



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**UZMANLIK TEZİ
MYELOM İLİŞKİLİ KEMİK HASTALIĞININ
BELİRTEÇLERİ VE MYELOM PROGNOZUNA ETKİSİ**

DR. MERYEM İREM TOKSOY ŞENTÜRK

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜRAY SAYDAM**

**İZMİR
2022**

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

UZMANLIK TEZİ
MYELOM İLİŞKİLİ KEMİK HASTALIĞININ
BELİRTEÇLERİ VE MYELOM PROGNOZUNA ETKİSİ

DR. MERYEM İREM TOKSOY ŞENTÜRK

DANIŞMAN
PROF. DR. GÜRAY SAYDAM

İZMİR
2022

ÖNSÖZ

Öncelikle fikir ve ilkelerini kendime yol edindiğim, hekimlik mesleğini çağdaş bir Türk kadını olarak yapabilmemi sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk' ü saygı ve şükranla anarak,

İç hastalıkları eğitim sürecimde desteğini her zaman yanımda hissettiğim, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK ve tez danışman hocam hematoloji bilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Güray SAYDAM olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez sürecimde bilgi ve tecrübesinden en çok yararlandığım, mekan ve zaman farketmeden bana destek olan, konuşmalarıyla motivasyonumu yükselten ve kendisini örnek aldığım Uzm. Dr. Fatma Keklik Karadağ' a

İstatistik ve analiz aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyip titizlikle çalışan biyoistatistik uzmanı Elif ERTAŞ' a

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, acı tatlı her anımda yanımda olan, dostum olduğu için çok mutlu olduğum sevgili arkadaşım Dr.Tülay YILDIZ' a

Tıp eğitimimin başından bu yana tanıdığım, arkadaşı ve meslektaşı olmaktan gurur duyduğum, kendisine sonsuz güvendiğim ve dostluğunu her daim hissedeceğim canım arkadaşım Dr. Merve YETİŞKEN' e

Doğduğum günden bu yana hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bulunduğum yere gelmemde en çok payı olan, onlara sahip olduğum için çok şanslı hissettiğim sevgili ailem, annem Zeynep TOKSOY, babam Harun TOKSOY ve kardeşim Birgi Yağız TOKSOY' a

Ve bu serüvende benimle birlikte yürüyen, sevgisini kalbimde hissettiğim, varlığı ile hayatıma anlam katan biricik eşim Dr.Yusuf Ziya ŞENTÜRK' e

Sonsuz teşekkür ederim.

İzmir-2022

Dr. Meryem İrem TOKSOY ŞENTÜRK

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ

İÇİNDEKİLER.....i

ÖZET.....iii

ABSTRACT.....v

TABLolar LİSTESİvii

ŞEKİLLER LİSTESİ.....viii

KISALTMALAR LİSTESİ.....ix

1.GİRİŞ..... 1

2.GENEL BİLGİLER..... 2

2.1. Myelom Tanımı ve Epidemiyoloji.....2

2.2. Etiyoloji.....2

2.3. Patogenez.....3

2.3.1. Genetik Değişiklikler.....5

2.3.2. Mikroçevre.....6

2.4. Klinik Bulgular.....6

2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme9

2.6. Tanı.....11

2.7. Ayırıcı Tanı.....17

2.8. Başlangıç Tedavisi.....20

2.8.1. İndüksiyon Tedavisi..... 20

2.8.2. İdame Tedavi.....22

2.9. Relaps ve/veya Refrakter Hastalık.....25

2.10. Myelom İlişkili Kemik Hastalığı.....28

2.8. Myelom İlişkili Kemik Hastalığında Tedavi.....32

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....35

3.1. Olguların Seçimi.....35

3.2.İstatiksel Değerlendirme.....36

3.3.Araştırmanın Etik Yönü.....36

4.BULGULAR	37
4.1. Sağkalım Analizleri.....	51
5.TARTIşMA.....	58
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7.KAYNAKLAR.....	66



ÖZET

Amaç: Multipl myelom, kemik iliğinde monoklonal immünglobulin üreten plazma hücrelerinin artışı ile karakterize bir malignitedir. Hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve litik kemik lezyonlarını içeren birçok uç organ hasarı ile kendini gösterir. Klinikte bir grup hastada kemik lezyonları ve kemik kırıkları ile seyreden klinik bulgular daha ön planda gözlenirken, bir grup hastada ise kemik lezyonlarına daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Bu çalışmada, myelom tanılı hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenerek kemik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasındaki farklılıkların belirlenmesi, kemik hastalığı yönünden riskli hasta grubunun belirlenmesi ve sağkalıma etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Ocak 2011 ve Ocak 2022 tarihleri arasında myelom tanısı alan 18 yaş üstündeki hastalar çalışmaya alınmış ve verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 179 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $61,7 \pm 11,2$, %54,7' si erkek ve %45,3' ü kadın, erkek/ kadın oranı:1,2/ 1 saptandı. Hastaların 123 (%68,7) tanesinde kemik hastalığı varken, 56 (%31,3) tanesinde kemik hastalığı yoktu. CRAB bulguları sıklık sıralamasına göre, kemik lezyonları (%58,7), anemi (%36,3), böbrek yetmezliği (%29,1) ve hiperkalsemi (%16,9) şeklinde bulundu. Kemik hastalığı varlığı ile hiperkalsemi saptanma oranı arasında anlamlı ilişki vardı ($p < 0,001$). Kemik hastalığı olanların %72,1' inde kemik ağrısı, %43,1' inde plazmasitom ve %40,6' sında patolojik fraktür vardı (her 3 faktör için de $p < 0,001$). Kemik hastalığı olan hastalardaki amiloidoz oranı (%4,1), olmayan hastalardaki amiloidoz oranına (%19,6) göre anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0,001$). Biyokimyasal verilerden ortalama IgG, serbest kappa hafif zincir, serbest kappa/ lambda hafif zincir oranı, sedimentasyon ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, kemik hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p < 0,001$). Ancak albümin, globulin, beta-2-mikroglobulin, LDH, hemoglobin, trombosit değerleri ve ISS evresi arasında anlamlı fark saptanmadı. Kemik hastalığı varlığı ile kemik iliği plazma hücre yüzdesi 60 ve üzerinde olması arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,03$). Yine kemik hastalığı varlığı ile kemik iliğinde yüksek fibrozis saptanma oranı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,03$). İmmünohistokimyasal boyama özelliklerine bakıldığında CD 56 pozitif olma oranı kemik hastalığı olanlarda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,005$). Ancak kemik hastalığı ile c-myc, siklin D1, bcl-2 ve CD 117 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan binary regresyon analizinde hiperkalsemi (OR:15,32) ve CD 56 pozitifliğinin (OR:2,67) kemik hastalığını ön görmede bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu.

Hastalara en sık verilen tedavi VCD rejimi (%63,3) idi. Kemik hastalığı olanların ortalama hat tedavi sayısı $2,3 \pm 1,2$ olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,01$). Kemik hastalığı nedeniyle hastaların %91,7' sine bifosfonat ve/veya denosumab, %26,8' ine radyoterapi, %25,2' sine hem bifosfonat hem de radyoterapi verildiği görüldü. Sağkalım analizinde kemik hastalığı olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %85,4 iken, 3 yıllık sağkalım %50,4 idi. Kemik hastalığı olmayan hastaların 1 yıllık sağkalımı %68,9 iken, 3 yıllık sağkalım %51,8 idi. Sağkalım ile kemik hastalığı, hiperkalsemi, kemik iliği plazma hücre yüzdesi, c-myc , siklin D1 ve CD 56 arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak böbrek yetmezliği ve anemi olan hastalarda sağkalım anlamlı şekilde azalmış saptandı (sırasıyla HR:8,89; $p=0,001$, HR:2,89; $p=0,02$). Ayrıca ISS-3 hastalarda, ISS-1' e göre sağkalım anlamlı şekilde azalmış saptandı (HR:4,27; $p=0,03$).

Sonuç: Tanı anında saptanan hiperkalsemi (OR:15,32) ve CD 56 pozitifliğinin (OR:2,67) myelom ilişkili kemik hastalığını öngörmeye bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. CRAB bulgularından kemik hastalığı ile sağkalım arasında ilişki saptanmazken, böbrek yetmezliği ve anemi olan hastalarda sağkalım anlamlı şekilde azalmış saptandı (sırasıyla HR:8,89; $p=0,001$, HR:2,89; $p=0,02$). Ayrıca ISS-3 hastalarda, ISS-1' e göre sağkalım anlamlı şekilde azalmış saptandı (HR:4,27; $p=0,03$).

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, myelom ilişkili kemik hastalığı, hiperkalsemi, CD 56, hasta sağkalımı, mortalite

ABSTRACT

Introduction and Aim: Multiple myeloma is a malignancy characterized by an increase in plasma cells producing monoclonal immunoglobulin in the bone marrow. It is manifested by multiple end-organ damage, including hypercalcemia, renal dysfunction, anemia, and lytic bone lesions. While clinical findings with bone lesions and bone fractures are more prominent in a group of patients, bone lesions are less common in a group of patients. In this study, it was aimed to determine the differences between those with and without bone disease, to determine the risky patient group in terms of bone disease, and to determine the factors affecting survival by retrospectively examining the clinical and laboratory data of patients with a diagnosis of myeloma.

Materyal and Method: Patients over the age of 18 who were diagnosed with multiple myeloma between January 2011 and January 2022 were included in the study and their data were retrospectively analyzed.

Results: 179 patients were included in the study. The mean age of the patients was 61.7 ± 11.2 , 54.7% male and 45.3% female, male/female ratio: 1.2/1. While 123 (68.7%) of the patients had bone disease, 56 (31.3%) did not have bone disease. In order of frequency, CRAB findings were found as bone lesions (58.7%), anemia (36.3%), renal failure (29.1%) and hypercalcemia (16.9%). There was a significant correlation between the presence of bone disease and the rate of detection of hypercalcemia ($p < 0.001$). Of those with bone disease, 72.1% had bone pain, 43.1% had plasmacytoma, and 40.6% had pathological fracture ($p < 0.001$ for all 3 factors). The rate of amyloidosis in patients with bone disease (4.1%) was significantly lower than the rate of amyloidosis (19.6%) in patients without bone disease ($p < 0.001$). From biochemical data, mean IgG, free kappa light chain, free kappa/lambda light chain ratio, sedimentation and corrected calcium level were found to be significantly higher in patients with bone disease than in patients without bone disease ($p = 0.008$, $p = 0.02$, $p = 0.02$, $p = 0.01$, $p < 0.001$, respectively). However, there was no significant difference between albumin, globulin, beta-2-microglobulin, LDH, hemoglobin, platelet values and ISS stage. A significant correlation was found between the presence of bone disease and a bone marrow plasma cell percentage of 60 and above ($p = 0.03$). And, a significant correlation was found between the presence of bone disease and the rate of high fibrosis detection in the bone marrow ($p = 0.03$). According to the immunohistochemical staining characteristics, the rate of being CD 56 positive was significantly higher in those with bone disease ($p = 0.005$). However, no significant relationship

was found between bone disease and c-myc, cyclin D1, bcl-2 and CD 117. By binary regression analysis, hypercalcemia (OR: 15.32) and CD 56 positivity (OR: 2.67) were found to be independent risk factors in predicting bone disease. The most common treatment given to the patients was the VCD regimen (63.3%). The mean number of line treatments in patients with bone disease was found to be 2.3 ± 1.2 , significantly higher than those without ($p=0.01$). It was observed that 91.7% of the patients were given bisphosphonate and/or denosumab, 26.8% radiotherapy, 25.2% both bisphosphonate and radiotherapy due to bone disease. In the survival analysis, 1-year survival of patients with bone disease was 85.4%, while 3-year survival was 50.4%. The 1-year survival of patients without bone disease was 68.9%, while the 3-year survival was 51.8%. No significant relationship was found between survival and bone disease, hypercalcemia, bone marrow plasma cell percentage, c-myc, cyclin D1 and CD 56. However, survival was significantly reduced in patients with renal failure and anemia (HR:8.89; $p=0.001$, HR:2.89; $p=0.02$, respectively). In addition, survival was found to be significantly reduced in ISS-3 patients compared to ISS-1 (HR:4.27; $p=0.03$).

Conclusion: Hypercalcemia (OR:15.32) and CD 56 positivity (OR:2.67) detected at the time of diagnosis were found to be independent risk factors in predicting myeloma-related bone disease. While no relationship was found between bone disease, which is one of the CRAB findings, and survival, in the case of renal failure and anemia, which are other CRAB findings, survival was found to be significantly reduced (HR:8.89; $p=0.001$, HR:2.89; $p=0.02$, respectively). In addition, survival was found to be significantly reduced in ISS-3 patients compared to ISS-1 (HR:4.27; $p=0.03$).

