rağmen) olumsuz etkileyebilir ^{103,104}. Bu ayrımları yapabilmek adına Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından hematoloji ve onkoloji hastalarında-özellikle idame tedavisi alan hastalarda klinik son nokta değerlendirmek adına “progresyonsuz sağkalım 2” (PFS2) kullanılmasını tavsiye etmiştir ¹⁰⁵. PFS2, tedavi alan popülasyonda, randomizasyon yapılma anından itibaren, ikinci basamak tedaviden sonra hastalık progresyonu veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak hesaplanır ¹⁰⁶. Ancak geçmişe yönelik yapılan değerlendirmelerde, ikinci sıra tedaviden sonra hastalığın ilerleme tarihinin kaydedilmediği durumlar mevcut olabilmektedir, bu tip durumlarda üçüncü basamak tedavinin başlangıç tarihi, PFS2 için sonlanım noktası olarak EMA önerisiyle kabul edilebilmektedir ¹⁰⁵. Optimal sonuçlar için, PFS2 klinik çalışmalarda önceden belirlenmiş son noktası olarak dahil edilmelidir ve nüks eden multipl myelom gibi hastalarda tek tip tedavi sağlamak için bir sonraki basamak tedavisinin kullanımı protokolde belirtilmelidir ¹⁰⁶.

PFS2 ile 2.PFS arasındaki ayrıma dikkat etmek gerekir. PFS2 tedavi amaçlı popülasyonu içerirken, 2.PFS ikinci sıra tedavi başlangıcı ile ikinci hastalık ilerlemesi veya herhangi bir nedenden dolayı ölüm arasındaki farkı ifade etmektedir ¹⁰⁶. Dolayısıyla nüksetmiş ve sonraki sıra tedavisini almış, daha agresif hastalığa sahip olasılığındaki alt hasta grubu ile sınırlıdır. Bundan dolayı PFS2 daha kapsamlı bir analiz sunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Dosya No:7277-GOA /Karar No:2022/22-11 08.06.2022). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Araştırmamız tek merkezlidir. Hastaların klinik bilgilerinin, laboratuvar bilgilerinin ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinin sırasıyla Hematoloji, Arşiv, Başhekimlik Hastane Veri Kayıt Programı “Probel” sisteminden yazılı olarak izinleri alınmıştır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamıza 01.01.2005-31.12.2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen, sistemik tedavi almış, 18 yaş üzeri, verilerine ulaşılabilen 150 multipl myelomlu hasta dahil edildi. Hastaların son izlem tarihi olarak 31.12.2021 tarihi kabul edildi. Multipl myelom tanısı olmayan, MGUS veya SMM tanısı olan, tedavi almayan, dış merkezde tanı ve tedavi alan, yetersiz verisi olan hastalar dahil edilmedi.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Hastalar TS sürelerine göre 3 yıldan az sağkalıma sahip olanlar ile 6 yıl ve daha uzun sağkalıma sahip olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların doğum tarihi, ölüm tarihi, tanı tarihi, laboratuvar değişkenleri, patolojik tanısı, aldığı tedaviler, OKHN tarihleri, tedavi yanıtları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların laboratuvar değerleri, sistemik tedavi almadan önce olacak şekilde kaydedildi. İki grup arasında karşılaştırılmak üzere klinik değişkenler belirlendi. Bu değişkenler cinsiyet, charlson comorbidity index (CMI), m proteini tipi, b2 mikroglobulin değeri, ISS evresi, ekstramedüller tutulum varlığı, kemik tutulumu varlığı, OKHN öyküsü, OKHN öncesi tedavi yanıtı, OKHN sonrası 100.gün yanıtı, CRAB sayısı, albumin, LDH, kreatinin, kalsiyum, CRP, platelet, hemoglobin, RDW (Red Cell Distribution, eritrosit dağılım genişliği), lenfosit/monosit oranı, nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı, platelet sayısı/lenfosit sayısı oranı, PFS1, PF2, PFS3, PFS4, PFS5 süreleri ve ikinci sıra tedavi tarihi olarak belirlendi.

CMI, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Onuncu Revizyon, Klinik Modifikasyon (ICD-10-CM) kodları tarafından tanımlanan tüm komorbiditelerle ilişkili ağırlıklı puanların bir toplamı olarak ölçüldü.

Belirlenen bazı klinik değişkenler içerisinde iki grup arasında karşılaştırma yapılması amacıyla geçmiş çalışmalar göz önüne alınarak sınır değerler belirlendi. LDH için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi biyokimya laboratuvar üst sınırı olan 220 U/L, b2 mikroglobulin için 3,5 mg/L, albumin için 3,5g/dL, kreatinin için 2mg/dL, kalsiyum için 10mg/dL, CRP için 5 mg/L, platelet sayısı için 150.000/mm³, hemoglobin için 10g/dL, RDW için %14,5 değeri belirlendi.

PFS sürelerinin sonlanım noktaları ve belirlenmesi için IMWG Multipl myelom klinik çalışma sonlanım kriterleri kullanılmış olup, tablo 13'te verilmiştir. Geçmişe yönelik yapılan değerlendirmelerde, tedaviden sonra hastalığın ilerleme tarihinin kaydedilmediği durumlarda sıradaki tedavinin başlangıç tarihi, PFS sırası için sonlanım noktası olarak EMA önerisiyle kabul edildi ¹⁰⁵.

Tablo 13. IMWG Multipl Myelom Klinik Çalışma Sonlanım Kriterleri

Time to Progression (TTP-Progresyona kadar geçen süre)	Progresyon dışında kalan ölümler sansürlenerek elde edilen tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre
Progression Free Survival (PFS-Progresyonsuz sağkalım)	Tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre
Event Free Survival (EFS-Olaysız sağkalım)	Olay tanımına göre değişkenlik gösterir. Çoğu çalışmada EFS PFS gibi tanımlanmaktadır. Bazen EFS ölüm ve/veya progresyon dışında ciddi ilaç toksisitesi gibi ek sonlanımları da içerebilir.
Disease Free Survival (DFS-Hastalıksız sağkalım)	Tam yanıtın başlangıcında, tam yanıttan nüks zamanına kadar geçen süre. DFS sadece tam yanıt elde edilen hastalarda geçerlidir.
Duration of Response (DOR-Yanıt süresi)	İlk PR süresinden progresyona kadar geçen süre, progresyon dışı ölüm

	sebepleri sansürlenir. CR ve PR süreleri raporlanmalıdır.
Time to Next Treatment (TNT-Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre)	Çalışmaya dahil edilme tarihinden bir sonraki tedavinin başlangıcına veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre (hangisi daha önce gerçekleşir ise)

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 percentile (Q1-Q3) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki bağımlı ölçüm kıyaslamasında grupların dağılımı normal dağılıma uymadığı durumda Wilcoxon Signed Rank Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Çok gözlü tablolarda anlamlı çıkan p değerleri görüldüğünde ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmış, anlamlı çıkan yüzdeler farklı harflerle gösterilmiştir. P değerinin .05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 23.0 paket programıyla yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 150 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 65'inin (%43,3) toplam sağkalım süresi 3 yılın altında, 85'inin (%56,7) sağkalım süresi 6 yılın üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 14'de sunulduğu gibidir.

Toplam 150 hastanın yaş ortalaması 59,89, ortanca yaş 60 (min.33 max.89) olarak ve 65'i (%43) kadın, 85'i (%57) erkek olarak saptandı. Hastaların 87'si (%58) Ig G, 32'si (%21) Ig A, 28'i (%19) yalnızca hafif zincir sekrete ediyordu. 3'ü (%2) non-sekretuar saptanmakta birlikte Ig M sekrete eden myelom hastası saptanmamıştır. Hastaların 101'i (%67) izlem süresi içerisinde vefat etmişti, 49'u (%33) sağdı. Tüm hastaların ortalama sağkalım süresi 69,74 (min. 2 max.179) olmuştur. Tanı anında 32 (%24) hastanın ISS1, 35 (%26) hastanın ISS2 ve 68 (%50) hastanın ISS3 evresinde olduğu görüldü. 115 hastada (%77) ekstrameduller tutulum tanı anında yokken, 35 hastada (%23) vardı. 32 hastada (%21) tanı anında kemik tutulumu mevcut değilken, 118 hastada (%79) tanı anında kemik tutulumu mevcuttu. 65 hastada (%43) izlem sürecince OKHN uygulanmadı, 86 hastada (%57) OKHN öyküsü mevcut olup 77 hastada (%51) ilk sıra tedavi sonrası OKHN öyküsü mevcuttu. 9 hastada (%6) ise 2. sıra tedavi sonrası OKHN uygulandığı saptandı.

Tablo 14. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri

Tanımlayıcı Özellikler		Sayı	Yüzde (SS)	Medyan (Min-Maks)
Yaş		150	59,89 (10,62)	60 (33-89)
Cinsiyet	K	65	43	
	E	85	57	
İzlem Son Olay	Ölüm	101	67	
	Sağ	49	33	
Sağ Kalım Süresi		150	69,74 (51,71)	79,5 (2-179)
M protein Türü	Ig G	87	58	
	Ig A	32	21	
	Ig M	0	0	
	Hafif Zincir	28	19	
	Non-Sekretuar	3	2	
ISS	ISS Evre 1	32	24	
	ISS Evre 2	35	26	
	ISS Evre 3	68	50	
Ekstrameduller tutulum	Yok	115	77	
	Var	35	23	

Kemik tutulumu	Yok Var	32 118	21 79	
OKHN öyküsü	Yok İlk Sıra sonrası 2. Sıra sonrası	64 77 9	43 51 6	

Genel sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan ve 6 yıldan uzun olacak şekilde gruplandırılan hastaların özellikleri ve tanı anındaki bazı hastalık özellikleri tablo 15'te karşılaştırılmıştır. Üç yıldan kısa sağkalım süresi olan hastalarda 65 yaş üzeri 33 kişi (%51) olup, altı yıldan fazla sağkalım süresi olan hasta sayısından (%18) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$). Üç yıldan kısa sağkalım süresi olan hastalarda CMI skoru 2 ve üzeri olan 54 (%83) kişi saptanmış olup, altı yıldan uzun sağkalım süresi olan hasta sayısından [n:43(%51)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$), ayrıca sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastalarda 6 yıldan uzun olan hastalara göre CMI değeri 0 olma oranı (%1,5) daha düşük (%25,9), 4 olma oranı (%15,4) daha yüksektir (%3,5). Diğer değerler arasında fark anlamlı bulunmamıştır.