Key words: Multiple myeloma, myeloma induced bone disease, hypercalcemia, CD 56, patient survival, mortality

TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1. Multipl Myelom Tanı Kriterleri
- Tablo 2. Güncel Risk Belirleme Sistemleri
- Tablo 3. Multipl Myelomda Sitogenetik Anomaliler
- Tablo 4. Multipl Myelomda Prognozu Etkileyen Faktörler
- Tablo 5. IMWG Multipl Myelom Yanıt Kriterleri
- Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri
- Tablo 7. Hastaların Kemik Hastalığı Açısından Dağılımı
- Tablo 8. Tanıda Olmayan Hastalarda Klinik İzlemede Kemik Hastalığı Gelişme Süresi
- Tablo 9. Hastaların Komorbiditeleri
- Tablo 10. Komorbiditeler ve Kemik Hastalığı İlişkisi
- Tablo 11. CRAB Bulgularının Genel Dağılımı
- Tablo 12. CRAB Bulguları ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 13. Plazmasitom ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 14. Amiloidoz ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 15. Kemik Ağrısı-Plazmasitom-Çökme/Patolojik Fraktür-Cerrahi İhtiyacı Parametreleri ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 16. Tanı Anında Laboratuvar Verileri ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 17. Tanı Anında Hemogram ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 18. Tanı Anında FLC Oranı ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 19. Tanı anında R-ISS Parametreleri ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 20. ISS Evre ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 21. Kemik İliği Plazma Hücre Yüzdesi ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 22. Retiküler Lif Derecesi ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki
- Tablo 23. Myelom Alt Tipleri ve Kemik Hastalığı İlişkisi
- Tablo 24. İmmünohistokimyasal Boyama Özellikleri ve Kemik Hastalığı İlişkisi
- Tablo 25. Myelom Başlangıç Tedavisi ve Kemik Hastalığı İlişkisi
- Tablo 26. Tedavi Sayısı ve Kemik Hastalığı İlişkisi
- Tablo 27. Myelom İlişkili Kemik Hastalığı Tedavisi ve Kemik Hastalığı İlişkisi
- Tablo 28. Kemik Hastalığı Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi
- Tablo 29. Hayatta Kalma Eğrilerinin Karşılaştırılması ve Tehlike Oranları

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. B Hücrelerinden Plazma Hücre Gelişimi
- Şekil 2. Monoklonal Gamopati Gelişimi
- Şekil 3. Yeni Tanı Myelomda Başlangıç Tedavisi Algoritması
- Şekil 4. Birinci veya İkinci Relapsta Myelom Tedavi Seçimi
- Şekil 5. Myelom İlişkili Kemik Hastalığı
- Şekil 6. Kemik Hastalığına Göre Sağkalım
- Şekil 7. Hiperkalsemiye Göre Sağkalım
- Şekil 8. Böbrek Yetmezliğine Göre Sağkalım
- Şekil 9. Anemiye Göre Sağkalım
- Şekil 10. ISS Evreye Göre Sağkalım
- Şekil 11. Kemik İliği Plazma Hücre Yüzdesine Göre Sağkalım
- Şekil 12. C-myc'ye Göre Sağkalım
- Şekil 13. Siklin D1'e Göre Sağkalım
- Şekil 14. CD 56'ya Göre Sağkalım

KISALTMALAR LİSTESİ

- AL amiloidoz: hafif zincir amiloidoz
ALP: Alkalen fosfotaz
BT: Bilgisayarlı tomografi
Ca: Kalsiyum
del: Delesyon
dk: Dakika
Dkk: Dickkopfs
dl: Desilitre
DNA: Deoksiribo nükleik asit
FAM46C: Family with sequence similarity 46, member C
FISH: Fluorescence in situ hybridization
FLC: Free light chain
Fzd: Frizzled
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
gr: Gram
Hb: Hemoglobin
HGF: Hepatocyte growth factor
Ig: Immünglobulin
IGF-1: Insulin like growth factor -1
IgH: Immünglobulin ağır zincir
IgL: Immünglobulin hafif zincir
IL: Interlökin
IMWG: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi
İFE: İmmünfiksasyon elektroforezi
L: Litre
LDH: Laktat dehidrogenaz
Lrp: Lipoprotein ile ilişkili protein
MAPK: Mitogen activated protein kinase
mg: Miligram
MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MIP-1 α : Macrophage inflammatory proteins-1 α
mikroL: Mikrolitre
miRNA: Mikro ribo nükleik asit

MM: Multipl myelom
MR: Magnetik rezonans
NF-kB: Nükleer faktör kappa B
OB: Osteoblast
OC: Osteoklast
OKHN: Otolog kök hücre nakli
OPG: Osteoprotegrin
PET/ BT: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
RANK: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa B
RANKL: RANK ligandı
R-ISS: Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
Sfrp: Secreted frizzled-related proteins
SLAMF: Signaling lymphocytic activation molecule family
SMM: Smoldering multipl myelom
SOSTDC-1: Sclerostin domain containing 1
SP: Soliter plazmasitom
SPEP: Serum protein elektroforezi
TGF- β : Transforming growth factor- β
TNF: Tumor necrosis factor
TP53: Tumor protein p53
UPEP: İdrar protein elektroforezi
VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF: Vascular endothelial growth factor
VLA-4: Very late antigen-4
VLA-5: Very late antigen-5
Wif-1: Wnt inhibitory factor-1
WM: Waldenström makroglobulinemisi

1.GİRİŞ

Multipl myelom, kemik iliğinde monoklonal immunglobulin üreten plazma hücrelerinin artışı ile karakterize bir malignitedir. Klinikte hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve litik kemik lezyonlarını (CRAB bulguları) içeren birçok uç organ hasarı ile kendini gösterir. Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve monoklonal antikolar gibi yeni ajanlar ve olog kök hücre nakli ile sağkalımda olumlu sonuçlar elde edilse de myelom kürabl bir hastalık değildir. Hastaların çoğunda çok sayıda nüks ve komplikasyon gelişir.

Myelomun önemli özelliklerinden biri de kemik hastalığına yol açmasıdır. Hastaların tanı sırasında %60' ında litik lezyonlar, %20' sinde osteopeni ve %10-15 kadarında hiperkalsemi mevcuttur. Myelom hastalarının %20' sinin patolojik kırıklarla geldiği, %40' ında tanıdan sonraki ilk yıl içinde kırık geliştiği ve yaklaşık %60' ında hastalık seyri boyunca patolojik kırık geliştiği tahmin edilmektedir. Hastalarda uzun süreli remisyon sağlansa da litik lezyonların çoğu iyileşmemektedir. Ayrıca şiddetli kemik ağrısı, hiperkalsemi ve patolojik kırıklar gibi iskelet sistemiyle ilgili olaylar, hareketliliği ve günlük bağımsızlığı kısıtlayarak yaşam kalitesini düşürür. Omurilik kompresyonu sıklıkla sakatlığa yol açarak myelom kontrol altına alınsa bile prognoz üzerine negatif etki eder. Ek olarak patolojik kırıklar mortalite riskini artırarak sağkalımı azaltır.

Klinikte bir grup hastada kemik lezyonları ve kemik kırıkları ile seyreden klinik bulgular daha ön planda gözlenirken, bir grup hastada ise kemik lezyonlarına daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Hangi hasta grubunda kemik hastalığının daha sık görüldüğüne dair net veriler yoktur. Kemik hastalığını öngördürecek belirteçlerin tanı anında tanımlanmasıyla, kemik hastalığı yönünden riskli olan hastalarının belirlenmesi, bu hastaların yakın takibi ve kemik sağlığının iyileştirilmesi için uygun ajanların kullanılması sağlanarak mortalite ve morbidite azaltılabilir. Bu çalışmada, myelom tanılı 179 hastanın laboratuvar ve klinik verileri retrospektif olarak incelenerek kemik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasındaki farklılıkların belirlenmesi, kemik hastalığı yönünden riskli hasta grubunun belirlenmesi ve sağkalıma etki eden faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin çoğalmasıyla karakterize bir hematolojik hastalıktır. Plazma hücreleri tarafından üretilen anormal monoklonal paraprotein (M protein) ve/veya immünglobulin (Ig) hafif zincirleri uç organ hasarına neden olur (1). Klinikte hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve litik kemik lezyonlarını içeren birçok uç organ hasarı ile kendini gösterir (2). MM tedavisinde özellikle son on yılda yeni geliştirilen ilaçlarla önemli aşamalar kaydedilmiş ve sağ kalım uzamış olsa da günümüzde halen kür elde edilemeyen bir hastalıktır (3).

2.1. Myelom Tanımı ve Epidemiyoloji

MM, kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ve monoklonal hafif ve ağır zincir aşırı üretimi ile giden hematolojik bir malignitedir. MM, görece nadir bir malignite olup tüm kanserlerin % 1' ini oluşturur (2,3). Hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10' unu oluşturur. MM, lenfomalardan sonra ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir (2,4). Ayrıca MM, hematolojik malignitelere bağlı ölümlerin yaklaşık %20' sinin ve tüm kanserlere bağlı ölümlerin %2' sinin nedenidir (2). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her yıl yaklaşık 34.000 kişi MM tanısı almakta ve 13.000 kişi MM nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1,5). Yıllık prevalans yaklaşık 7/ 100.000 olarak ifade edilebilir (1,5). Tanı anında ortanca yaş 65-74' tür ve hastaların sadece %10' u 50 yaşından küçüktür (1,6). MM insidansı etnik kökene göre farklılık gösterir. Yapılan çalışmalar, insidansın siyah ırkta beyaz ırka göre 2-3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (1,5). Buna karşılık Japonlarda ve Meksikalılarda risk daha düşüktür (1,5). MM, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (yaklaşık 1,4:1) (1,3).

2.2. Etiyoloji

MM'nin nedeni net olarak bilinmemektedir, bu nedenle potansiyel risk faktörlerine yönelik birçok çalışma mevcuttur.

Özellikle Hiroşima ve Nagazaki'deki atom bombasına maruz kalan bireylerin değerlendirildiği son çalışmalarda, radyasyona maruz kalan bireylerin önemli ölçüde artmış MM riskine sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (7). Amerikalı çiftçilerin değerlendirildiği bir meta-analizde rölatif risk 1,38 olarak bildirilmiştir. Ancak artan riskin pestisitlere, çözücülere, bulaşıcı ajanlara veya diğer faktörlere maruz kalma ile ilgili olup olmadığı belirlenememiştir (7). Benzen ve petrol ürünlerine maruziyet ile MM gelişimi arasındaki nedensel ilişkiye yönelik net veriler azdır (7,8).

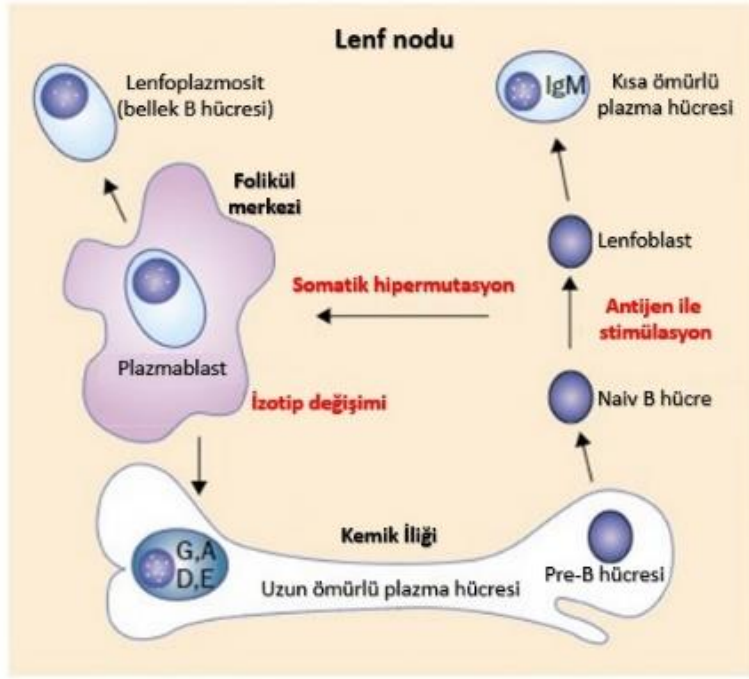
MM kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte bazı ailesel olgular bildirilmiştir (1,3,9). Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmalarında (GWAS) artmış MM riski ve artmış mortalite ile ilişkili lokuslar bildirilmiştir (7,10). Bu çalışmayla, MM progresyonu ile ilişkili genlerden biri

olan myc aktivasyonuna neden olan birçok tek gen polimorfizmi ve daha düşük sağ kalımla ilişkilendirilen gen lokusları (6p25 ve 16p13 gibi) tanımlanmıştır (7,10–12).

2.3. Patogenez

MM' nin patogenezi oldukça karmaşık olup hala bilinmeyen birçok nokta vardır (2,7). MM' nin neredeyse tamamının, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak adlandırılan, asemptomatik bir premalign aşamadan geliştiği düşünülmektedir (13). Ayrıca smoldering/sinsi multipl myelom (SMM) olarak adlandırılan, yine asemptomatik ancak MGUS' tan daha ileri bir premalign evre tanımlanmıştır (2).