Üç yıldan kısa sağkalım süresi olan hastalarda b2mikroglobulin değeri 3,5 ve üzeri olma oranı (%88), altı yıldan uzun sağkalım süresi olan hastalardan (%53) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$). M protein türleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=.063$)

Üç yıldan kısa sağkalım süresi olan hastalarda ISS evresine göre en az bir grupta, altı yıldan uzun sağkalım süresi olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha farklı bulunmuştur ($p<.001$). Yapılan ikili karşılaştırmada 6 yıldan uzun yaşayan hastaların tanı anında ISS evre 1 görülme oranı (%36), 3 yıldan kısa yaşayanlardan (%8,3) daha yüksek, ISS evre 3 görülme oranı(%36) ise daha düşüktür (%68,3). Sağkalım grupları ile OKHN öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<.001$). Üç yıldan kısa yaşayanlarda OKHN yapılmayanların oranı (%73,8), altı yıldan uzun yaşayanlardan (%18,8) daha yüksek, ilk sıra sonrası görülme oranı (%23,1) ise diğer gruptan (%72,9) daha düşük bulunmuştur.

Tablo 15. Toplam Sağkalıma Göre Hastaların Hastalık Özellikli Karşılaştırılması

		Toplam Sağkalım < 3yıl		Toplam Sağkalım >6 yıl		p değeri	
Veriler		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Test	p
Cinsiyet⁺	K	27	42	38	45	0,15	.698
	E	38	58	47	55		
Yaş⁺	<65 yas	32	49	70	82	18,57	<.001
	≥65 yas	33	51	15	18		
CMI Skoru⁺	<2	11	17	42	49	17,01	<.001
	≥2	54	83	43	51		
Charlson[#]	0	1	1,5a	22	25,9b	37,64	<.001
	1	10	15,4a	20	23,5a		
	2	13	20a	22	25,9a		
	3	15	23,1a	15	17,6a		
	4	10	15,4a	3	3,5b		
	5	9	13,8a	2	2,4a		
	6	3	4,6a	1	1,2a		
	7	2	3,1a	0	0a		
	8	1	1,5a	0	0a		
	9	1	1,5a	0	0a		
M proteini Türü[#]	Ig G	33	51	54	64	6,75	.063
	Ig A	13	20	19	22		
	Ig M	0	0	0	0		
	Hafif Zincir	16	25	12	14		
	Non-Sekretuar	3	5	0	0		
B2 mikroglobulin(mg/L)⁺	<3,5	7	12	31	47	17,24	<.001
	≥3,5	50	88	35	53		
ISS⁺	ISS Evre 1	5	8,3a	27	36b	17,96	<.001
	ISS Evre 2	14	23,3a	21	28a		
	ISS Evre 3	41	68,3a	27	36b		
Ekstrameduller tutulum⁺	Yok	52	80	63	74	0,712	.399
	Var	13	20	22	26		
Kemik tutulumu⁺	Yok	11	17	21	25	1,329	.249
	Var	54	83	64	75		
OKHN öyküsü⁺	Yok	48	73,8a	16	18,8b	45,61	<.001
	1. Sıra sonrası	15	23,1a	62	72,9b		
	2. Sıra sonrası	2	3,1a	7	8,2a		
CRAB Skoru Değerlendirme⁺	≥2	44	69	32	41	10,86	.001
	<2	20	31	46	59		

CRAB⁺	0	3	4,7a	7	9a	13,29	.008
	1	17	26,6a	39	50b		
	2	24	37,5a	23	29,5a		
	3	12	18,7a	6	7,7b		
	4	8	12,5a	3	3,8a		

+. Pearson Chi-Square Test, #. Fisher's Exact Test, &. Mann Whitney U Test

Yüzdelere yanında yer alan harfler, satır hizasında incelenmeli, farklı harfler yüzdelere arasındaki farkı ifade etmektedir.

Değerlendirmeye alınan laboratuvar değerlerinin sağ kalım süresine göre ayrılan gruplar içerisinde ait genel verileri tablo16'da gösterilmiştir. Sağkalım süresi 3 yıldan kısa hastaların b2mikroglobulin değerleri ortalama 9,85 mg/L (min.1 max.75) olarak görülmüştür. Sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastaların ise ortalama b2mikroglobulin değeri 6,68 mg/L (min.1,4 max.52,1) olup aralarında anlamlı ilişki mevcuttur ($p = .001$), albümin değeri uzun sağkalıma sahip hasta grubunda ortalama 3,7 g/dL (min. 2,2 max. 5,1), kısa sağkalıma sahip hasta grubunda ortalama 3,25 g/dL (min. 0,8 max. 5,2) olup anlamlı olarak daha düşüktür ($p < .001$). Kreatinin, 6 yıldan uzun sağkalım süresine sahip hasta grubunda ortalama 1,57 mg/dL (min. 0,41 max. 8,74) saptanmıştır. 3 yıldan kısa sağkalıma sahiplerde ortalama 2,35 mg/dL (min.0,45 max.13,84) olup anlamlı olarak daha yüksektir ($p = .013$). Kalsiyum değeri, 3 yıldan kısa sağkalıma sahip hastalarda ortalama 10,94 mg/dL (min. 8,5 max.19,3), 6 yıldan uzun sağkalıma sahip hastalarda ortalama 9,86 mg/dL (min.8 max.16,9) olup kısa sağkalımlı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p = .013$), hemoglobin değeri kısa sağ kalımlı grupta ortalama 9,46 g/dL (min.4,2 max.15,1), uzun sağ kalımlı grupta ortalama 10,66 g/dL (min.5,7 max. 15,3) olup kısa sağkalımlı grupta anlamlı daha düşüktür ($p = .001$) ve RDW değeri 3 yıldan kısa sağ kalımlı grupta ortalama 16,72 (min. 12,1 max.25,7) ile anlamlı olarak daha yüksektir ($p = .02$). LDH, trombosit sayısı ve CRP seviyelerinin değerlendirilmesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo16. Laboratuvar değerlerinin sağkalım süresine göre ayrılan hastalar içerisindeki genel verileri

	Yaşam süresi	n	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Test	p
B2mikroglobulin (mg/L)^a	<3yıl	57	9,85	10,83	7,19	1	75	1173	.001
	>6yıl	66	6,68	7,97	3,83	1,4	52,1		
Albumin (g/dL)^b	<3yıl	64	3,26	0,82	3,3	0,8	5,2	-3,59	<.001
	>6yıl	78	3,7	0,65	3,7	2,2	5,1		
LDH^a	<3yıl	65	274,02	402,49	205	78	3325	2333	.488
	>6yıl	77	209,74	93,01	200	11	523		
Kreatinin (mg/dL)^a	<3yıl	64	2,23	2,35	1,19	0,45	13,84	1889	.013
	>6yıl	78	1,57	1,69	0,95	0,41	8,74		
Kalsiyum (mg/dL)^a	<3yıl	64	10,94	2,3	10,1	8,5	19,3	1660	.001
	>6yıl	78	9,86	1,36	9,6	8	16,9		
CRP^a	<3yıl	61	27,06	62,72	7,5	0,2	434,5	1917	.083
	>6yıl	76	8,68	10,46	5,25	0,2	53		
PLT^a	<3yıl	65	214,34	102,77	204	38	544	2236	.225
	>6yıl	78	230,59	89,63	221	36	506		
HGB^b	<3yıl	65	9,46	2	9,5	4,2	15,1	-3,45	.001
	>6yıl	79	10,66	2,14	10,7	5,7	15,3		
RDW^a	<3yıl	65	16,72	2,87	15,8	12,1	25,7	1962	.02
	>6yıl	78	15,83	2,93	15,2	12	26,4		

a. Mann Whitney U Test; b. Bağımsız iki örneklem t testi

Sağkalım süresi 3 yıldan kısa ve 6 yıldan uzun hastaların laboratuvar değerlerine göre karşılaştırılması Tablo 17’da sunulmuştur. Sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastaların albümin değerinin 3,5 g/dL’den küçük olma oranı (%61), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalardan (%32) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.001). Sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastaların kreatinin değeri 2 g/dL ve üzeri olma oranı (%33), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalardan (%18) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=.041). Kalsiyum değerinin 11 mg/dL sınırına göre yüksek ya da düşük olmasına göre yapılan değerlendirmede, sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastaların kalsiyum değerinin 11 g/dL ve üzerinde olma oranı (%33), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalara göre (%15) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.014). Sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastaların trombosit değerinin 150.000/ml den küçük olma oranı (%29), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalardan (%14) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.027). Ayrıca sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastaların hemoglobin değerinin 10 g/dL’den küçük olma oranı (%62), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalardan (%39) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.008).

Tablo17. Toplam Sağkalıma Göre Hastaların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değişkenleri		Toplam Sağkalım < 3yıl		Toplam Sağkalım >6 yıl		P değeri	
		n	%	n	%	Test	p
Albumin (g/dL) ⁺	<3.5	39	61	25	32	11,85	.001
	≥3.5	25	39	53	68		
LDH (U/L) ⁺	<220	38	58	45	58	0,001	.998
	≥220	27	42	32	42		
Kreatinin (mg/dL) ⁺	<2	43	67	64	82	4,18	.041
	≥2	21	33	14	18		
Kalsiyum (mg/dL) ⁺	< 11	43	67	66	85	5,99	.014
	≥11	21	33	12	15		
CRP (mg/L) ⁺	<5	23	38	37	49	1,66	.198
	≥ 5	38	62	39	51		
Trombosit Sayısı(mm3) ⁺	< 150.000	19	29	11	14	4,89	.027
	≥150.000	46	71	67	86		
RDW ⁺	≤%14.5	15	23	27	35	2,27	.131
	>%14.5	50	77	51	65		
Hemoglobin (g/dL) ⁺	<10	40	62	31	39	7,09	.008
	≥10	25	39	48	61		

+. Pearson Chi-Square Test

Sağkalım süresine göre iki gruba ayrılmış hastaların OKHN ilişkili verilerine göre karşılaştırılması tablo 18’de sunulmuştur. Sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastalarda OKHN yapılma oranı (%26), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalardan (%81) anlamlı olarak daha yüksektir (p<.001). Sağkalım durumu ile OKHN öncesi yanıt durumu arasında yapılan iki farklı karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=.044) ve (p=.021). Sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastalarda otolog öncesi değerlendirmede PR oranı (%59), sağkalım süresi 6 yıldan uzun olan hastalardan (%29) daha yüksektir (p=.021). OKHN öncesi yanıt durumu derin olan hasta grubunun oranı uzun sağkalım olan hastalar içerisinde daha yüksektir. Yanıt derinleştikçe bu oran artmaktadır. OKHN öncesi yanıtı VGPR veya CR olan hasta grubunun 6 yıldan uzun sağkalımlı hastalardaki oranı (%71), 3 yıldan kısa sağkalımlı hastalardaki oranından (%41) anlamlı olarak daha yüksektir.

Uzun ve kısa sağkalıma göre ayrılmış hasta grupları içerisinde OKHN yapılan hastaların 100.gün yanıtlarına yönelik yapılan ikili karşılaştırmalarda sağkalım süresi 3 yıldan kısa olanlarda stabil veya progrese olma oranı (%46,2), 6 yıldan büyük olanlardan (%10,5) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 18. Toplam Sağkalıma Göre Hastaların OKHN Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Toplam Sağkalım < 3yıl		Toplam Sağkalım >6 yıl		P değeri	
		n	%	n	%	Test	p
OKHN öyküsü⁺	OKHN yapılmamış	48	74	16	19	45,58	< .001
	OKHN yapılmış	17	26	69	81		
OKHN öncesi yanıt⁺	CR	0	0a	8	11,6a	6,26	.044
	VGPR	7	41,2a	41	59,4a		
	PR	10	58,8a	20	29b		
OKHN 100.gün yanıt[#]	CR	1	7,7a	11	16,4a	9,06	.032
	VGPR	5	38,5a	35	52,2a		
	PR	1	7,7a	14	20,9a		
	Stabil	5	38,5a	5	7,5b		
	Progrese	1	7,7a	2	3a		
OKHN öncesi değerlendirme⁺	PR	10	59	20	29	5,35	.021
	CR veya VGPR	7	41	49	71		

+. Pearson Chi-Square Test, #. Fisher's Exact Test

Yüzdelerin yanında yer alan harfler, satır hizasında incelenmeli, farklı harfler yüzdelere arasındaki farkı ifade etmektedir.

Hastaların PFS1 sürelerinin karşılaştırılması ve TNT tarihleri ile PFS1 sonlanım tarihi arasındaki karşılaştırılması ile ilgili veriler Tablo19'de verilmiştir. Sağkalım süresi 6 yıldan büyük hastalarda PFS1 süresi ($p < .001$) ve tedavi süresi ($p = .001$) anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo19. Hastaların PFS1 süreleri ve PFS1 sonlanım noktası ile 2.sıra tedavi tarihi arasındaki süreye göre karşılaştırması

	Yasam süresi	n	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Test	p
PFS1süre	<3yıl	65	11,89	8,01	10	1	33	843	< .001
	>6yıl	85	45,87	36,99	38	4	172		
PFS1-TNT	<3yıl	36	2,39	2,28	1	1	8	780	.001
	>6yıl	71	8,28	13,85	3	1	88		

Mann Whitney U Test

Hastaların iki grup içerisinde tanı anında tam kan sayımı ile görülen lenfosit/monosit, nötrofil/lenfosit ve platelet sayısı/lenfosit oranları karşılaştırılmıştır, tablo20'de gösterilmiştir. Yapılan karşılaştırma sonrasında sağkalım süresi 3 yılın altında olanlar ile 6 yılın üstünde olan hastalar arasında üç değerlendirme için de anlamlı farklılık görülmemiştir ($p = .877$, $p = .361$, $p = .557$)

Tablo20. Hastaların Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Platelet ilişkili Oranların Karşılaştırılması

	Yaşam süresi	n	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Test	p
Lenfosit/Monosit	<3yıl	64	3,86	1,85	3,6	1,13	9	2426,5	.877
	>6yıl	77	4,36	4,02	3,6	0	29		
Nötrofil/Lenfosit	<3yıl	65	2,55	1,92	1,88	0,67	9,5	2279	.361
	>6yıl	77	3,47	3,87	2,05	0,54	18,75		
Platelet/Lenfosit	<3yıl	65	134,45	88,26	119,17	10,26	416,67	2359	.557
	>6yıl	77	145,68	98,8	112,73	7,5	534		

Hastaların PFS sürelerine ilişkin genel bilgileri tablo 21 ve 22’de sunulmuştur. Sağkalım süresi 3 yıldan düşük hastalarda 6 yıldan büyüklere göre PFS1 süresi, PFS2 süresi ve PFS3 süresi daha düşüktür ($p<.001$).

Tablo21. PFS sürelerinin sağkalım süresine göre ayrılan iki grup içerisindeki genel bilgileri

	Yaşam süresi	n	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Test	p
1.PFS süre^a	<3yıl	65	11,89	8,01	10	1	33	843	< .001
	>6yıl	85	45,87	36,99	38	4	172		
2.PFS süre^a	<3yıl	36	4,86	4,05	3,5	1	20	161	< .001
	>6yıl	71	33,85	30,79	21	3	131		
3.PFS süre^a	<3yıl	11	2,82	1,33	3	1	5	43	< .001
	>6yıl	43	23,86	28,16	14	2	114		
4.PFS süre	<3yıl	2	6	5,66	6	2	10	-	-
	>6yıl	28	10,11	7,61	7	3	29		
5.PFS süre	<3yıl	1	1	.	1	1	1	-	-
	>6yıl	20	6,45	4,17	5,5	1	14		

a. Mann Whitney U Test

Tablo22. Medyan PFS süreleri

	n	Ort	SS	Medyan	Q1	Q3	Min	Maks
1.PFS süre	150	31,15	32,93	19,5	10	41	1	172
2.PFS süre	107	24,09	28,65	12	5	33	1	131
3.PFS süre	54	19,57	26,5	9,5	4	20	1	114
4.PFS süre	30	9,83	7,49	7	4	14	2	29
5.PFS süre	21	6,19	4,24	5	3	9	1	14

Hastaların sağkalım sürelerine göre ayrılmadan tüm hastalar özelinde yapılan progresyonsuz sağ sürelerine göre yapılan değerlendirmeler tablo 23’te verilmiştir. Bu PFS sürelerinin ardışık zamanlardaki farklılığını tespit etmek için iki eş arası fark testleri yapılmıştır.

Buna göre PFS sürelerinde 1’den 2’ye azalma ($p=.042$), 3’ten 4’e azalma ($p=.047$) ve 4’ten 5’e azalma ($p=.019$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

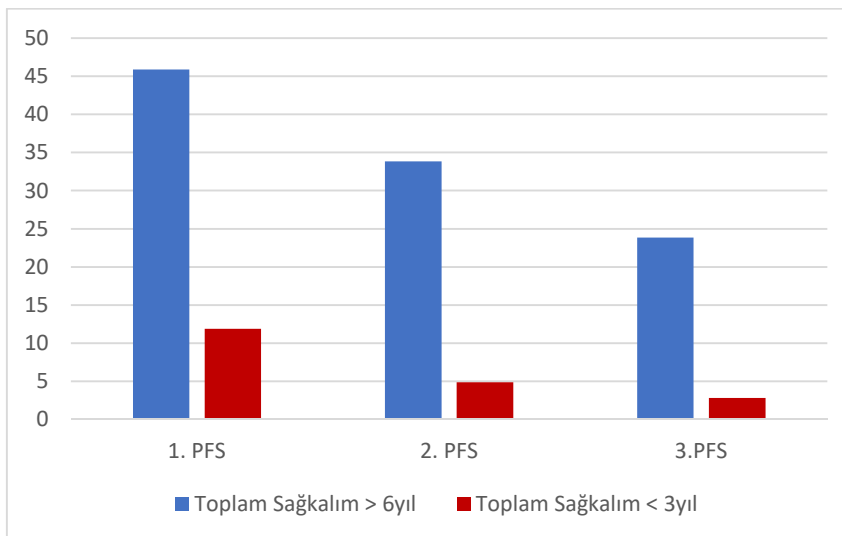
Tablo23. PFS sürelerinin Karşılaştırılması

	n	Ort	SS	Medyan	Min	Maks	Test	p
1.PFS süre	107	26,56	22,31	20	3	114	-2,03	.042
2.PFS süre	107	24,09	28,65	12	1	131		
2.PFS süre	54	20,04	19,72	14	2	85	-0,73	.466
3.PFS süre	54	19,57	26,5	9,5	1	114		
3.PFS süre	30	19,97	25,2	13	2	112	-1,99	.047
4.PFS süre	30	9,83	7,49	7	2	29		
4.PFS süre	21	10,52	7,66	10	3	29	-2,34	.019
5.PFS süre	21	6,19	4,24	5	1	14		