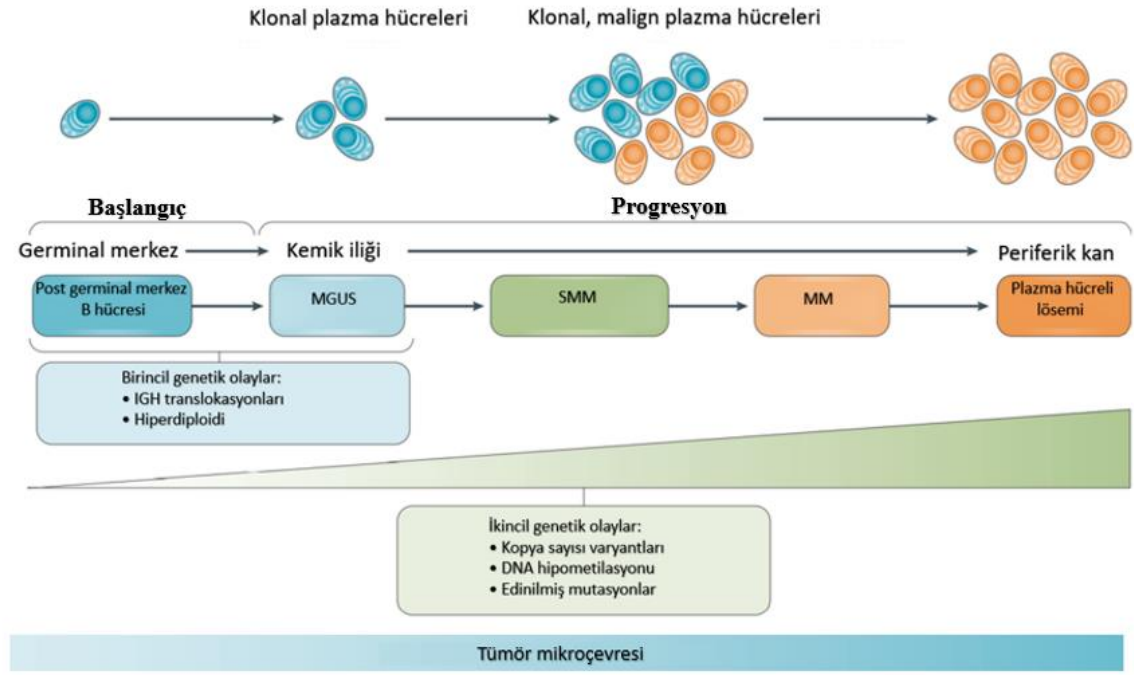
MM patogenezinde 2 önemli aşama vardır. İlk aşama, birincil sitogenetik anormallikler sonucu, monoklonal Ig üreten bir plazma hücre klonunun oluşumu ile sonuçlanan MGUS gelişimidir (2). İkinci aşama, ikincil genetik anormalliklerin eklenmesi ve kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler sonucunda MGUS' un aşikar MM' ye progresyonudur (2,7). MGUS' un SMM ve MM' ye progresyonunu anlamak için B hücre farklılaşması ve gelişimini anlamak önemlidir. Kemik iliğinde, antijenik uyarıdan bağımsız şekilde hematopoetik kök hücreden gelişen lenfoid hücreler, sekonder lenfoid organlarda antijenle karşılaşır ve birçok farklılaşma aşamasından geçerek plazma hücrelerini oluşturur (2,3). En öncül lenfoid hücre pro-B hücreleridir (3,14). Pro-B hücrelerinde Ig ağır zincir (IgH) gen düzenlenmesi oluştuktan sonra pre-B hücreleri adı alır (3). Pre-B hücrelerinde Ig hafif zincir (IgL) gen düzenlenmesi olur. IgH ve IgL gen düzenlenmesi (V(D)J-Variable Diversity Joining) ile Ig üretimi sonrası, B hücre zarında ilk kez IgM saptanabilir (3,7). Membranda IgM saptanan bu hücre, immatür B hücreleridir (3). Membran yüzeyinde bulunan Ig aynı zamanda antijenik uyarıya görev alan B hücre reseptörü (BCR) olarak görev yapar (3,14). İmmatür B hücre (IgM +) negatif seleksiyondan geçerek olgunlaşmasını tamamlar ve matür naiv B hücreye dönüşür (3,7,14). Matür naiv B hücre, lenf nodları veya dalak gibi sekonder lenfoid organlara göç eder (3,7). Sekonder lenfoid organların germinal merkezlerinde antijenle karşılaşan B hücreleri, yüksek afinite ve farklı fonksiyonel özelliklere sahip antikorların üretilebilmesi için afinite olgunlaşması, somatik hipermutasyon ve ağır zincir sınıf (izotip) değişimi gibi farklılaşma aşamalarından geçer (2,3,7). Somatik mutasyona uğramış B hücreleri, bellek hücreleri olarak kana geçebilir veya Ig üretimini IgM' den, IgG ve IgA' ya (bazen IgD veya IgE' ye) değiştiren postgerminal merkez plazmablastlarına farklılaşabilir (14). İzotip değişimine uğramış B hücreleri ise daha sonra kemik iliğine göç eder ve fazla miktarda antikor üretebilen uzun ömürlü plazma hücrelerini oluşturmak üzere farklılaşır (14).



Şekil 1. B Hücresinden Plazma Hücre Gelişimi (14)

Kısaltmalar: IgM= Immüoglobulin M

MM, genellikle post-germinal merkez plazma hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanır (IgM MM hariç) (15,16). MM plazma hücreleri, germinal merkezde somatik hipermutasyona uğramış ve ağır zincir değişimini tamamlamış B hücrelerinden farklılaşır (3,7). Özellikle somatik hipermutasyon ve Ig izotip değişimi sırasında DNA çift zincir kırıkları meydana gelir (7). Bu DNA kırıkları, genomun başka yerinde meydana gelen kırıklarla birleşerek anormal DNA füzyonlarına ve kromozomal translokasyonlara yol açabilir (7). Bu nedenle kromozomal translokasyonlar, MM patolojik sürecini başlatıcı primer genetik değişikliklerdendir. Anöploidiler, özellikle hiperdiploidiler MGUS, SMM ve MM gelişimini başlatan diğer birincil genetik değişikliklerdendir (2,7).



Şekil 2. Monoklonal Gamopati Gelişimi (7)

Kısaltmalar: MGUS= önemi bilinmeyen monoklonal gamopati; SMM= smoldering Multipl Myelom; MM=multipl Myelom; IgH= immünglobin ağır zincir

2.3.1 Genetik Değişiklikler

Birincil sitogenetik anormallikler, MGUS gelişiminde önemli bir rol oynar. Çoğu MGUS ve MM vakasında kromozomal anormallikler saptanmıştır. Patolojik sürecin, IgH lokusunu içeren translokasyonlar (yaklaşık %40), trizomiler (yaklaşık %40) veya hem translokasyon hem de trizomileri (yaklaşık %10) içeren kromozomal anormallikler ile başladığı düşünülmektedir (17,18).

Ig ağır zincir translokasyonları: MGUS vakalarının yaklaşık yarısı, MGUS gelişiminde kritik bir adım olan ve Ig izotip değişimi sırasında meydana gelen translokasyonlardan kaynaklanır (2,7). Bu translokasyonlar kromozom 14q32 üzerindeki IgH lokusunu etkiler. "IgH transloke MGUS" veya "non-hiperdiploid MGUS" olarak adlandırılır (17,18). Bu translokasyonlarda en yaygın partner kromozom lokusları ve genler 11q13, 6p21, 4p16.3, 6q23 ve 20q11'dir (18,19).

Trizomiler/ hiperdiploidi: IgH içeren translokasyonların olmadığı MGUS vakalarının çoğu, kromozom kazanımları (trizomi) ile seyreder. MGUS' un bu alt kümesi, "hiperdiploid MGUS" veya "IgH non-transloke MGUS" olarak adlandırılır (2). Hiperdiploid

MGUS ve MM tipik olarak bir veya daha fazla tek numaralı kromozomun trizomilerini gösterir (18–20).

Diğer kromozomal anormallikler: Delesyon 1p, 1q kazanımı, delesyon 13p, delesyon 17p gibi tüm kromozomların ve daha küçük kromozom bölgelerinin kayıp ve/ veya kazanımlarını içerir (21,22).

MGUS' tan MM' ye ilerlemeyi sağlayan ikincil genetik değişiklikler ise, hücre çoğalması, hücre sağkalımı ve DNA onarımı ile ilgili hücre içi sinyal yollarını etkiler. En sık mutasyon gözlenen genler KRAS, NRAS, FAM46C (Family with sequence similarity 46, member C), DIS3 ve TP53 (tumor protein p53)' tür. Bu ikincil mutasyonlar c-myc gen aktivasyonu, RAS/MAPK ve NF-kB gibi hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açarak MM gelişmesine neden olur (7,23,24). Ek olarak, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA deregülasyonu gibi epigenetik değişiklikler de gen ekspresyon düzensizliğine katkıda bulunur(2,7).

2.3.2 Mikroçevre

MM hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki etkileşim, MM gelişimi açısından önemlidir. Mikroçevre yapısında;

- 1.Kemik iliği stromal hücreleri, endotelial hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar, hematopoetik hücreler, bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücreler;
- 2.Kollajenler, fibronektin, laminin, trombospondin, proteoglikanlar gibi hücre dışı matris elemanları
- 3.Büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler gibi solubl faktörler bulunur (2).

Kemik iliği mikroçevresinde anjiyogenez indüksiyonu, immün disregülasyon, IL-6 (interlökin-6) ve VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi sitokinlerin üretimi ve kemik iliği stromal hücresi tarafından tümör büyümesinin modülasyonu gibi birçok olay gerçekleşir. Mikroçevrede gerçekleşen bu değişiklikler, MGUS' taki anormal plazma hücre klonunun hayatta kalmasını destekler ve MGUS' un MM' ye ilerlemesini sağlar (2,25,26). Klonal plazma hücre popülasyonu oluşuktan ve MM' ye ilerledikten sonra, hastalarda plazma hücrelerinin kemik ve diğer organlara infiltrasyonuna bağlı semptomlar (hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu ve anemi) gelişir.

2.4. Klinik Bulgular

MM, plazma hücrelerinin kemik ve diğer diğer organlara infiltrasyonu veya Ig birikiminden kaynaklanan böbrek hasarı ile kendini gösterir. Çoklu organ tutulumu nedeniyle farklı klinik bulgular gelebilir. Başvuru nedenleri arasında en çok anemi (%73), kemik ağrısı (%58), kreatinin yüksekliği (%48), halsizlik (%32) ve hiperkalsemi (%28) yer alır (1). Daha az

sıklıkla parestezi (%5), hepatomegali (%4), splenomegali (%1), lenfadenopati (%1) ve ateş (%0,7) görülebilir (1).

MM' de görülen tanı koydurucu bulgulardan olan hiperkalsemi, kreatinin yüksekliği, anemi ve kemik hastalığı 'CRAB bulguları' olarak adlandırılır.

Hiperkalsemi: MM' de kemik demineralizasyonunun sonucu olarak hiperkalsemi gelişebilir. Tanı anında, hastaların yaklaşık %13' ünde saptanır (27). Semptomatik hiperkalsemi, bilinç bozukluğu, konfüzyon, kas güçsüzlüğü, kabızlık, anoreksi, poliüri ve polidipsi ile ortaya çıkabilir. Ciddi hiperkalsemi koma veya kardiyak aritmilere yol açıp acil tedavi gerektirebilir (28).

Böbrek yetmezliği: MM' de ana hedef organlardan biri böbreklerdir ve prognostik öneme sahiptir. Böbrek yetmezliği sık rastlanan klinik bulgulardan biridir ve MM' nin ilk bulgusu olabilir. Serum kreatinin konsantrasyonu, tanı anında hastaların yaklaşık %50' sinde artmıştır ve %20' sinde 2 mg/ dL (miligram/ desilitre) üzerindedir (29). MM' de böbrek yetmezliğinin iki ana nedeni vardır. Bunlar hafif zincir kast (silendir) nefropatisi (myelom böbreği) ve hiperkalsemidir (30). Sağlıklı bireylerde hafif zincirler glomerüllerden süzülür ve proksimal tübüllerden reabsorbe edilir. MM' de ise aşırı hafif zincir varlığı nedeniyle bu reabsorpsiyon kapasitesi aşılar. Biriken hafif zincirler, distal tübüllerde Tamm Horsfall idrar glikoproteini ile birleşip kastlar oluşturur. Bu kastlar çökerek obstrüksiyona ve böbrek yetmezliğine yol açar (31,32). Bir diğer böbrek yetmezliği nedeni olan hiperkalsemide böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği bozulur. Fazla diürece bağlı dehidratasyon ve prerenal azotemiye neden olmaktadır. Hiperkalsemi böbrek taşlarının oluşumuna da zemin hazırlamaktadır. MM' de böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri arasında eşzamanlı hafif zincir (AL) amiloidozu, hafif zincir birikim hastalığı hastalığı ve ilaca bağlı böbrek hasarı bulunur (33,34).

Anemi: Yorgunluk, halsizlik ve solukluk gibi şikayetlere neden olan anemi, tanı anında hastaların %73' ünde ve hastalık seyri boyunca %97' sinde mevcuttur. Kemik iliğinin plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu ve IL-6 nedeniyle eritropoezin azalması, böbrek hasarı nedeniyle gelişen eritropoetin eksikliği ve büyük M protein varlığı nedeniyle oluşan dilüsyon, MM' de saptanan anemi nedenlerindedir (35,36). Ayrıca demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği gibi nedenler de kliniğe eklenebilir (37). MM' de genellikle normokrom normositer anemiye rastlanır (hemoglobün (hb) \leq 12 g/dL (gram/desilitre)). Ancak nadiren makrositik ve mikrositik anemi de görülebilir (38).

Kemik hastalığı: MM' de sık görülen uç organ hasarlarından bir diğeri kemik hastalığıdır. Hastalık seyri boyunca hastaların %80-90' ında kemik hastalığı gelişir (39,40). MM, kemiklerde tipik olarak litik lezyonlar, osteopeni ve patolojik kırıklara yol açar. Litik

lezyonlara sıklıkla kafa kemikleri, vertebra, kaburga kemikleri, sternum, proksimal humerus ve femurda rastlanır. Kemik ağrısı hareketle ortaya çıkar, gece uykuda azalır ancak hareketle tetiklenebilir. Genellikle sırt-bel ve göğüs bölgesinde lokalizedir, ekstremitelerde nadiren hissedilir. Kemik ağrısı, yumuşak doku kitleleri olarak ortaya çıkan plazmasitomlara bağlı olarak da gelişebilir (1). Kemik tutulumu olan hastalarda kırık riski 9 kat artmıştır ve patolojik kırığı olanlarda, kırığı olmayanlara göre mortalite oranı %20 daha fazladır (41). Kemik hastalığı, hayat kalitesini etkilemesi ve prognostik önem taşıması nedeniyle klinik açıdan önemlidir.