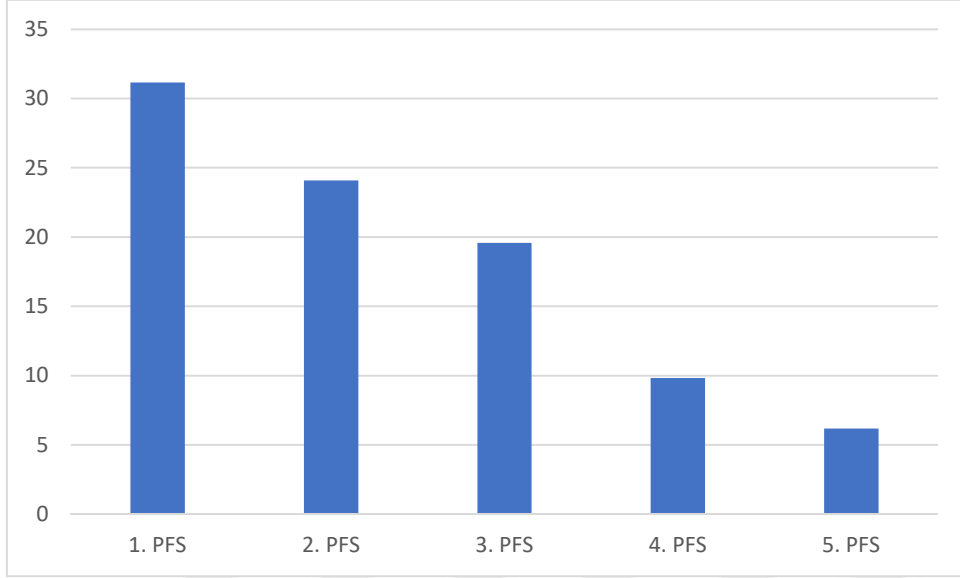
Wilcoxon Signed Rank Testi

Toplam sağkalım sürelerine göre ayrılan hastaların ortalama PFS’leri dikkate alındığında ve tablo23’te gösterilen PFS sürelerin kısalması ile şekil 1 ve şekil 2’de gösterilen grafik oluşturulmuştur. Her iki grupta, her yeni sıra tedavi ile PFS sürelerinin gittikçe kısaldığı görülmektedir. Ancak yeni tedavi seçenekleri sonucunda bu patern ile uyumlu olmayan PFS süreleri olan hastalar da tespit edilmiştir.

Şekil 1. PFS Sürelerindeki Değişim



Şekil 2. Tüm Hastalardaki 5. PFS süresine kadar olan ortalama PFS süreleri



5. TARTIŞMA

Multipl myelomda sağkalımı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Toplumda görülme sıklığının artması ve yeni tedavi seçenekleri ile sağkalım sürelerinde uzama olması nedeniyle, prognostik çalışmaların sayısı artmıştır. Ancak bu çalışmaların sayısının artmasına rağmen kısa sağ kalımlı hasta grupları ve uzun sağ kalımlı hasta grupları arasındaki farklılıklara yönelik çalışma sayısı nispeten azdır. Sağkalıma göre ayrılan hasta grupları ile yapılan çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama sağkalımın katları şeklinde ayrılan hastalarla gruplar oluşturulmuş⁸, ya da çalışmalarda tanımlanan uzun sağkalıma göre hastalar gruplandırılmıştır. (Bazı çalışmalarda 10 yıl¹⁰⁷, bazı çalışmalarda 5 yıl, bazı çalışmalarda ortalama sağkalımın >3x ya da >4x). Çalışmamızda geçmiş çalışmaların ortalama sağkalımları ve SEER (surveillance epidemiology and end results) verileri göz önüne alınıp, hastaları 3 yıldan kısa ve 6 yıldan uzun sağkalıma sahip olmak üzere iki gruba ayırdık.

Multipl myelom hasta gruplarına genel olarak bakıldığında, Kyle R. ve ark'ın 2003'te 1985 ile 1998 yılları arasında tanı almış 1027 yeni tanı multipl myelom hastasını incelediği çalışmada ortalama yaş 66 (aralık 20-92), erkek hasta %59, kadın hasta %41 olarak saptanmıştır⁴. Xiao-Qing Zhao ve ark'ın 2000 yılında yayınladığı ve 1074 ile 1999 yılları arasında yeni tanı almış 116 hastayı incelediği çalışmada ortalama tanı yaşı 65 (aralık 36-97), erkek oranı %54 kadın oranı %46 olarak saptanmıştır¹⁰⁸. Daha yeni çalışmalara bakıldığında ise Kristinsson ve ark'ları 2016 yılında yayınladıkları çalışmada 1973 ile 2003 arasında İsveç'te tanı almış, 14.381 multiple myelom hastasını incelemişlerdir. Hastaların ortalama tanı yaşı 69,9 (aralık 19-101) olmakla birlikte, %53'ü erkek %47'si kadın olarak saptanmıştır¹⁰⁹. Çalışmamıza dahil edilen 150 hastanın, %57'si erkek, %43'ü kadın olup literatür ile uyumludur. Ortalama yaş 60 (aralık 33-89) olarak saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında uzun dönem sağkalıma sahip ile kısa dönem sağkalıma sahip hastaların karşılaştırmasında cinsiyetin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Usmani S ve ark'ın 2018 tarihli, çeşitli Avrupa ülkelerinden 7291 multipl myelom tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, 2 yıldan kısa sağkalıma sahip hastalar ile 10 yılın üzerinde sağkalıma sahip hastalar karşılaştırılmıştır¹⁰⁷. İki grup arasında 65 yaş ve üstü hasta sayısının oranı anlamlı farklılık göstermiştir ($p<.001$). İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=.157$)¹⁰⁷. Hsieh R ve ark ise yaptığı çalışmada, Amerikada 2004 ile 2006 yılları arasında tanı almış 26,986 hastayı incelemiştir. Ortalama sağkalım 2.74 yıl olarak saptanmıştır ve hastalar ortalama sağkalımın katları şekilde 4 gruba bölünmüştür, gruplar

arasında demografik veriler karşılaştırması ile cinsiyet ve yaş karşılaştırması da yapılmıştır. Gruplar arasında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=.14$). Yaş incelemesinde ise uzun sağkalıma sahip grubun yaş ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=.001$). Kristinsson ve ark'ın yaptığı 2016 tarihli çalışmada 60 yaşın altındaki hasta grubunda 10 yıllık sağ kalım oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış olup, yaşın multipl myelom prognozuna doğrudan etkisi olduğu gösterilmiştir¹⁰⁹. Çalışmamızda 3 yılın altında sağkalıma sahip hastalar ile 6 yılın üzerinde sağkalıma sahip hastalar arasında, geçmiş çalışmalar göz önüne alınarak, 65 yaşın üstündeki hasta oranları karşılaştırılmıştır ve literatür ile uyumlu olarak 65 yaş üstü hasta sayısının kısa sağkalım grubunda anlamlı olarak yüksek oranda olduğu görülmüştür ($p<.001$). Çalışmamızda her iki grup arasında cinsiyet oranı açısından anlamlı bulgu saptanmamıştır ($p=.698$), literatür çalışmalarıyla uyumlu olarak sonuçlanmıştır.

Tanı anında hastalığa eşlik eden komorbiditelerin olması multipl myelomda sağ kalımı etkileyen önemli faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda, Hsieh, R. W. Ve ark, 2019 yılında yayınladıkları çalışmada 26.986 hastayı hasta ilişkili faktörler açısından incelemiştir. Çalışmada CMI skoru 2 ve üzeri olan hasta sayısının oranı, genel sağkalımı 8.2 yılın üzerinde grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu, 2.7 yıldan kısa sağkalımlı grupta ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür⁸. Gregersen H. ve ark. 2017 yılında Danimarka'da 2190 yeni tanı multipl myelom hastasını 21900 myelom olmayan kontrol popülasyonla eşleştirmiştir¹¹⁰. Multipl myelom tanısı alan hastaları kendi aralarında charlson komorbidite indeksine göre 0, 1, 2 ve 3 olarak gruplamış ve 1, 2 ve ≥ 3 alt grupları arasında mortalite açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Ancak CMI skoru 0 olanlar ile diğerleri arasında ve CMI skoru < 2 olan hastalar ile ≥ 2 olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Komorbidite skoru yüksek olan hastalarda erken mortalite diğer hastalara kıyasla artmıştır¹¹⁰. Çalışmamızda CMI skoru ≥ 2 olan hastaların, 3 yıldan kısa sağkalımlı hasta grubundaki oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($p<.001$) ve literatür çalışmalarıyla uyumludur. Gruplandırma yapılmadan değerlendirmede ise sağkalım süresi 3 yıldan kısa olan hastalarda 6 yıldan uzun olan hastalara göre CMI değeri 0 olan hasta oranının daha düşük, 4 olan hasta oranının ise anlamlı olarak daha yüksek görülmesi de destekleyici bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Salgılanan M proteinin türünün dağılımını değerlendiren Kyle R. ve ark'ın 2003'te yaptığı çalışmada, M proteinin dağılımının %52'si IgG, %21'inin IgA, %16'sının sadece hafif zincir, %7'sinin nonsekretuar, %2'sinin IgD ve %0,5'inin IgM olduğu görülmüştür⁴. Bu çalışmada M protein ağır zincirinin ya da serbest zincirinin sağkalıma etkisi araştırılmamıştır.