Nörolojik hastalık:

-Radikülopati: MM' nin en yaygın görülen nörolojik komplikasyonu radikülopatidir. Genellikle torakal ve lumbosakral bölgede görülür (1). Paravertebral plazmasitomun veya vertebral kompresyon fraktürüne bağlı çöken kemiğin sinir basısı yapması nedeniyle oluşur.

-Ekstradural spinal kord kompresyonu: Tıbbi bir acil durumdur. Plazmasitom veya vertebral kırıklara bağlı kemik parçasının spinal korda bası yapmasından kaynaklanır. Vakaların %5' inde görülür (42). Şiddetli sırt ağrısı olan hastalarda eşlik eden alt ekstremitelerde güçsüzlük, parestezi, mesane veya bağırsak disfonksiyonu ve inkontinans varsa şüphelenilmelidir. Bu belirtiler durumunda tanı için vakit kaybetmeden tüm spinal MR (magnetik rezonans) veya BT (bilgisayarlı tomografi) çekilmelidir. Tedavide kalıcı paraplejiyi önlemek için kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi dekompresyon uygulanabilir (43).

-Hiperviskozite: Semptomatik hiperviskozite tıbbi bir acil durumdur. Yüksek paraprotein konsantrasyonlarına bağlı gelişir. IgM tipinde paraproteinemi durumlarında hiperviskozite daha sık olarak izlendiği için Waldenström makroglobulinemisinde daha sık olarak izlenir. MM için görece nadir bir durum olsa da IgG ve IgA tipinde MM hastalarında M proteinine bağlı olarak görülebilmektedir (44–46). Oronazal kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konfüzyon ve/veya kalp yetmezliği şeklinde bulgu verebilir. Tedavide terapötik aferez uygulanır.

-Periferik nöropati: Tanı anında MM ile ilişkili periferik nöropati nadirdir. Genellikle MM' ye eşlik eden AL amiloidoza bağlı periferik nöropati görülür (47). İstisna olarak polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini varlığı gibi klinik durumların birlikte bulunduğu POEMS sendromunda (osteosklerotik myelom) tüm hastalarda nöropati görülür (48).

-Santral sinir sistemi tutulumu: Leptomeningeal myelomatozis ve intrakraniyal plazmasitomlar oldukça nadirdir. Özellikle ileri evre hastalıkta görülür. Genellikle yüksek riskli sitogenetik ve kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

-Ensefalopati: MM' de karaciğer tutulumu olmaksızın gelişen hiperamonyemi durumuna bağlı ensefalopati olguları bildirilmiştir. Bu hastalarda mekanizma net olarak bilinmese de myelom hücre gruplarının yüksek miktarda amonyak ürettiği düşünülmektedir. MM hastalığının tetiklediği bu durum, MM' nin tedavisi ile gerilemektedir (49,50).

-Enfeksiyon: Enfeksiyon, MM' de önemli bir komplikasyon ve erken dönem mortalitenin en sık nedenidir (51). Enfeksiyon riski, primer hastalık ve anti-myelom tedavi gibi birçok faktöre bağlı olarak artar. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı lenfopeni ve nötropeni, myelom hücreleri tarafından üretilen IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin, Th1/ Th2 (T helper 1/ T helper 2) oranını değiştirerek Th1 yanıtına neden olması ve hipogamaglobulinemi, immüdisfonksiyona yol açarak enfeksiyona yatkınlık yaratır (52). Ayrıca böbrek yetmezliği, patolojik kırık ve ağrıya sekonder hipoventilasyon, omurilik kompresyonu nedeniyle gelişen parapareziye bağlı idrar retansiyonu da enfeksiyon riskini artırır. Ön planda B hücre fonksiyonları bozulduğu için Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyon riski artmıştır (53). Bunun yanında gram negatif basiller ve virüsler (influenza ve herpes zoster) MM'de en sık izlenen patojenlerdir (54).

2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme

Klinikte MM şüphesi taşıyan bir hastanın başlangıç değerlendirmesinde yapılması gereken birçok inceleme vardır. Bu incelemelerin eksiksiz yapılması hasta izleminde önemlidir ve tedavi yanıtının net olarak değerlendirilmesine olanak tanır.

MM tetkik edilen hastada mutlaka hemogram ile birlikte periferik yayma görülmelidir. Periferik yaymada en sık görülen bulgular rulo formasyonu (> %50), özellikle ilerlemiş hastalıkta saptanan lökopeni (%20) ve trombositopenidir (%5) (6).

Böbrek fonksiyonları değerlendirmek için üre, kreatinin, kreatin klirensi (eGFR veya 24 saatlik idrar ile) ve elektrolitler (kalsiyum ve fosfor dahil), karaciğer fonksiyon testleri, serum albümin ve total proteini, beta-2 mikroglobulin, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, B12 ve folik asit istenecek diğer laboratuvar tetkikleri arasındadır. Özellikle beta-2 mikroglobulin, LDH ve albumin düzeyi prognostik skor değerlendirmesi için gereklidir (3).

Yapılması gereken diğer bir tetkik M protein varlığının saptanmasıdır. MM şüphesi olan hasta, öncelikli olarak serum protein elektroforezi (SPEP) ile taranmalıdır. SPEP hastaların %80' inde M protein varlığını saptar (6). Protein elektroforezinde saptanamayan M proteinler immüfiksasyon elektroforezinde (İFE) saptanabilir. Serum İFE ile hem M protein varlığı doğrulanmış olur hem de M protein alt tipi tespit edilir. Serumda M proteini varlığında, idrarda da sıklıkla Bence-Jones proteini olarak adlandırılan serbest hafif zincirlerin aşırı birikimi saptanmaktadır. 24 saatlik idrarda protein elektroforezi (UPEP), proteinüri tespiti ve takibi için

kullanılmaktadır. Eğer SPEP' de M protein saptanmış ise UPEP de yapılmalıdır. İdrar İFE, UPEP' te saptanan protein tipini belirlemeye yardımcı olur.

MM' li hastaların bazılarında serum veya idrarda ölçülebilir hastalık olmaması nedeniyle oligo-sekretuar ve non-sekretuar myelom tanımları yapılmıştır.

Oligo-sekretuar myelom: %5-10 oranında görülür. Tanıda serum M proteini 1 g/dL'nin ve idrar M proteini 200 mg/ 24 saat' in altındadır. Oligo-sekretuar MM' li hastalarda FLC (free light chain) oranı genellikle anormaldir. Bu da FLC oranını, oligosekretuar myelomda hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi için önemli bir yöntem haline getirir (55).

Non-sekretuar myelom: %3 oranında görülür. Tanıda serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ile serum FLC oranı normaldir. Bu nedenle non-sekretuar MM' li hastaların esas olarak görüntüleme tetkikleri ve kemik iliği değerlendirmesi ile izlenmesi gerekir.

MM tanı, takip ve tedavi yanıt değerlendirilmesinde Ig düzeyleri ile serum kappa ve lambda hafif zincir ölçümünün önemli yeri vardı. MM' li hastalarda genellikle tutulu olmayan serum Ig (IgG, IgA, IgM) düzeyleri azalmıştır. Bu durum immünoparez olarak adlandırılır. Alt tiplerin prevalansı IgG (%52), IgA (%21), hafif zincir myelom (%16), IgD (%2), biklonal (%2), IgM (%0,5) ve negatif (non-sekretuar veya oligo-sekretuar MM) (%6,5) şeklindedir (6,56).

Serbest hafif zincir analizi, serumdaki ağır zincirlere bağlı olmayan kappa ve lambda hafif zincirlerini ölçer. Normal kappa/ lambda hafif zincir oranı 0,26- 1,65 arasındadır. Hastaların yaklaşık %90' ında anormal FLC oranları görülür (57,58)

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, MM'de tanısal değerlendirmesinin en önemli parçalarındandır. Klonal kemik iliği plazma hücre oranının %10 ve üzeri olması MM tanı kriterleri arasındadır. Bu oranın %60 ve üzerinde olduğu asemptomatik hastalarda, iki yıl içinde %80' den fazla uç organ hasarı riski vardır ve medyan progresyonsuz sağkalım yaklaşık yedi aydır (59,60). Diğer bulgulardan bağımsız olarak plazma hücre yüzdesinin %60 ve üzerinde olması MM tanısı koydurur (3). Hastaların yaklaşık %4' ünde, yamalı kemik iliği tutulumu nedeniyle biyopside %10' dan az plazma hücresi görülebilir (6). Bu hastalarda diğer tanı kriterleri karşılanırsa ve en az bir yumuşak doku veya kemik plazmasitomu histopatolojik olarak doğrulanırsa MM tanısı konulabilir

Plazma hücreleri, kemik iliğinde morfoloji ve immünfenotipe dayalı olarak tanımlanır. Özellikle immünfenotipleme, tanısal açıdan çok yararlı katkılar sağlamaktadır. İmmünohistokimya ve akış sitometrisi yöntemleri ile immünfenotipleme yapılabilir (1). Genel olarak myelom plazma hücrelerinde kappa veya lambda hafif zincirlerinden biri pozitifdir (İkisi birden pozitif değildir). Myelom plazma hücreleri sitoplazmik Ig içerir ve yüzey Ig taşımazlar. CD138, CD38 ve CD79a gibi belirteçler hem normal hem de neoplastik plazma hücrelerinde

pozitif saptanır (61). Normal plazma hücrelerinin aksine myelom hücreleri çoğu zaman CD19 negatiftir. CD56 ise normal plazma hücrelerinde negatif iken, neoplastik plazma hücrelerinde genellikle pozitif saptanır . Ancak plazmablastik MM ve plazma hücreli lösemilerde CD56 negatiftir (62,63). MM olgularının yaklaşık %25' inde saptanan siklin D1 pozitifliği ise t(11;14) ile ilişkili olabilmektedir (14,15).

Günümüzde, prognoz belirlenmesinde ve tedavi seçiminde sitogenetik özellikler de dikkate alınmaktadır. Bu konudaki en önemli inceleme, plazma hücrelerinde yapılan interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemidir. FISH ile del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q veya del1p anomalisi saptanan hastalar yüksek riskli hastalardır. Bu hastalar MM olgularının %25' ini oluşturur (3). Bu değişikliklerden en sık görülenleri del17p, t(4;14) olup, t(14;16), t(14;20) daha az sıklıkta görülürler. FISH analizlerinin hepsi yapılamıyor ise öncelikli olarak del17p ve t(4;14) araştırılması önerilmektedir (1,3).

Görüntüleme, şüpheli MM' li tüm hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Tanı anında kemik hastalığı açısından tüm hastalara uygun görüntülemenin yapılması gerekir.

Kemik lezyonunun saptanması için önerilen görüntüleme yöntemleri tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT), tüm vücut magnetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografidir (PET-BT). Tercih, görüntüleme yöntemine ulaşılabilirlik, görüntüleme yönteminin maliyeti ve merkezin tercihi yanında hastanın klinik özelliklerine göre de değişebilir.

Yeni tanı MM' de kemik tutulumunun temel değerlendirmesi için tüm vücut düşük doz BT önerilir. BT; hızlı, kullanışlı, sensitif ve uygun maliyetlidir. SMM şüpheli hastada mümkünse tüm vücut MR, mümkün değilse en azından tüm spinal MR ve pelvik MR ile kemik lezyonlarının olmadığını doğrulamak gerekir (64). MR, BT ve PET-BT' ye göre fokal kemik lezyonlarını saptamada daha sensitiftir (65). Ayrıca radyasyon maruziyeti olmaması avantajdır. Özellikle ekstremiteler hastalık ve plazmasitom açısından tetkik edilen hastada PET-BT güvenilir ve önerilen bir yöntemdir. Soliter plazmasitom tanısı ile radyoterapi planlanan bir hastada mutlaka diğer plazmasitomların veya litik lezyonların varlığını dışlayabilmek için PET-BT uygulanmalıdır. PET-BT, tüm vücut BT'ye göre daha fazla radyasyon maruziyetine neden olur ve daha pahalıdır. Ayrıca kraniumdaki lezyonları tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Yüksek doz steroid kullanılan veya hiperglisemik olan hastalarda yalancı negatif sonuçlar izlenebilir (66).

2.6. Tanı

MM' de en yaygın kabul edilen tanı kriterleri, Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleridir. 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından MM tanı

kriterleri revize edilmiştir. Bu revizyona göre CRAB bulgularına ek olarak 'SLiM' kriterleri olarak kısaltılan üç yeni belirteç daha tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. SLiM kriterlerine göre kemik iliğinde %60' ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, FLC oranının 100' ün üzerinde olması (tutulu hafif zincir düzeyinin en az 10 mg/ dl olması şartı ile) ve tüm vücut MR' de birden fazla 5 mm (milimetre) veya daha büyük odaksal lezyon varlığı myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilmiştir (67). Myelom tanımlayıcı olaylar, MM' nin MGUS ve SMM gibi diğer plazma hücre bozukluklarından ayırt edilmesini sağlar.

Tablo 1: Multipl Myelom Tanı Kriterleri (3)

MYELOM TANIMLAYICI OLAYLAR

CRAB bulguları:

- **(C) Hiperkalsemi:** Serum kalsiyumu >11 mg/ dl veya üst limitten en az 1mg/ dl yüksek olması
- **(R) Böbrek yetmezliği:** Kreatinin klirensi < 40 ml/ dk veya serum kreatinin >2 mg/ dl olması
- **(A) Anemi:** Hb < 10 g/ dl veya alt limitten en az 2 g/ dl düşük olması
- **(B) Kemik litik lezyonu:** Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon olması

SLiM kriterleri:

- (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı \geq %60 olması
- (Li) Etkilenen/ Etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı \geq 100 (Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi > 10 mg/ dl olmalıdır)
- (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

MGUS	SMM	MM
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Serum M proteini < 3 g/dl ✓ İdrar M proteini < 500 mg/ 24 saat ✓ Kemik iliği klonal plazma hücre oranı < %10 ✓ Herhangi bir myelom tanımlayıcı olay veya amiloidoz yok 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Serum M proteini \geq 3 g/dL ✓ İdrar M Proteini \geq 500 mg/ 24 saat ✓ Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 ✓ Herhangi bir myelom tanımlayıcı olay veya amiloidoz yok 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kemik iliği klonal plazma hücre oranı \geq %10 veya biyopsiyle kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ✓ Myelom tanımlayıcı olay: En az bir veya daha fazla CRAB bulgusu veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

Kısaltmalar: mg/dl= miligram/desilitre; ml/dl= mililitre/dakika; g/dl= gram/desilitre; MR= magnetik rezonans;

MGUS= Önemi bilinmeyen monoklona gamopati; SMM= Smoldering Multiple Myeloma; MM=Multiple Myelom

Tablo 2: Güncel Risk Belirleme Sistemleri (3)	
Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
<p>I. Serum beta-2-mikroglobulin düzeyi < 3,5 mg ve albümin düzeyi ≥ 3,5 g/dL</p> <p>II. ISS evre I ve III kriterlerinin sağlanmaması</p> <p>III. Serum beta-2-mikroglobulin düzeyi ≥ 5,5 mg/ L</p>	<p>ISS evre gruplarına ek olarak interfaz FISH ile kromozomal anomaliler</p> <p>Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/ veya t(4;14) varlığı ve/ veya t(14;16) varlığı</p> <p>Standart Risk: Yüksek riskli sitogenetik anomalilerin yokluğu</p> <p>Normal LDH: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi</p> <p>Yüksek LDH: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi</p> <p>I. R-ISS evre I: ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH</p> <p>II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması</p> <p>III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı</p>
<p>ISS'ye göre ortanca genel sağkalım</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ISS evre I: 62 ay ✓ ISS evre II: 44 ay ✓ ISS evre III: 29 ay 	<p>R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş ✓ R-ISS evre II: 83 ay ✓ R-ISS evre III: 43 ay
<p><i>Kısaltmalar: FISH= floresan in situ hibridizasyon; LDH= laktat dehidrogenaz</i></p>	

MM' de sitogenetik anormallikleri saptamak için en yaygın olarak tercih edilen yöntem, kemik iliği plazma hücreleri üzerinde yapılan interfaz FISH çalışmalarıdır (68). İlk tanı anında gerçekleştirilen FISH analizi, R-ISS evresinin belirlenmesine ve tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olur.

Spesifik IgH translokasyonları: MM' deki en yaygın kromozomal translokasyonlar, IgH lokusunu da içeren 14q32'yi içerir. t(4;14), t(14;16) ve t(14;20) yüksek riskli sitogenetik değişiklikler olarak tanımlanıp kötü prognozla ilişkilendirilirken, t(6;14) ve t(11;14) standart riskli sitogenetik değişiklik olarak kabul edilir (69). Bu translokasyonlardan en sık görüleni

t(11;14)' tür. MM' li hastaların yaklaşık %10-31' inde saptanır (70). Standart riskli sitogenetik değişiklikler içinde kabul edilse de daha düşük tedavi yanıtları ve diğer standart riskli hastalara göre daha az progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım ile ilişkilidir. t(4;14) kemoterapiye duyarlı olmasına rağmen yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog kök hücre nakli transplantasyonu (OKHN) uygulananlarda bile yüksek oranda nüks ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, bortezomib' in kullanımıyla tedavideki başarı oranı artmıştır (71).

Delesyon 17p: TP53 gen lokusunun bulunduğu 17p13' ü içeren delesyondur. Hastaların %10' unda saptanır. Düşük oranda tam yanıt, hızlı hastalık progresyonu, plazma hücreli lösemi ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile yüksek oranda ilişkilidir (18,72).

Trizomiler: Hiperdiploidiler MM' de genellikle iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Tipik olarak tek sayılı kromozomların trizomileri görülür. Yüksek riskli sitogenetik değişikliklerin saptandığı hastalarda, eş zamanlı trizomi varlığının olumsuz prognostik etkileri iyileştirdiğini öne sürenler çalışmalar vardır (73,74). Trizominin prognoz üzerindeki etkisi, ilgili kromozoma bağlı olabilir. Trizomi 1 ve 21' de daha düşük sağkalım görülmüştür (75).

Kromozom 1 anormallikleri: Genel olarak, 1q kazanımı (üç kopya), 1q amplifikasyonu (dört veya daha fazla kopya) ve 1p delesyonu ve 1q21 aberasyonları hastalık progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkilidir (76).

MYC rearranjmanı: Myc onkogeni 8q24.21' de bulunur. MYC translokasyonları, daha yüksek bir hastalık yükü ve daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (77)

MM' de sitogenetik anomaliler Tablo.3' te gösterilmiştir.

Tablo 3: Multipl Myelomda Sitogenetik Anomaliler (3)	
Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart Risk)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kompleks karyotipik anomali ✓ t(4;14)* ✓ t(14;16)* ✓ t(14;20)* ✓ del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur) ✓ 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)* ✓ Yüksek riskli gen ekspresyon profili ✓ 1p delesyonları ✓ Hipodiploidi 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Trizomiler (1,13,21 hariç tek sayılı kromozomların trizomileri) ✓ t(6;14) ✓ t(11;14)* ✓ Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)
<p>*Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.</p>	<p>*Plazma hücreli lösemi veya AL-amiloidoz ile ilişkili olabilir.</p> <p>Not: Daha önce del 13q kötü risk grubundaydı ancak çoğu hastada saptanması nedeniyle risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.</p>

MM' de benzer hasta grubunda prognoz oldukça farklı olabilir. Bu farklılık, klinik seyri büyük ölçüde etkileyebilen hastalık biyolojisindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Olumsuz prognozun en önemli belirteçlerinden bazıları, atipik plazma hücre immünofenotipi, plazma hücresinde artan proliferatif hız, plazmablastik morfoloji, dolaşımda artan plazma hücreleri ve ekstramedüller tutulumu içerir (1,2).

MM' de klinik seyri etkileyen önemli durumlardan biri de hastaya ilişkin faktörlerdir. Yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler klinik seyri önemli ölçüde etkiler. Tedavi direncini sınırlayan komorbiditeleri olan hastalar, iyi prognozla ilişkili özelliklere sahip olsa bile kötü bir prognoza sahip olacaktır. MM' de prognozu etkileyen faktörler Tablo 4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Multipl Myelomda Prognozu Etkileyen Faktörler (3)

Evreleme	Hastaya Özgül Faktörler
R-ISS evresi <ul style="list-style-type: none">✓ Yüksek beta-2-mikroglobulin düzeyi✓ Düşük albümin düzeyi✓ Yüksek LDH✓ Yüksek riskli sitogenetik anomalilerin varlığı	<ul style="list-style-type: none">✓ Performans durumu 3 veya 4✓ Serum albümini < 3 g/ dL✓ Yaş \geq 70✓ Serum kreatinin \geq 2 mg/ dL✓ Trombosit sayısı < 150.000/ mikroL✓ Beta-2- mikroglobulin > 4 mg/ L✓ Plazma hücre etiketleme indeksi \geq %1✓ Serum kalsiyumu \geq 11 mg/ dL✓ Hemoglobin < 10 g/ dL✓ Kemik iliği plazma hücre yüzdesi \geq %50
Hastalık Biyolojisi	Tedavi Yanıtı
<ul style="list-style-type: none">✓ Plazmablastik hücre morfolojisi✓ Artmış plazma hücre proliferasyon hızı✓ Yüksek sayıda dolaşan plazma hücre sayısı (>400 hücre/mikroL)✓ Monoklonal protein tipi (IgD ve hafif zincir myelom böbrek yetmezliği ve amiloidozla ilişkili)✓ Anormal serbest hafif zincir oranı✓ Ekstramedüller hastalık (Ekstramedüller plazmasitom, plazma hücreli lösemi, santral sinir sistemi tutulumu)	<ul style="list-style-type: none">✓ İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıtı✓ Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)✓ Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)
<i>Kısaltmalar: LDH= laktat dehidrogenaz; g/ dl= gram/ desilitre; mg/ dl= miligram/ desilitre; mg/ L= miligram/ litre; mikroL= mikrolitre; g/ dl= gram/ desilitre</i>	

2.7. Ayırıcı Tanı

MM' yi prognoz ve tedaviyi doğru belirlemek amacıyla, hem benzer belirtiler ile prezente olabilen benign nedenlerden hem de diğer plazma hücre diskrazilerinden ayırt etmek önemlidir.

MM ayırıcı tanısında MGUS, SMM, Waldenström makroglobulinemisi (WM), soliter plazmasitom (SP), primer amiloidoz (AL), POEMS sendromu ve metastatik karsinom gibi patolojileri akla getirmek gerekir.

MGUS ve SMM: Özellikle MGUS ve SMM, MM' nin öncül klonal lezyonlarıdır. Hemen her myelom olgusunun bu öncül lezyonlardan evrildiği düşünülmektedir. Bu nedenle bu öncül lezyonların doğru ve zamanında tanısı oldukça önemlidir.

MGUS prevalansı yaşla birlikte artar ve 50 yaş üstü popülasyonda prevalansı %3,5' tir (78).

- 1.Serum M proteini (IgA, IgG veya IgM) < 3 g/ dL
- 2.Klonal kemik iliği plazma hücre oranı < %10
- 3.Plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin (uç organ hasarı) olmaması durumunda MGUS tanısı konabilir.

MGUS' un non-IgM MGUS (IgG, IgA ve IgD MGUS), IgM MGUS ve hafif zincir MGUS olmak üzere üç tane subtipi vardır. Non-IgM MGUS en sık görülen alt tiptir. Non-IgM MGUS sıklıkla SMM ve MM' ye progrese olurken nadiren AL amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı ve diğer lenfoproliferatif neoplazilere ilerler. IgM MGUS ise tüm hastaların yaklaşık %15' ini oluşturur ve Waldenström makroglobulinemisine progrese olma potansiyeli ile farklılık arz eder. Genel olarak bakıldığında MGUS, yılda yaklaşık %1 oranında MM' ye ilerleme riski taşır (79,80). MGUS her ne kadar önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati olarak adlandırılrsa da renal önemi olan monoklonal gamopati (MGRS), nörolojik önemi olan monoklonal gamopati (MGNS), deri önemi olan monoklonal gamopati (MGDS) gibi klinik önemi belirlenebilen monoklonal gamopati (MGCS) gibi alt tanısal gruplar da literatürde tanımlanmıştır (3).

Asemptomatik MM olarak da adlandırılan SMM, MGUS ile semptomatik MM arasında bir ara aşamadır.

- 1.Serum M proteini ≥ 3 g/ dL ve/ veya
- 2.Klonal kemik iliği plazma hücre oranı ≥ 10 ve < 60
- 3.Altta yatan plazma hücre proliferasyonuna atfedilebilen litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği (uç organ hasarı) olmaması ile SMM tanısı konabilir (81).

SMM' den MM' ye dönüşüm riski ilk 5 yıl içerisinde en yüksektir. İlk 5 yıl, her yıl için %10 sonraki yıllarda ise plato çizerek azalan bir progresyon riski vardır (sonraki 5 yıl için yıllık %3, ardından yıllık %1,5) (3). Progresyon oranı özellikle t(4,14), del17p ve 1q amplifikasyonu

olan hastalarda daha yüksektir. Çeşitli risk belirleme sistemleri geliştirilmiş olup en güncel risk belirleme sistemi Mayo Klinik tarafından önerilen ve IMWG tarafından onaylanan 20/ 20/ 20 sistemidir (82). Yeni/Revize IMWG Risk Belirleme Kriterleri:

1. Kemik iliğinde %20'nin üzerinde klonal plazma hücre artışı (KİPH > %20)
2. M protein miktarının 2 g/ dL' nin üzerinde olması (M protein >2 g/ dL)
3. Serbest hafif zincir oranının 20' nin üzerinde olması (SHO > 20)

Bu risk faktörlerinin hiçbirini taşımayan hastalar düşük riskli, en fazla birini taşıyan hastalar orta riskli, iki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalar ise yüksek riskli SMM kabul edilir. Yüksek riskli SMM hastalarında 2 yıl içerisinde tedavi gerektiren MM' ye progresyon oranı %46' dır (82). Düşük ve orta riskli SMM' de, MM benzeri tedavilerin etkinliği net değildir. Ancak 2 yıl içerisinde MM' ye progresse olma riskinin %50' lerde olduğu yüksek riskli SMM hastalarında lenalidomid ve deksametazon kombinasyonunun kullanımını öneren araştırmalar mevcuttur (67).

Waldenström makroglobulinemisi: WM, monoklonal IgM artışı ile seyreden bir lenfoplazmositik lenfomadır.

1. Serumda monoklonal Ig M protein varlığı
2. Kemik iliğinde \geq %10 lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu saptanması ile WM tanısı konabilir (83). Hematopoetik doku ve diğer dokuların infiltrasyonuna bağlı olarak anemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali görülebilir. Monoklonal IgM proteini varlığı, hiperviskozite sendromu, periferik nöropati, hemolitik anemi ve immün kompleks vaskülit gibi durumlara da yol açabilir. WM ve MM arasındaki ayırım, klinik özelliklerin nispeten farklı olması ve WM' de görülen M proteini tipinin MM' li hastaların %1' inden az görülmesi nedeniyle daha kolaydır (84). WM' de görülen lenfoplazmositik hücreler klonal yüzey Ig taşıması, CD56 negatifliği, CD19 ve CD20 pozitifliği ile myelom plazma hücrelerinden ayrılabilir. WM' de t(11;14) görülmez, bu da WM ve MM ayırımında yardımcıdır (83).