Literatürde, M proteinin sağkalıma etkisini araştıran çalışmalara bakıldığında, Ig D ve hafif zincir myelomların daha sık renal tutulum ile ilişkili görülmesinden dolayı daha agresif seyre sahip olduğu ve daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür ^{111,112}. Blade J. ve ark. 1994 yılında yayınladıkları çalışmada 2952 multipl myelom hastasını incelemişler ve oranları Ig G %30, hafif zincir myelom %13, Ig A %12 ve Ig D %1 olarak bulmuşlardır. Ig D ve hafif zincir myelomlarının artmış böbrek hasarı ve amiloidoz insidansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ¹¹². Bu verilere bağlı olarak çalışmalarında Ig A (ortalama sağkalım 25.1 ay) ve Ig G (31.8 ay)'ye kıyasla ortalama sağkalım süreleri Ig D ve hafif zincir myelomda daha kısa saptanmıştır (23.7 ay ve 21.4 ay) ¹¹².

Çalışmamızda 150 hastanın %58'i Ig G, %21'i Ig A, %19'u hafif zincir M protein sekresyonu mevcuttu. %3 hasta non-sekretuar multipl myelomdu. Literatür ile uyumlu olarak en sık IgG sekresyonu yapan multipl myelom hasta grubu mevcuttu. Hasta sayımızın diğer çalışmalara oranla az olması nedeniyle, IgM ve IgD salgılayan hasta saptanmadı. Çalışmamızda 3 yıldan kısa sağkalıma sahip hasta grubuyla, 6 yıldan uzun sağkalıma sahip hastalar karşılaştırıldığında ağır ve hafif zincir sekresyon tipleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır, bu sonucun hafif zincir ve Ig D ilişkili hasta sayılarının az olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

ISS evrelemesi, doğrudan prognoz göstergesi olup, ISS3 ya da ISS2 hasta gruplarının prognozunun ISS1 hasta grubundan daha kötü olduğunu bilinmektedir. ISS evrelemesine bakıldığında Greipp, P. R. ve ark. 10750 hasta üzerinden yaptığı çalışmada, ISS 1, 2 ve 3 grupları arasında anlamlı olacak şekilde sağkalımda azalma olduğu göstermiştir ⁶⁴. Uzmani S. ve ark. yayınladıkları çalışmada 2 yıldan az sağkalıma sahip hastalar ile 10 yıldan uzun sağkalıma sahip hastaların karşılaştırmasında ISS evrelemesi iki grup arasında anlamlı sonuç vermiştir ($p < .001$).

Çalışmamızda tanı anında ISS 1 evre olan hastalar, literatür ile uyumlu olarak 3 yıldan kısa sağkalımlı grupta anlamlı olarak daha düşük orandadır. Tanı anında ISS 3 evre olan hastaların oranı ise anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Ancak çalışmamızda hastaların sitogenetik verilerine ulaşılamadığından, hastaların daha yeni evreleme metodu olan R-ISS evrelemesi ve karşılaştırması yapılamamıştır.

Hastalığın tanı veya hastalık süresince ekstramedüller plazmositom, sekonder plazma hücreli lösemi veya santral sinir sistemi tutulumu olması nadir görülmekle birlikte kötü prognoz ile ilişkilidir ^{113,114}. 2012'de Usmani S. ve ark. yaptığı çalışmada, tanı anında ekstramedüller plazmositomu olan hastalar kısa sağ kalımlı grupta daha yüksek orandadır ($p < .001$). Başka bir çalışmada da tanı anındaki ekstramedüller hastalığın kısa sağkalım ve daha kısa PFS süresi ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir (HR 1.46 $p=0.04$)¹¹³. Çalışmamızda sağ kalımı 3 yıldan kısa olan hastaların tanı anında %20'sinde, 6 yıldan uzun sağkalıma sahip hastaların ise %26'sında ekstramedüller plazmositom mevcuttu. İki grup arasında yapılan istatistiksel çalışmada p değeri 0.399 saptanmıştır. Ekstramedüller tutulum, literatürden farklı olarak iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda, özellikle 2010 öncesi tanı alan hastaların tanı anında plazmositom değerlendirmesi için MR veya PET/CT'si bulunmayıp, pek çok hastada sadece Paris şeması ile değerlendirme yapılmıştır. Bu nedenle hastaların ekstramedüller plazmositom tanılarının eksik veya gizli kalmış olabileceğini düşünmekteyiz.

CRAB, multipl myelom tanısında yer alan myelom tanımlayıcı bulgulardır. Artmış serum kalsiyum düzeyi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve kemik tutulumu varlığını içerir. SLiM kriterlerinin tanımlanmasıyla hastalar, CRAB bulgusu olmadan tanı alabilmektedir. Yapılan çalışmalarda CRAB bulgularının bir veya birden fazlasının bulunmasının kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, CRAB bulgularından hemoglobin değeri, serum kalsiyum düzeyi ve kreatinin düzeyleri incelenmiştir. Her üç bulgu da sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla ($p<0.001$, $p=0.006$, $p<0.001$)⁴. Bir başka çalışmada ise, benzer olarak CRAB bulgularını olan hastaların kısa sağkalımlı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir¹⁰⁷.

Çalışmamız, CRAB bulgularının ayrı ayrı değerlendirmesi yapıldığında her dört bulgunun da kısa sağkalımlı hastalarda literatürle uyumlu olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca CRAB bulgularının 2 ve daha fazlasına sahip hastalar da literatür ile uyumlu olarak kısa sağkalımlı grupta daha yüksek oranda görülmüştür ($p=0.001$).

B2 mikroglobulin, R-ISS evrelemesi içinde de yer alan, güçlü bir prognostik göstergedir. B2 mikroglobulinin multipl myelomda bağımsız prognostik değere sahip olduğu defalarca gösterilmiştir¹¹⁵. Özellikle ISS evrelemesi tanımlanmadan önce yapılan çalışmalar, B2 mikroglobulinin 4 mg/L üzerinde ve altında olmasını prognoz ve sağkalım çalışmalarında kullanmışlardır. Yapılan bir çalışmada 1978 ile 1982 arasında tanı alan 100 MM hastasının B2 mikroglobulin seviyeleri 4 mg/L üstü veya altı olmasına göre gruplandırılmıştır. B2 mikroglobulin değeri yüksek olan gruptaki hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu görülmüştür ($p<0.001$)¹¹⁵. Evreleme sistemlerinin değişmesiyle çalışmalarda B2 mikroglobulin sınırı 3,5 mg/L olmuştur. Çalışmamızda tanı anında B2 mikroglobulin seviyesi 3,5 mg/L'ın üstünde olan hasta oranı, 3 yıldan kısa sağkalımlı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Literatürde tanımlanan kötü prognostik belirteç olduğu için beklenen bulgudur ($p<0.001$).

Çalışmamızda iki grup arasında, bazı ek laboratuvar parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu laboratuvar parametreleri için belirlediğimiz sınır değerler, geçmiş dönemdeki

çalışmalar, güncel evreleme sistemlerindeki değerler göz önüne alınarak belirlendi. LDH, albumin, CRP, trombosit sayısı, rdw değeri ile istatistiksel inceleme yapıldı. LDH yüksekliği, yeni tedavi ajanların kullanıma girmesinden önce geleneksel kemoterapi veya OKHN ile tedavi edilen multipl myelomlu hastalarda, daha düşük bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ⁷⁴. Daha sonraki çalışmalarda güçlü prognostik gösterge olduğu anlaşılmış ve R-ISS evrelemesine dahil olmuştur. Literatürde LDH'nin çalışmalara farklı sınır değerlerde dahil edildiği görülmüştür. Bazı çalışmalarda LDH yüksekliğini belirtmek için 300 IU/L değeri kullanılmış ^{75,76}, başka bir çalışmada laboratuvar üst sınırı kullanılmış ¹⁰⁷, bazı çalışmalarda ise IMWG önerisi baz alınarak 225 IU/L değeri kullanılmıştır. Bu farklılığın nedeni olarak, LDH'nin özellikle hemoliz olmak üzere hastalık ilişkisiz nedenlerden yükselerek sonuçları etkileme endişesini düşünmekteyiz. Çalışmamızda LDH değeri literatür ile uyumsuz olarak iki grup arasında hem Mann Whitney U Test hem de 220 IU/L değeri kullanılarak yapılan Pearson Chi-Square Test ile anlamlı sonuçlanmamıştır. Bu durum, özellikle 2010 yılı öncesi hasta verilerine ulaşmaktaki zorluk ve hastalığın laboratuvar değerlerinin hemolizle ilişkisini değerlendirmekteki yetersizlik ile ilişkilendirilebilir. Eşlik eden diğer hemoliz parametrelerinin görülmemesi, karşılaştırılabilecek yakın zamanlı serum LDH değerinin bulunmaması gibi faktörler, yalancı LDH yüksekliğini dışlamakta yetersiz kalmakta ve 2010 yılı öncesi LDH değerlerinin güvenilirliğini düşürmektedir.