Soliter plazmasitom: SP, kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu olmaksızın ortaya çıkan, monoklonal plazma hücrelerinin nadir bir malign tümördür. Tüm malignitelerin %2-5' ini oluşturur (85). Soliter kemik plazmasitomu ve ekstramedüller soliter plazmasitom olmak üzere iki subtipi vardır. Soliter kemik plazmasitomu daha çok aksiyal iskelet ve pelvik kemiklerde intramedüller kemik lezyonu olarak ortaya çıkarken, ekstramedüller soliter plazmasitom yumuşak dokulardan kaynaklanır ve özellikle üst solunum yolu olmak üzere baş-boyun bölgesinde daha sık görülür (1,86).

1. Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlanmış tek plazmasitom
2. Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET-BT)

3.Uç organ hasarının olmaması

4.Kemik iliğinde klonal plazma hücre artışının olmaması ile soliter plazmasitom tanısı konabilir. Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcutsa ve bu oran %10' un altında ise minimal ilik tutulumu ile seyreden soliter plazmasitom tanımı kullanılır (3).

AL amiloidoz ve hafif zincir birikim hastalığı AL amiloidoz; hatalı katlanmış hafif zincirlerin, organ ve dokularda depolanması ile karakterize klonal plazma hücre hastalıklarından biridir. Amiloidozlu hastalarda genellikle kemik iliği plazma hücresi %20' den azdır, görüntüleme litik kemik lezyonu yoktur ve Bence-Jones proteinürisi saptanır. Böbrek, kalp, sinir sistemi, intestinal sistem gibi birçok doku ve organı tutabilir ve semptomlar birçok hastalığı taklit edebilir. Tanıda, etkilenen doku biyopsisinde amiloid birikimi gösterilmeli ve serum ve idrarda monoklonal protein araştırılmalıdır (1,3).

Hafif zincir birikim hastalığı, patogenetik olarak AL amiloidoza benzer, ancak biriken hafif zincir fragmanları, amiloid fibrillerden farklı olarak granülerdir ve kongo red boyası ile boyanmaz. Genellikle kappa hafif zincir birikim görülür. Hastalar genellikle renal, kardiyak, hepatik veya pulmoner tutulum ile başvurur (87).

POEMS sendromu: POEMS sendromu (Osteosklerotik myelom) polinöropati, organomegali, endokrinopati, M protein varlığı ve deri değişiklikleri ile karakterize nadir görülen klonal bir plazma hücre hastalığıdır (88). Sklerotik kemik lezyonları, Castleman hastalığı, organomegali, ekstrasvasküler volüm artışı, papilödem, trombositoz/ eritrositoz, restriktif akciğer hastalığı/ pulmoner hipertansiyon eşlik eden diğer önemli bulgulardır. Bu hastalarda tipik olarak yüksek serum VEGF seviyeleri saptanır (89). Anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, patolojik kırıklar ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin yüzdesinin yüksek olması klasik MM' yi POEMS sendromundan ayırmaya yardımcıdır.

Metastatik karsinom: Monoklonal gamopati olan bir hastada, litik kemik lezyonlarının varlığı MM olasılığını düşündürür. Bununla birlikte, metastatik karsinomlarda (böbrek, meme, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) da litik lezyonlar görülebilir. Serum veya idrarda M proteini saptanmayan ancak litik lezyon saptanan hastalarda, nonsekretuar myelom tanısı konulmadan önce lezyondan biyopsi yapılarak metastatik karsinom ekarte edilmelidir (1).

Reaktif plazmasitoz: Kemik iliğindeki normal kappa/ lambda oranı 2:1' dir. 4:1' den fazla veya 1:2' den küçük bir oran saptandığında sırasıyla kappa veya lambda monoklonalitesinden bahsedilir (90). Bu sayede monoklonal gammopatiler, otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, kronik karaciğer hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi plazma hücrelerinin her iki hafif zincir tipi için de reaktivite gösterdiği ve kappa/ lambda oranının normal aralıkta olduğu reaktif plazmasitozdan ayrılabilir.

2.8. Başlangıç Tedavisi

MM tedavisi, hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılması, oldukça etkili ilaç sınıflarının kullanılması ve destekleyici bakımın etkisi ile son on yılda ilerleme göstermiştir. Tedavide ana hedef, MM' nin hızlı ve etkili kontrolünün sağlanması, komplikasyonların yönetilmesi ve OKHN için uygun hastaların belirlenmesidir. Kalıcı bir tedavi yanıtı ile yaşam kalitesi artar ve genel sağkalım uzar.

MM tedavisinde kullanılan çeşitli tedavi rejimleri bulunmaktadır. Kullanılan ana ajanlar arasında alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immünmodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) bulunur. Daratumumab ve isatuksimab, CD38' i hedefleyen monoklonal antikordur ve MM tedavisinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Diğer onaylı ajanlar arasında elotuzumab (SLAMF7 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor), panobinostat (histon deasetilaz inhibitörü), selinexor (exportin-1 inhibitörü) bulunur (7).

Tedavi yaklaşımını yönlendiren iki ana faktör, risk sınıflaması ve OKHN için uygunluk durumudur. Bu iki faktöre dayalı çeşitli tedavi algoritmaları belirlenmiştir. Yeni tanı MM hastalarında, eğer uygunsuzsa yüksek doz kemoterapiyi takiben OKHN yapılması standart tedavi yaklaşımıdır (91). Bu nedenle, MM' li tüm hastalarda tanı anında, risk sınıflaması yapıldıktan sonra OKHN için uygunluk durumu belirlenmelidir. Tedavi rejimleri arasından seçim yapılırken hastanın yaş (70 yaşa kadar), performans durumu, komorbiditeler (özellikle kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar), kemoterapiye bağlı yan etki potansiyeli ve tedavi tercihi de göz önünde tutulmalıdır (92).

2.8.1. İndüksiyon Tedavisi

Standart riskli myelom: Standart riskli MM' li hastalarda genel sağkalımı artırdığı için genellikle üç ilaçlı rejimler tercih edilir. Toksikite riski nedeniyle dört ilaçlı kombinasyonlar sık kullanılmaz. IMWG'ye göre bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd), özellikle var olan periferik nöropati nedeniyle bortezomib'i tolere edemeyen hastalar için daratumumab,-lenalidomid-deksametazon (DRd), lenalidomid komplikasyonları açısından daha yüksek riske sahip hastalar ve lenalidomidin indüksiyon kemoterapisi için onay almadığı ülkeler için bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCd, CyBorD) gibi rejimler indüksiyon tedavisi için onaylanmıştır (93–95)

OKHN için uygun olan hastalara genellikle 3-6 siklus tedavi verilir. Ardından, OKHN için kök hücre toplanır. OKHN, yapılma zamanına göre erken OKHN veya gecikmiş OKHN şeklinde yapılır. Erken OKHN' de indüksiyon kemoterapisi sonrası kök hücre toplanır ve sonrasında OKHN yapılır. Gecikmiş OKHN' de ise aynı kemoterapi rejimine devam edilir ve

OKHN ilk nükse kadar geciktirilir. Yapılan çalışmalar erken OKHN' in progresyonsuz sağ kalımı uzattığını ancak genel sağ kalıma katkısı olmadığını göstermektedir (96,97). OKHN zamanı belirlenirken hasta faktörleri (tercih, yaş) ve hastalık faktörleri (yüksek riskli hastalar için erken OKHN tercih edilir) dikkate alınmalıdır.

Türk hematoloji derneği (THD) klavuzuna göre uygun hastalarda 4-6 siklus indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli önerilir. OKHN' e uygun hastaların indüksiyon tedavisinde, proteozom inhibitörü, immünmodulator ilaç ve steroidlerden oluşan kombinasyonların kullanımını önermektedir. Siklofosamid içeren rejimleri (örneğin VCD) sadece ağır böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda kısa süreli kullanıma uygun bulmaktadır (3).

Yüksek riskli myelom: Yüksek riskli myelomda tercih edilen rejim hastanın OKHN adayı olup olmamasına, bulunan spesifik genetik anormalliğe ve komorbiditelere bağlı değişir.

OKHN adayı olan yüksek riskli MM hastaları için, 3-6 siklus proteazom inhibitörü ve/veya daratumumab içeren bir rejim uygulanır. Sonrasında tek veya tandem OKHN yapılır ve hasta progresyona kadar idame tedavi ile izlenir. Tandem OKHN ilk transplantasyonu takiben 6-12 ay içinde yapılan ikinci OKHN' i tanımlar.

Çoğu hasta için bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd) veya daratumumab-lenalidomid-deksametazon (DRd) önerilmektedir (98). Yine bortezomib-siklofosamid-deksametazon (VCd) da bu hastalar için uygun bir alternatiftir.

OKHN için uygun olmayan yüksek riskli MM hastaları için, 8-12 siklus proteazom inhibitörü veya daratumumab içeren üç ilaçlı bir rejim sonrası progresyona kadar idame tedavi ile izlem önerilir (94).

del17p, 1q kazanımı, t(4;14), t(14;16) veya ikiden fazla yüksek riskli genetik anormalliği olan hastaların indüksiyon tedavisi için, daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon (DVRd) içeren dördü ilaç rejimi önerilir. Yapılan bazı çalışmalarda, daratumumabın başlangıç tedavisine eklenmesiyle progresyonsuz sağkalımda artış saptanmıştır (99).

THD klavuzu, OKHN' e uygun yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda başlangıç tedavisi olarak karfilzomib temelli rejimlerin tercih edilmesi yönünde görüş bildirmektedir. Ayrıca OKHN' e uygun hastalarda daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon (Dara-VTD) kombinasyonunu da remisyon indüksiyon seçeneği olarak uygun bulmaktadır. Yine THD klavuzu, özellikle yüksek sitogenetik riske ve/ veya R-ISS 3 risk skoruna sahip ve proteozom inhibitörü ve immünmodulator ilaç kombinasyonu ile indüksiyon tedavisi almamış hastalarda tandem OKHN' in yararlı olabileceğini vurgulamaktadır. İlk nakil sonrası çok iyi

kısmi yanıtta daha kötü bir yanıt elde edilmesi durumunda ise güçlü konsolidasyon tedavileri ile yanıt iyileştirilebileceğinden tandem OKHN' i önermemektedir (3).

THD klavuzu OKHN' e uygun olmayan fit hasta grubunda VRD ve VRD lite kombinasyonlarını remisyon indüksiyonu olarak önerirken OKHN' e uygun olmayan kırılğan hasta ve bazı seçilmiş standart riskli fit hasta grubunda Rd ile sürekli tedaviyi remisyon indüksiyonu olarak önermektedir. Deksametazonun ek toksisitelerini önlemek için 9. kürden sonra kesilmesini uygun bulmaktadır (3).

2.8.2. İdame Tedavi

Kürabl bir hastalık olmaması ve nüks durumunda hayatı tehdit edici komplikasyonların ortaya çıkması nedeniyle MM' de idame tedavisi uygulanır. Yapılan çalışmalar, idame tedavinin progresyonsuz sağkalımı uzattığını ancak genel sağkalımda anlamlı bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymaktadır.

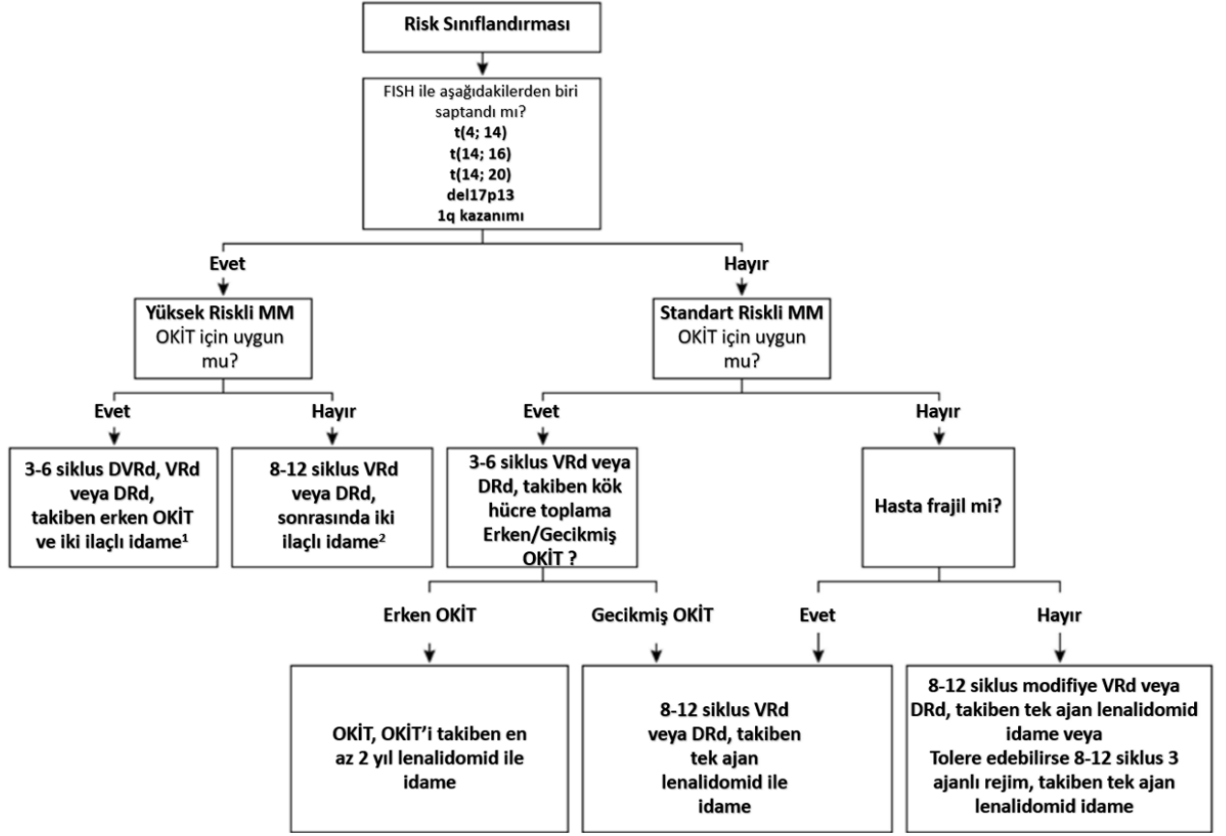
Standart riskli ve OKHN için uygun hastalara 3-6 siklus indüksiyon tedavisi verilir ve ardından kök hücre toplanır. Tedavi, erken OKHN yapılarak veya OKHN' i ilk nüks için ayırıp aynı kemoterapi rejimine devam edilerek sürdürülür. Erken OKHN yapılmayanlar için, hasta tolerasyonuna göre 8-12 siklus olacak şekilde tedavi verilir, ardından progresyona kadar tek ajan lenalidomid ile idame tedavi önerilir.

Standart riskli ve kırılğan hastalar için modifiye üçlü tedavi veya lenalidomid ve deksametazon (Rd) ile 8-12 kür indüksiyon tedavisi verilir, ardından progresyona kadar tek ajan lenalidomid ile idame tedavi önerilir (95).

Yüksek riskli MM' li hastalarda ise OKHN' e uygunluk durumuna göre tedavi algoritması belirlenir. OKHN adayları olan hastalara 3-6 siklus proteazom inhibitörü ve/ veya daratumumab içeren rejim verilir. Daha sonra OKHN yapılır ve ardından progresyona kadar bir proteazom inhibitörü ve lenalidomid ile idame tedavi verilir (93). OKHN adayları olmayan hastalarda 8-12 siklus indüksiyon tedavi sonrası progresyona kadar lenalidomid ve bortezomib içeren idame tedavi önerilir. Bortezomib yerine karfilzomib idamesi etkinliği iyileştirmediği için ve toksisite riski nedeniyle önerilmez (100).

THD klavuzuna göre, standart riskli hastalarda, OKHN sonrası progresyona kadar lenalidomid ile idame tedavi önerirken, yüksek riskli hastalarda, progresyona kadar proteazom inhibitörü içeren idame tedavilerin tercih edilmesi önerilir (3).

Yeni tanı MM' li hastada başlangıç tedavisi algoritması Şekil 3' te gösterilmiştir.



Şekil 3. Yeni Tanı Myelomda Başlangıç Tedavisi Algoritması (96)

¹İndüksiyon tedavisinde DVRd veya VRd verilen hastalar için lenalidomid ve bortezomib ile idame önerilirken, DRd verilen hastalar için lenalidomid ve daratumumab ile idame önerilir.

Kısaltmalar: FISH= fluorescence in situ hybridization; MM= multipl myelom; OKİT= olog kemik iliği nakli; DVRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomid ve düşük doz deksametazon; VRd= bortezomib, lenalidomid ve düşük doz deksametazon; Rd= lenalidomid ve düşük doz deksametazon; DRd: daratumumab, ve düşük doz deksametazon

IMWG MM yanıt kriterleri Tablo 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5: IMWG Multipl Myelom Yanıt Kriterleri (3)**Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR)**

Tam yanıt kriterlerine ek olarak

-Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve

-Kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerinin saptanmaması

(en az 100 plazma hücresinde kappa/ lambda oranının, kappa tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, lambda 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 olması

-Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması

Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR)

- Elektroforezde serum ve idrar M proteininin gösterilememesi fakat immünfiksasyon 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 taşıyor ise

-Tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincir arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya

Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise

-Bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve

Yukarıdaki kriterler ile birlikte

-Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 veya daha fazla azalma gereklidir.

Minimal Yanıt (MR)
-Serum M proteininde \geq %25 ve \leq %49 azalma olması veya -24 saat idrar M proteininde $>$ %50 ve $<$ %90 azalma olması ve Yukarıdaki kriterler ile birlikte -Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında %50 veya daha fazla azalma gereklidir.
Durağan (stabil) hastalık (DH-SD)
-Tam remisyona, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık
İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD):
Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde \geq %25 artış varlığı; -Serum M-komponenti (mutlak artış \geq 0,5 g/ dL) veya -İdrar M-komponenti (mutlak artış \geq 200 mg/ 24 saat) veya Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; -Serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış \geq 10 mg/ dL) veya -Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış \geq %10) Veya -Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında 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/ mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış

2.9. Relaps ve/veya Refrakter Hastalık

MM' li hastaların çoğunda tedaviye yanıt olsa da geleneksel tedavi kür sağlamaz ve MM nihayetinde nüks eder.

Relaps hastalık, tedaviyle minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen ve tedavisiz izlenen bir dönem sonrası tekrar tedavi gereksinimi oluşan hastalıktır. Refrakter hastalık, tedaviye yanıt vermeyen ya da son tedaviden sonraki 60 gün içerisinde progresyon gösteren hastalıktır. Relaps ve refrakter hastalık, nüks gelişmiş hastalığın kurtarma tedavisine yanıtız olması ya da kurtarma tedavisini takiben 60 gün içinde progresyon göstermesi olarak tanımlanır. Primer refrakter hastalık ise başlangıç tedavisine hiçbir yanıt alınmamış olan hastalıktır (101).

Birinci basamak tedaviden 12 aydan kısa bir süre sonra nüks eden veya birinci basamak tedavinin tam dozlarında nüks gelişen hastalar, sitogenetik olarak standart riskli saptanmış olsa bile agresif hastalık olarak kabul edilir. Daha önce sitogenetik olarak yüksek riskli saptanan ve ilk tedaviden iki yıldan fazla bir süre sonra nüks eden hastalar, son

değerlendirmede ek yüksek riskli sitogenetik anormallik yoksa, nüks anında standart riskli olarak kabul edilebilir (101).

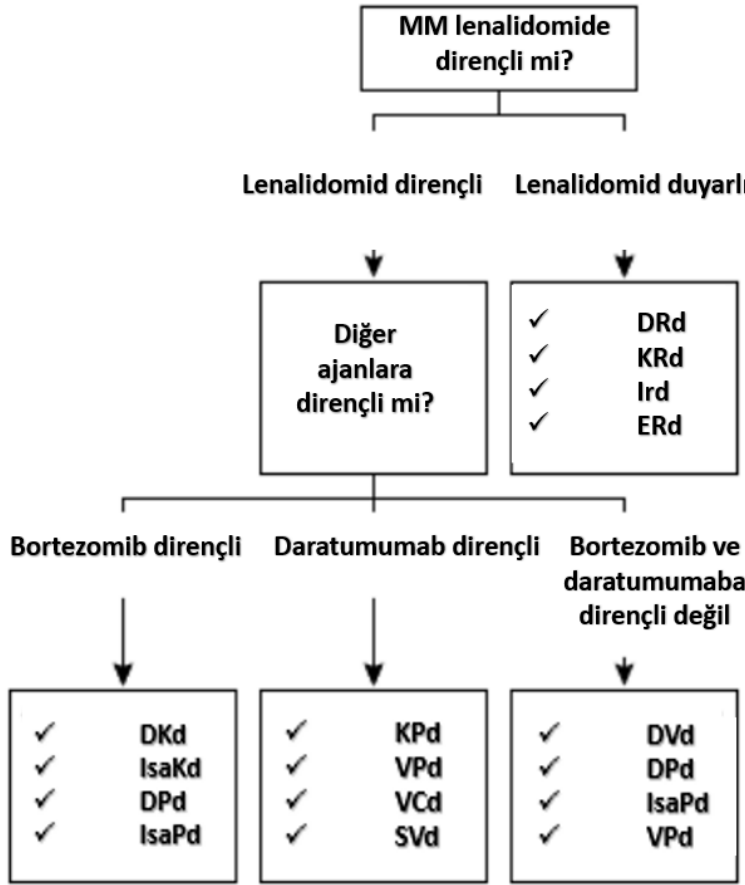
Klinik izlemde, laboratuvar testlerinde progresyon gösteren hastaların tümünde acil tedaviye ihtiyaç yoktur. Tedavinin zamanlaması ve hangi ilaç veya rejimin kullanılacağı değişkenlik gösterir. Hasta, klinik relaps (CRAB bulguları) bulguları varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Ekstramedüller hastalık gelişen hastaların da tedavi edilmesi gerekir. Ancak sadece biyokimyasal relapsın olduğu durumlarda tedaviye hemen başlanması tartışmalıdır. 2 aylık izlemde, ardışık 2 ölçümde serum M proteininin iki katına çıkması ve serum M protein ≥ 1 g/dL veya 24 saatlik idrarda M protein > 500 mg veya iFLC > 20 mg/dL olması durumunda hastada biyokimyasal nüks olduğu kabul edilir ve geciktirilmeden tedavi başlanmalıdır. Klinik nüksü olmayan ve paraprotein düzeylerinde daha yavaş artış olan hastalarda kurtarma tedavisi ertelenebilir. İndolen seyir gösteren stabil hastalarda yakın aylık izlem ile klinik relaps takibi çok önemlidir. Özetle nüks hastalıkta klinik nüks, ekstramedüller hastalık veya paraprotein düzeyinde hızlı bir artış varsa tedavi endikasyonu vardır (3,97,101).

Relaps refrakter MM için tedavi seçimi varsa klinik araştırmalara uygunluk durumu, OKHN' e uygunluk durumu, daha önce kullanılan ajanlar, alınan tedavi yanıtı, relapsın agresiflik durumu, verilecek ajanların yan etki profilleri ve hastanın komorbiditelerine bağlı olarak önemli ölçüde değişir. OKHN için uygun olan, ancak başlangıç tedavisinde OKHN uygulanmayan hastalar için, yüksek doz kemoterapi ardından nüks durumunda OKHN önerilir. İndüksiyon kemoterapisine refrakter olan hastalar, daha sonra yapılan OKHN' e iyi bir yanıt verebilir ve ilk tedaviye yanıt olmaması OKHN' e engel değildir. İkinci OKHN ise ilk OKHN sonrası en az 18 ila 24 ay sonra nüks gelişen hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir. THD klavuzuna göre idame tedavi almamış ve 12 aydan erken relaps gelişen hastalarda ikinci OKHN düşünülmemelidir. Yine ilk OKHN sonrası lenalidomid ile idame tedavisi alan ve nakil sonrası 36 ay içerisinde relaps gelişen hastalarda ikinci OKHN düşünülmemelidir (102)

Myeloablative allojenik kök hücre nakli myelomda kür şansı olan tek tedavi seçeneğidir. Ancak mortalite oranının yüksek olması nedeniyle rutin olarak uygulanmaz. Performans durumu iyi ve tedavi seçenekleri tükenmiş relaps refrakter hastalar için allojenik kök hücre nakli düşünülebilir (3)

Relaps ve/ veya refrakter MM' li hastalar için onaylanmış birçok tedavi kombinasyonu vardır. İdame tedavi olarak düşük doz verilen bir ajan ile progresyon gelişse de aynı ajan standart dozda verildiğinde hasta bu ajana duyarlı olabilir. Bir hastanın lenalidomid duyarlı veya dirençli oluşu ikinci veya üçüncü basamak tedavinin önemli bir belirleyicisidir. Çünkü relaps ve/ veya refrakter hastalarda onay alan rejimlerin çoğu lenalidomid içerir. Bu nedenle tedavi algoritması lenalidomid duyarlılık ve direncine göre belirlenir (97,101).

Şekil 4'te Birinci veya ikinci relapsta MM tedavi seçim algoritması gösterilmiştir.



Şekil 4. Birinci veya İkinci Relapsta Myelom Tedavi Seçimi (101)

Kısaltmalar: MM= multipl myelom; DRd= daratumumab-lenalidomid-deksametazon; KRd= karfilzomib-lenalidomid-deksametazon; IRd= iksazomib-lenalidomid-deksametazon; ERd= elotuzumab-lenalidomid-deksametazon; DKd: daratumumab-karfilzomib-deksametazon; IsaKd= isatuximab-karfilzomib-deksametazon; DPd= daratumumab-pomalidomid-deksametazon; IsaPd= isatuximab-pomalidomid-deksametazon; KPd= karfilzomib-pomalidomid-deksametazon; VPd= bortezomib-pomalidomid-deksametazon; VCd= bortezomib-siklofosfamid-deksametazon; SVd= selinexor-bortezomib-deksametazon; DVd= daratumumab-bortezomib-deksametazon

Üçüncü ve daha sonraki nükslerde, birinci veya ikinci relaps için kullanılan rejimlerin çoğu, daha önce kullanılmamışsa uygun olabilir. Hasta, anti-CD38 monoklonal antikoru (daratumumab, isatuximab gibi), lenalidomid, pomalidomid, bortezomib ve karfilzomibten herhangi birine duyarlı ise penta-refrakter olmayan hastalık olarak kabul edilir (103). Penta-refrakter olmayan hastalar için bu ajanları içeren ve hastanın henüz dirençli hale gelmediği

kombinasyon tedaviler önerilir. Penta-refrakter hastalığı olan hastalar için ise alkilatör (VDT-PACE rejimi (bortezomib-deksametazon-talidomid-sisplatin-doksorubisin-siklofosfamid-etoposid), DCEP rejimi (deksametazon-siklofosfamid-etoposid -sisplatin) ve bendamustin gibi) ve anti-BCMA tedaviler (CAR-T (chimeric antigen receptor (CAR)-T), belantamab mafodotin gibi) önerilir (103). Ayrıca penta-refrakter MM hastaları klinik araştırmalar açısından da değerlendirilmelidir. Klinik araştırmalar dışındaki seçenekler, selinexor veya panobinostat içeren rejimlerdir.