Albumin, R-ISS evrelemesinde de yer alan güçlü bir prognostik belirteçtir ve pek çok çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı şekilde trombosit değerini de prognostik gösterge olarak alan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Usmani S. Z ve ark. yaptığı çalışmada, albümin ve trombosit sayısını da içeren pek çok faktörün sağkalımı 2 yıldan kısa olan hasta grubu ile sağkalımı 10 yıldan uzun olan hasta grubu arasındaki ilişkisini incelemiştir. Albumin değeri 3.5 g/dL'den düşük olan hasta oranı, sağkalımı kısa olan grup anlamlı olarak daha yüksekti ¹⁰⁷. Aynı şekilde, trombosit sayısının 150.000/mm³'ten düşük olması da iki grup arasında incelenmiş ve sağkalımı daha kısa grupta hasta oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ¹⁰⁷. Bir başka çalışmada yeni tanı konmuş 1027 multipl myelom hastasının serum albumin ve trombosit değerlerinin sağkalıma etkisi incelenmiştir. Trombosit sayısı 150.000/mm³'ten düşük olması sağkalımın kısa olmasında anlamlı bulunmuştur (ortalama sağkalımlar 24 vs 37 ay, p<.001). Aynı şekilde albumin değerinin ≥ 3 g/dL olmasının sağkalıma etkisi incelenmiş ve ortalama sağkalımlar arasında anlamlı farklılık görülmüştür (ortama sağkalımlar 18 vs 37 ay, p<.001) ⁴. Japonya'da yapılan bir çalışmada, trombosit değerinin <100.000/mm³ olması ve albumin değerinin < 3 g/dL olmasının prognostik etkisi değerlendirilmiş ve trombosit için anlamlı sonuç alınırken (p=0.10), albumin için anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0.34) ¹¹⁶.

Çalışmamızda albumin ve trombosit değerleri 3,5 g/dl ve 150.00/mm³ sınırları ile değerlendirilmiş ve literatür ile uyumlu olarak kısa sağkalıma sahip hasta grubunda albumin ve trombosit değerinin düşük saptandığı görülmüştür.

CRP, multipl myelom hastalarında multipl myelom ve multipl myelom dışı pek çok nedenden artış gösterebilir. CRP'nin multipl myelomda sağkalıma etkisini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. 103 yeni tanı multipl myelom hastasının dahil edildiği bir çalışmada, akut faz reaktanlarının sağkalıma etkisi incelenmiş ve CRP'nin sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹¹⁷. Çalışmamızda tanı anında CRP'nin 5mg/L'den yüksek olması sağkalım süresine göre ayrılan hasta grupları arasında anlamlı bulunmamıştır. Daha önce pek çok çalışmada prognostik değeri gösterilen CRP değerinin çalışmamızda anlamlı bulunamaması ikincil nedenlere bağlı CRP yüksekliklerinin tespit edilememesinden olabilir. Bazı hastalarda ilk başvuru anında eşlik eden enfeksiyon bulunması, eşlik eden komorbiditelere bağlı olası CRP yükseklikleri, ayırıcı olabilecek diğer akut faz reaktanlarının her hastada görülmemiş olması nedeniyle, myelom ile ilişkisiz yüksek CRP seviyeleri çalışmaya dahil edilmiş olabilir. Ancak CRP'ye yönelik çalışmalar mevcut olmakla birlikte, diğer laboratuvar belirteçlerine göre çalışma sayısının nispeten az olması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Artmış RDW değerine ilişkin çalışmalar, multipl myelom hasta sayısının artması ile yeni prognostik belirteç araştırmaları kapsamında son 10 yılda artmıştır. Yakın dönemde RDW'nin subklinik enflamasyonu gösterdiğine ¹¹⁸ dair yayınların çıkması ile, enflamatar mikroçevre ile ilişkili olan multipl myelomda ¹¹⁹ RDW ilişkili çalışmalar artmıştır. Güney Kore'de yapılan RDW'nin multipl myelom sağkalımına etkisini değerlendiren prognostik çalışmada yüksek RDW (%14,5) kötü prognozla ilişkili bulunmuştur ¹²⁰. 2022 yılında yayınlanan bir başka çalışma, RDW'nin prognoza etkisini inceleyen 8 çalışmanın metaanalizini içermektedir. Bu çalışmada da artmış RDW'nin kötü prognoz ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹²¹.

Çalışmamızda RDW, 3 yıldan kısa sağkalımlı grupta anlamlı olarak daha yüksek (p=.02) görülmekte birlikte, %14,5 sınır kabul edilerek yapılan karşılaştırmada anlamlı bulgu saptanmamıştır (p=.131). Bu farklılığın RDW'nin anemi ve kan transfüzyonundan etkilenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda anemisi olan hastalarda, başvuru öncesi kan transfüzyon öykülerinin bilinmemesi nedeniyle transfüzyon ilişkili RDW değişikliği dışlanamamaktadır. RDW'nin yeni inceleme kriteri olmasıyla birlikte geniş hasta gruplarıyla prognostik çalışmalar yürütülmesi ve anemi etiyolojisi ile değerlendirilmesinin daha sağlıklı sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

OKHN, multipl myelom tedavisinde sağkalımı uzatan en önemli faktörlerden biridir. Modern tedavide, tanı anında yapılan değerlendirmede OKHN uygunluğu önemlidir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada, sağkalımlara göre 4 gruba ayrılan 26.986 hastada en kısa sağkalımdan en uzun sağkalıma doğru, hastalar içerisinde OKHN öyküsü olanların oranı artmakta ve istatistiksel anlam ifade etmektedir ($p<.001$)⁸. 2020 yılında yayınlanan ve OKHN yapılan hastaların değerlendirildiği çalışmada, OKHN tedavisinin multipl myelom teşhisinden sonraki 3 yıl içinde erken mortalitede azalma, daha uzun tam yanıt (CR) süresi ve CR elde edildikten sonra nükste azalma olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Ancak sonuçların yaş, risk grubu ve sitogenetik özelliklere bağlı olarak farklılık gösterdiği belirtilmiştir¹²². Bir başka çalışmada ise geleneksel kemoterapi tedavisi ile yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN ile tamamlanan tedavi alan hastalar karşılaştırılmış, OKHN uygulanan hastaların ortalama sağkalım süresi daha uzun, 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksek, progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı olarak uzun saptanmıştır¹²³.

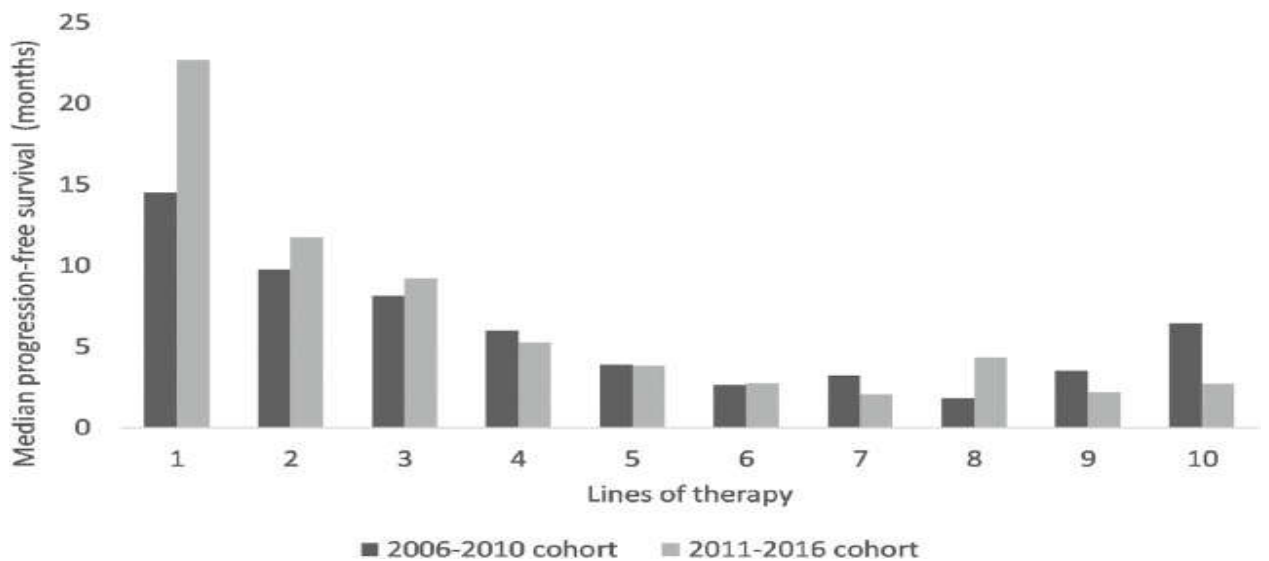
Çalışmamızda, indüksiyon tedavisi OKHN ile tamamlanan hastaların oranı, uzun sağkalıma sahip grupta anlamlı olarak daha yüksektir ($p<.001$).

Hastaların OKHN öncesi tedavi yanıtının, PFS veya TS'ye olan etkileri belirsizdir, yeni dönemde pek çok çalışma yapılmakla birlikte farklı sonuçların alınmış olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, OKHN öncesi yanıtı VGPR ve CR olan hastaların oranı, 6 yıldan uzun sağkalım grubunda anlamlı yüksektir. Aynı şekilde, OKHN öncesi yanıtı PR olan hasta oranı, 3 yıldan kısa sağkalım grubunda anlamlı yüksektir ($p=.021$). Çalışmamız otolog nakil öncesi daha derin yanıtların etkisini ortaya koymakta ve yeni ilaçlarla çoklu kombinasyon etkinliğini gösteren çalışmalarını desteklemektedir. Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi'nde 2019 yılında yapılan bir çalışmada 2001-2018 yılları arasında 204 nakil yapılan hastanın nakil öncesi ve nakil sonrası yanıtlarının sağkalıma etkisi incelenmiştir¹²⁴. OKHN öncesi, CR/VGPR yanıtı olan hastalar ile yanıtı PR veya daha az yanıtı olan hastalar 5 yıllık sağkalımlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.09$). İki grup arasında 5 yıllık progresyonsuz sağkalımda ise anlamlı farklılık mevcuttur¹²⁴. Nakil sonrası yanıt durumuna göre 5 yıllık PFS'ler karşılaştırıldığında, nakil sonrası yanıtı CR/VGPR hastaların %48'i ve PR veya daha az olan hastaların %36'sı 5 yıllık sağkalıma ulaşmıştır ($p=.03$)¹²⁴. Bir başka çalışmada, OKHN nakli sonrası CR yanıtının (toplam hastaların %9.4'ünde sağlanmış), TS'yi etkilemeden uzamış PFS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹²⁵. Aynı çalışmada, OKHN sonrası idame tedavinin, sonucu daha da iyileştirerek elde edilen yanıtları uzattığını, özellikle kalıcı hastalık durumunda, uzun süreli sağ kalıma ulaşmak için gerekli olduğunu düşündürmektedir¹²⁵. Çalışmamızda, OKHN sonrası yanıtlara bakıldığında, iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık sadece OKHN sonrası

yanıtı stabil olan hastalar arasında görülmüştür. Diğer yanıtlar arasında anlamlı fark görülmemesinin pek çok nedeni olabilir. OKHN ile ilişkili ürün verilerinin ve idame tedavi verilerinin çalışmaya dahil edilmemesinin anlamsız verilere neden olduğunu düşünmekteyiz. OKHN sonrası yanıt derinliğinin TS'ye ve PFS'ye etkilerinin uzun dönem sağkalım çalışmaları ile araştırılması ve idame tedavinin etkisinin gösterilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca tedavi sıraları ilerledikçe, hastaların PFS sürelerinin değişimleri incelenmiştir. Progresyon sonrası her yeni sıra tedavi ile hastaların PFS sürelerinin kısalması beklenen bulgudur. Bunun nedeni her progresyon sonrası hastalığın gittikçe agresifleşmesidir. Çalışmamızda tüm hastaların 1.PFS, 2.PFS, 3.PFS, 4.PFS ve 5.PFS süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sadece PFS3 ile PFS2 arasındaki süre dışında, diğer aralıklarda anlamlı kısalma mevcuttur. Özellikle son 10 yıl içerisinde, yeni sıra tedavilerde yeni ajanların kullanımının artmasıyla progresyonsuz sağkalımlarda artış olmuştur. Geç tedavi basamaklarında da 6 ayın üzerinde PFS süreleri olduğu görülmüştür. PFS süreleri, 6 yıldan uzun sağkalıma sahip hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. İleri sıra tedavilerde PFS süreleri her iki grupta da azalmaktadır ancak ilerleyen tedavi sıralarında da 12 ayı aşan PFS süreleri mevcuttur. 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada Szabo A ve ark. 2006 ve 2016 arasında tanı almış 303 multipl myelom hastasını kohort çalışmasıyla incelemiştir ¹²⁶. Çalışmadaki ilerleyen tedavi sıralarındaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin değişimi şekil 3'te verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım sürelerinin kısalması ve geç tedavi basamaklarındaki uzun süreler dikkat çekmektedir ¹²⁶.

Şekil 3. Szabo A. ve ark Çalışmasının Median PFS sürelerinin Tedavi Sırasına Göre Değişimi



Yapılmış çalışmalar ve çalışmamız, ilerlemiş myelomda uzun PFS nadir olmakla birlikte, geç tedavi basamaklarının bile yaşamı uzatma konusunda önemli bir potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir.

Sağkalıma göre ayrılmış iki hasta grubunda, PFS süreleri 6 yıldan uzun sağkalıma sahip hastalarda beklenildiği üzere anlamlı olarak daha yüksektir ve ileri sıra tedavilerle birlikte bu PFS süreleri her iki grupta da azalmaktadır.

Monosit lenfosit oranı (MLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR) veya platelet sayısı lenfosit oranı (PLR), son dönem prognoz çalışmalarında sınırlı sayıda da olsa dahil edilmiştir. 2021 yılında Çin’de 82 multipl myelom hastası ile yapılan bir çalışmada Yang W ve ark. NLR and MLR’nin prognoz üzerine etkisini araştırmışlardır ¹²⁷. Artmış NLR ve MLR’nin kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine Çin’de yapılan bir çalışmada ise 80 multipl myelom hastasında NLR ve PLR’nin prognoza etkisi incelenmiştir. Artmış NLR’nin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş ($p<0.05$) ¹²⁷. Ancak PLR’nin prognozla ilişkisi gösterilememiştir ¹²⁷. Çalışmamızda iki grup arasında NLR, MLR, PLR arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İleriki dönemlerde geniş hasta gruplarıyla yapılacak prognoz çalışmaları ile bu değerlerin bağımsız risk faktörü açısından değerlendirilmeleri uygun olacaktır.

Çalışmamızda, daha önceden bağımsız risk faktörü açısından incelenen pek çok belirtecin 6 yıldan uzun sağkalımlı hastalar ile 3 yıldan kısa sağkalımlı hastalar arasındaki karşılaştırmasını yaptık. Pek çok prognostik belirtecin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı az sayıdadır. Özellikle multipl myelom tedavisindeki yeni gelişmeler ile sağkalımı 10 yılın üzerinde olan hasta sayıları artmaktadır, bu hasta grupları ile yapılacak çalışmaların sayısının artacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Multipl myelom, kür olasılığı düşük bir hastalıktır. Ancak mevcut tedavi seçenekleriyle sağkalım sürelerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. 5 yılın veya 10 yılın üzerinde sağkalımı olan hasta sayısı artmıştır. Tanı anındaki, hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, b2 mikroglobulin ve platelet sayısının sağkalımı etkileyen önemli faktörler olduğunu düşünmekteyiz. Uygun hastalarda OHKN uygulanması ve OKHN öncesi mümkün olan en derin yanıtın sağlanmasını daha uzun sağkalım sağlamak adına önermekteyiz. Çoklu sıra tedavi alan hastalarda ise ileri sıra tedavilerde uzun PFS sürelerinin elde edilebileceğini unutmamak gerektiğini ve hasta için uygun tedavilerle 12 ayın üzerinde PFS süreleri elde edilebileceğini hatırlatmaktayız.



7. KAYNAKLAR

1. Firth, J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine* **19**, 58–60 (2019).
2. Myeloma - Cancer Stat Facts. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
3. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ MULTIPL MYELOM TANISI VE TEDAVİ KILAVUZ. (Galenos Yayınevi, Mart-2020).
4. Kyle, R. A. *et al.* Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* **78**, 21–33 (2003).
5. Kumar, S. K. *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* **28**, 1122–1128 (2014).
6. Fonseca, R. *et al.* International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* **23**, 2210–2221 (2009).
7. Russell, S. J. & Rajkumar, S. V. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol* **12**, 617–619 (2011).
8. Hsieh, R. W. *et al.* Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* **125**, 3574–3581 (2019).
9. Haznedar, R. HematoLog TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ 2013: 3■1.
10. Munshi, N. C., Longo, D. L. & Anderson, K. C. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19E.
11. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* **72**, 7–33 (2022).
12. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **351**, 1860–1873 (2004).
13. Cardona-Benavides, I. J., de Ramón, C. & Gutiérrez, N. C. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells* **10**, 336 (2021).
14. Landgren, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* **113**, 5412–5417 (2009).
15. Kyle, R. A. *et al.* Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine* **354**, 1362–1369 (2006).
16. Kyle, R. A. *et al.* A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine* **346**, 564–569 (2002).
17. Kyle, R. A. *et al.* Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* **102**, 3759–3764 (2003).
18. Landgren, O. *et al.* Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* **107**, 904–906 (2006).
19. Rajkumar, S. V. *et al.* Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* **106**, 812–817 (2005).
20. Kyle, R. A. *et al.* Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **356**, 2582–2590 (2007).
21. Alberts, B. *et al.* *Molecular Biology of the Cell*, 5th edition, Chapter 25. (2002).
22. Nuñez, C. *et al.* B cells are generated throughout life in humans. *J Immunol* **156**, 866–72 (1996).
23. Perez-Andres, M. *et al.* Human peripheral blood B-cell compartments: A crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom* **78B**, S47–S78 (2010).
24. Borghesi, L. & Milcarek, C. From B Cell to Plasma Cell: Regulation of V(D)J Recombination and Antibody Secretion. *Immunol Res* **36**, 27–32 (2006).

25. Alberts, B. The Generation of Antibody Diversity. (2002).
26. Maizels, N. Immunoglobulin Gene Diversification. *Annu Rev Genet* **39**, 23–46 (2005).
27. William, J., Euler, C., Christensen, S. & Shlomchik, M. J. Evolution of Autoantibody Responses via Somatic Hypermutation Outside of Germinal Centers. *Science* (1979) **297**, 2066–2070 (2002).
28. Jevremovic, D. https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology?search=myeloma%20patology&topicRef=6649&source=see_link.
29. Riedel, D. A. & Pottern, L. M. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* **6**, 225–47 (1992).
30. Preston, D. L. *et al.* Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res* **137**, S68–97 (1994).
31. Iwanaga, M. *et al.* Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* **113**, 1639–1650 (2009).
32. Zandecki, M., Lai, J. L. & Facon, T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol* **94**, 217–27 (1996).
33. Bergsagel, P. L. & Kuehl, W. M. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* **20**, 5611–5622 (2001).
34. Bergsagel, P. L. *et al.* Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* **106**, 296–303 (2005).
35. Spielmann, M., Lupiáñez, D. G. & Mundlos, S. Structural variation in the 3D genome. *Nat Rev Genet* **19**, 453–467 (2018).
36. Fonseca, R. *et al.* Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma. *Cancer Res* **64**, 1546–1558 (2004).
37. Rajkumar, S. V. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Hematology* **2005**, 340–345 (2005).
38. Maura, F. *et al.* Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun* **10**, 3835 (2019).
39. Jego, G., Bataille, R., Geffroy-Luseau, A., Descamps, G. & Pellat-Deceunynck, C. Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* **20**, 1130–1137 (2006).
40. Rawstron, A. C. *et al.* The interleukin-6 receptor alpha-chain (CD126) is expressed by neoplastic but not normal plasma cells. *Blood* **96**, 3880–6 (2000).
41. Avet-Loiseau, H. *et al.* Monosomy 13 Is Associated With the Transition of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma. *Blood* **94**, 2583–2589 (1999).
42. Fonseca, R. *et al.* Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* **100**, 1417–1424 (2002).
43. Misund, K. *et al.* MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia* **34**, 322–326 (2020).
44. Maura, F. *et al.* Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. *Leukemia* **32**, 1043–1047 (2018).
45. Walker, B. A. *et al.* Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood* **132**, 587–597 (2018).
46. Tian, E. *et al.* The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **349**, 2483–2494 (2003).
47. Roodman, G. D. Role of the Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma. *Journal of Bone and Mineral Research* **17**, 1921–1925 (2002).

48. Bruns, I. *et al.* Multiple myeloma–related deregulation of bone marrow–derived CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* **120**, 2620–2630 (2012).
49. Cline, M. J. & Berlin, N. I. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med* **33**, 510–525 (1962).
50. Kyle, R. A. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* **50**, 29–40 (1975).
51. Principal discussant: Winearls, C. G. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* **48**, 1347–1361 (1995).
52. Knudsen, L. M., Hjorth, M. & Hippe, E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* **65**, 175–181 (2000).
53. Bernstein, S. P. & Humes, H. D. Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Arch Intern Med* **142**, 2083–6 (1982).
54. Angelova, E. A. *et al.* IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol* **84**, 321–334 (2019).
55. Gertz, M. A. & Kyle, R. A. Hyperviscosity Syndrome. *J Intensive Care Med* **10**, 128–141 (1995).
56. Costa, L. J., Gonsalves, W. I. & Kumar, S. K. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia* **29**, 1616–1618 (2015).
57. Augustson, B. M. *et al.* Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 9219–9226 (2005).
58. https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multipl%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H9.
59. Gerecke, C. *et al.* The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int* (2016) doi:10.3238/arztebl.2016.0470.
60. Dimopoulos, M. *et al.* Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* **117**, 4701–4705 (2011).
61. Hillengass, J. *et al.* International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* **20**, e302–e312 (2019).
62. Kim, P. J. *et al.* Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Before and After Definitive Radiation Therapy in Patients With Apparently Solitary Plasmacytoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* **74**, 740–746 (2009).
63. Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, I., Elomaa, I. & Virkkunen, P. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *The Lancet* **340**, 1049–1052 (1992).
64. Greipp, P. R. *et al.* International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 3412–3420 (2005).
65. Bataille, R., Durie, B. G., Grenier, J. & Sany, J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *Journal of Clinical Oncology* **4**, 80–87 (1986).
66. Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. *Br J Cancer* **42**, 831–840 (1980).
67. Kumar, S. K. *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* **28**, 1122–1128 (2014).
68. Sonneveld, P. *et al.* Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* **127**, 2955–62 (2016).

69. Durie, B. G. M. & Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**, 842–854 (1975).
70. Durie, B. *et al.* Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study [see comments]. *Blood* **75**, 823–830 (1990).
71. Bataille, R., Durie, B. G. M. & Grenierj, J. Serum beta 2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br J Haematol* **55**, 439–447 (1983).
72. Norfolk, D., Child, J. A., Cooper, E. H., Kerruish, S. & Ward, A. M. Serum β 2-microglobulin in myelomatosis: potential value in stratification and monitoring. *Br J Cancer* **42**, 510–515 (1980).
73. Bataille, R., Boccadoro, M., Klein, B., Durie, B. & Pileri, A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* **80**, 733–737 (1992).
74. Dimopoulos, M. A. High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and Short Survival in Multiple Myeloma. *Ann Intern Med* **115**, 931 (1991).
75. Terpos, E. *et al.* High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol* **85**, 114–9 (2010).
76. Gkotzamanidou, M. *et al.* Increased Serum Lactate Dehydrongenase Should Be Included Among the Variables That Define Very-High-Risk Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **11**, 409–413 (2011).
77. Durie, B. G. M. *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **389**, 519–527 (2017).
78. van Rhee, F. *et al.* Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* **116**, 1220–1227 (2010).
79. Giri, S. *et al.* Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors. *JAMA Oncol* **6**, 1759 (2020).
80. Palumbo, A. *et al.* Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **371**, 895–905 (2014).
81. Gay, F. *et al.* Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16**, 1617–1629 (2015).
82. Attal, M. *et al.* A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **335**, 91–97 (1996).
83. Richardson, P. G. *et al.* Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *New England Journal of Medicine* **387**, 132–147 (2022).
84. Goldschmidt, H. *et al.* Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* **32**, 383–390 (2018).
85. Holstein, S. A. *et al.* Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell

- transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* **4**, e431–e442 (2017).
86. Durie, B. G. M. *et al.* Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* **10**, 53 (2020).
 87. Niesvizky, R. *et al.* Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *Journal of Clinical Oncology* **33**, 3921–3929 (2015).
 88. Palumbo, A. *et al.* Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **366**, 1759–1769 (2012).
 89. Larocca, A. *et al.* Efficacy and Feasibility of Dose/Schedule-Adjusted Rd-R Vs. Continuous Rd in Elderly and Intermediate-Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: RV-MM-PI-0752 Phase III Randomized Study. *Blood* **132**, 305–305 (2018).
 90. Bringhen, S. *et al.* Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. *Haematologica* **105**, 1937–1947 (2020).
 91. Anderson, K. C. *et al.* Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* **22**, 231–239 (2008).
 92. Rajkumar, S. V. *et al.* Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* **117**, 4691–4695 (2011).
 93. Niesvizky, R. *et al.* The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* **143**, 46–53 (2008).
 94. Kumar, S. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* **17**, e328–e346 (2016).
 95. San-Miguel, J. F. *et al.* Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* **15**, 1195–1206 (2014).
 96. Richardson, P. G. *et al.* A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *New England Journal of Medicine* **348**, 2609–2617 (2003).
 97. Rajkumar, S. V., Richardson, P. & San Miguel, J. F. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood* **126**, 921–922 (2015).
 98. San Miguel, J. F. *et al.* Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **359**, 906–917 (2008).
 99. Richardson, P. G. *et al.* Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **352**, 2487–2498 (2005).
 100. Gay, F. *et al.* Maintenance Therapy With Lenalidomide Significantly Improved Survival Of Yong Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood* **122**, 2089–2089 (2013).
 101. McCarthy, P. L. *et al.* Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **366**, 1770–1781 (2012).
 102. Attal, M. *et al.* Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **366**, 1782–1791 (2012).

103. Morgan, G. J., Walker, B. A. & Davies, F. E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* **12**, 335–348 (2012).
104. Booth, C. M. & Eisenhauer, E. A. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *Journal of Clinical Oncology* **30**, 1030–1033 (2012).
105. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. European Medicines Agency. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*.
106. Dimopoulos, M. A. *et al.* Impact of maintenance therapy on subsequent treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: use of ‘progression-free survival 2’ as a clinical trial end-point. *Haematologica* (2015) doi:10.3324/haematol.2014.120790.
107. Usmani, S. Z. *et al.* Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. *Blood Cancer J* **8**, (2018).
108. Zhao, X.-Q. *et al.* Correlation between Clinical Factors and Prognosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Coll Physicians Surg Pak* **30**, 601–605 (2020).
109. Kristinsson, S. Y., Landgren, O., Dickman, P. W., Derolf, Å. R. & Björkholm, M. Patterns of survival in multiple myeloma: A population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *Journal of Clinical Oncology* **25**, 1993–1999 (2007).
110. Gregersen, H. *et al.* The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med* **6**, 1807–1816 (2017).
111. Kim, M. K. *et al.* Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients. *Ann Oncol* **22**, 411–6 (2011).
112. Blad6, J., Lust, J. A. & Kyle, R. A. *Immunoglobulin D Multiple Myeloma: Presenting Features, Response to Therapy, and Survival in a Series of 53 Cases*. (1994).
113. Varettoni, M. *et al.* Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* **21**, 325–330 (2010).
114. Usmani, S. Z. *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* **97**, 1761–7 (2012).
115. Greipp, P. R., Katzmann, J. A., O’Fallon, W. M. & Kyle, R. A. Value of beta 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* **72**, 219–23 (1988).
116. Kaneko, M. *et al.* Simple prognostic model for patients with multiple myeloma: A single-center study in Japan. *Ann Hematol* **81**, 33–36 (2002).
117. Giampaolo M E R L I N I, V. *et al.* *Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma*. *British Journal of Huernatology* vol. 83 (1993).
118. de Gonzalo-Calvo, D. *et al.* Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: A translational approach. *Cytokine* **58**, 193–198 (2012).
119. Mantovani, A. & Garlanda, C. Inflammation and multiple myeloma: the Toll connection. *Leukemia* **20**, 937–938 (2006).
120. Lee, H. *et al.* Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *Biomed Res Int* **2014**, (2014).
121. Chen, X. *et al.* Is RDW a clinically relevant prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* **22**, (2022).
122. Nishimura, K. K. *et al.* Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv* **4**, 422–431 (2020).

123. Attal, M. *et al.* A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **335**, 91–97 (1996).
124. Ciftciler, R., Goker, H., Buyukasik, Y., Aladag, E. & Demiroglu, H. Impact of Pre-transplant and Post-transplant Remission Status of Patients on Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* **35**, 655–661 (2019).
125. Lehners, N. *et al.* Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response. *Cancer Med* **7**, 307–316 (2018).
126. Szabo, A. G., Iversen, K. F., Möller, S. & Plesner, T. The Clinical Course of Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Retrospective, Single-Center, Real-World Study. *Clin Hematol Int* (2019) doi:10.2991/chi.d.190805.002.
127. Yang, W.-H., Sun, Y.-Q., Zhang, Q.-K., Wei, X.-F. & Li, G. [Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Monocyte/Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* **29**, 122–130 (2021).