2.10. Myelom İlişkili Kemik Hastalığı

Myelom ilişkili kemik hastalığı (MİKİH), MM' li hastalarda sık görülen osteolitik lezyonlar, patolojik kırıklar, nörolojik semptomlar (ağrı, felç) ve ciddi hiperkalsemiyi içerir. Hastalarda, tanı anında %60 ve tüm hastalık seyri boyunca %80-90 oranında myelom ilişkili kemik hastalığı saptanır (104). Malign plazma hücreleri ile kemik mikro çevresindeki etkileşim yaygın kemik kaybı açısından kritik rol oynar. Osteoblastik sayı ve aktivitenin önemli ölçüde baskılanması ve osteoklastik sayı ve aktivitenin artması sonucunda yaygın kemik hastalığı gelişir (7).

Sağlıklı bireylerde kemik remodellingi, yeni kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu arasında dengeli şekilde devam eden bir süreçtir (105). Osteoblastlar (OB), kemik iliği stromasındaki mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve kemik matriks sentezi ve mineralizasyonundan sorumludur. Osteoblastlar olgunlaşıp mineralize matriks ile çevrelendiğinde osteosit adını alır. Osteoklastlar (OC) ise monosit ve makrofajların da öncülü olan mononükleer hücrelerden köken alır. Çok çekirdekli dev hücrelerdir. Kemik rezorpsiyonunda görevlidir (40,105,106).

Sağlıklı kemikten myelom ilişkili kemik hastalığı gelişme sürecinde, kemik iliği mikroçevresinde bulunan myelom plazma hücreleri, hücreler arası etkileşimler, çeşitli hücre içi sinyal yolları ve sitokinler rol oynar. Kemik rezorpsiyonunu tetikleyen faktörler genellikle OC aktive edici faktörler veya OB inhibe edici faktörler olarak kategorize edilir.

Osteoklast aktive edici faktörler:

OC' lerin artmış aktivitesinin MİKİH gelişiminde oldukça önemli bir yeri vardır. MİKİH' nin güncel tedavisinde kullanılan bifosfonatlar osteoklastları inhibe ederek etki gösterir. OC aktive edici faktörler doğrudan myelom plazma hücreleri tarafından eksprese edilir veya plazma hücrelerinin etkileşimi ile mikroçevrede bulunan diğer hücrelerde sentezi artırılır.

1. **RANK-RANKL-OPG:** Kemik remodelling dengesini korumak için birçok sinyal yolu mevcuttur. Tanımlanan en önemli yol, reseptör aktivatör nükleer faktör kapp

B (RANK)/ RANK ligandı (RANKL)/ Osteoprotegerin (OPG) sinyalinin reseptör aktivatörü sinyal yolağıdır (7,107,108).

RANKL, osteoblastlar, kemik iliğı stromal hücreleri ve T ve B hücreler tarafından eksprese edilir. Osteoblastlar üzerindeki RANKL, osteoklast prekürsör hücreleri üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanır. RANK reseptörü, transmembran bir protein olup, TNF (tumor necrosis factor) reseptör süperaillesinin bir üyesidir. Preosteoklastlara RANKL bağlanmasını sağlayan tek reseptördür.

RANK-RANKL etkileşimi ile osteoklastların matürasyonu artarken, apoptozu azalır. Böylece osteoklastik aktivite artmış olur. OPG ise osteoblastlar tarafından üretilir. RANKL' ı bloke ederek OC oluşum ve aktivitesini engeller, böylece kemik rezorpsiyonu önlenmiş olur (40,41,106,109).

2. IL-6: Myelom plazma hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. IL-6, osteoklastojenik faktörler olan MIP-1 α (macrophage inflammatory proteins-1 α), IL-3 ve RANKL üzerine güçlendirici etkiye sahiptir. Ayrıca RANKL üretimini indükler (31,110).

3. TNF- α : Myelom plazma hücreleri tarafından üretilir ve tümör hücrelerinin çoğalmasına ve sağkalımına katkı sağlar.IL-6' nın güçlü bir upregülatörüdür. RANKL ile sinerjistik hareket ederek OC gelişimini indükler. Ayrıca OB apoptozunu indükleyebilir ve mezenkimal kök hücrelerin olgun OB'lere farklılaşmasını azaltabilir. Bu ikili osteolitik etki TNF- α 'yı MM'de terapötik müdahale için kritik bir hedef haline getirebilir.

4. MIP-1 α : OC, makrofaj ve monositler için kemotaktik bir sitokindir (CC). Myelom plazma hücreleri tarafından üretilen MIP-1 α tümör hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalmasında en önemli faktörlerdendir. OC farklılaşması ve aktivasyonunun terminal aşamalarını tetikler, böylece artan kemik rezorpsiyonuna yol açar. Plazma hücreleri ile mikroçevre arasındaki adhezyonu artırarak IL-6 ve RANKL üretimini artırır ve osteoklastogenezi uyarır. MM' de yüksek serum MIP-1 α seviyeleri, litik lezyonlar ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (40,104,106).

5. IL-3: IL-3 seviyesi MM' de önemli ölçüde artar ve IL-6' nın etki mekanizmalarından bağımsız olarak myelom plazma hücrelerinin büyümesini uyarır. MIP-1 α ve RANKL ile kombinasyon halinde osteoklastogenezi ve kemik yıkımını artırır. Ayrıca OB baskılanmasında rol oynar (40,110).

6. HGF: HGF (hepatocyte growth factor), myelom progresyonu ve MİKH' nın patofizyolojisinde anahtar bir hedeftir. Yapılan çalışmalar kemik iliğı stromal hücreleri ve myelom plazma hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen Met reseptörüne bağlanması, RAS sinyal yolağını indükler. Böylece tümör hücrelerinin proliferasyonunu yönlendirir ve

apoptozunu inhibe eder. HGF hem OC gelişimini hem de OB farklılaşmasının inhibisyonunu düzenleyen bir sitokindir (41,104,110).

Osteoblast inhibe edici faktörler:

Son zamanlarda, MİKİH' da OB' lerin ve kemik oluşumunun rolü daha belirgin hale gelmiştir. Özellikle MM' nin erken evresinde OB öncüllerinin upregülasyonu görülür. Myelom plazma hücrelerinin kemik mikroçevresi ile etkileşimi IL-1 ve TNF- α üretimini başlatır. Bu da OB' leri etkileyerek güçlü bir myelom hücre büyüme faktörü olan ve kemik rezorpsiyonda rol oynayan IL-6 üretimini indükler. OB' ler ayrıca erken myelom hücre büyümesini ve kemik rezorpsiyonunu uyaran IL-3 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörlerini üretir (110,111). Hastalık ilerledikçe, OB olgunlaşması ve işlevi azalır. Sonuç olarak azalan kemik oluşum hızı, artan rezorpsiyona karşı koyamaz ve net osteoliz olur. Bu süreçte, birçoğu Wnt sinyal yolak inhibitörleri olarak hareket eden bir dizi farklı efektör yer alır.

Wnt sinyal yolağı, hücre dışı ve hücre içi etkileşimleri içeren yollar aracılığıyla osteoblastogenezi etkiler, Lipoprotein ile ilişkili (Lrp) 5/6 ve Frizzled (Fzd) transmembran proteinlerinin bir kompleksinden oluşan hücre yüzeyi reseptörleri, Wnt proteinlerini bağlayarak bu yolağın uyarılmasını başlatır (110,112,113). Çeşitli hücre içi kaskadların aktive olması sonucunda β -katenin seviyeleri artar. Böylece OB gelişiminde rol oynayan genlerin transkripsiyonunun up regülasyonu sağlanır (104,110,112–114).

Dkk (Dickkopfs), Sfrp (Secreted frizzled-related proteins), Wif-1 (Wnt inhibitory factor-1), sklerostin, SOSTDC-1 (Sclerostin domain containing 1), aktivin A, TGF- β (Transforming growth factor- β) süperailesi, IL3 ve IL-7 gibi Wnt sinyal yolunu düzenleyen birkaç inhibitör faktör tanımlanmıştır (110,113,114). Bu moleküller için doğrudan OB ve OC aktivitesi ile ilgili rolleri mevcuttur.

Adhezyon molekülleri:

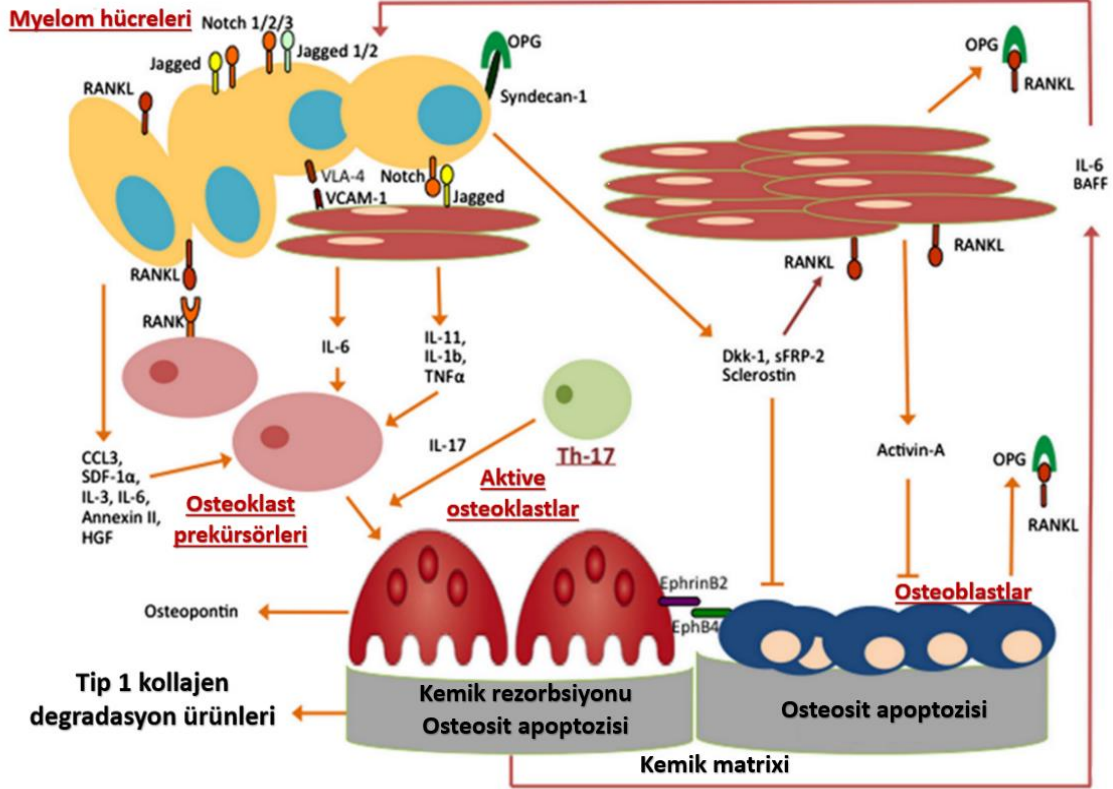
Yapılan çalışmalar myelom plazma hücrelerinin benzer spesifik osteojenik ve anjiyojenik nişlerde bulunduğunu ortaya koymuştur. Plazma hücrelerinin bu nişlerde mikroçevre ile etkileşimi MM gelişimi ve progresyonunda kritik rol oynar. Bu etkileşimlere birçok kemotaktik faktör ve adezyon molekülü aracılık eder (25,110). Yapışma moleküllerinin, plazma hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri ve hücre dışı matris arasındaki etkileşimlere aracılık ettiği öne sürülmüştür. Ek olarak bu moleküllerin doğrudan OB ve OC aktivitesi ile ilgili rolleri bulunur.

En çok araştırılan adezyon molekülleri integrinler, özellikle VLA-4 (very late antigen-4), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) ve sindekan'dır (63). Plazma hücreleri tarafından üretilen bir integrin olan VLA-4, stromal hücrelerde bulunan fibronektin ve VCAM-1'e bağlanır. İntegrinler, büyüme faktörlerinin üretimi yoluyla plazma hücrelerinin

proliferasyonunu indükler ve ayrıca hücre yapışma aracılı ilaç direncine (CAMDR) neden olur. VLA-4 ve VLA-5'i aşırı eksprese eden hücre dizilerinde melfalan veya doksorubisine direnç gösterilmiştir (25,104).

Adhezyon moleküllerinden Notch-1/ Jagged-1 ve N-kadherin' in MM üzerindeki rolü de araştırılmıştır. Notch-1, hematopoetik kök hücre üzerinde eksprese edilir ve kemik iliği stromal hücreleri üzerindeki Jagged reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma, IL-6, VEGF ve IGF -1 (insulin like growth factor -1) üretimini indükleyerek myelom gelişiminin erken döneminde proliferasyona neden olur. Özellikle, MM ve MGUS' da Notch ve Jagged ekspresyonu büyük ölçüde artmıştır. N-kadherin ise myelom plazma hücrelerinin lokalizasyonuna ve kemik iliğinde adezyona aracılık eder. Myelom plazma hücreleri N-kadherin eksprese eden OB hücrelerine yakın bulunur. Wnt sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla osteoblastogenezi azaltabilir. N-kadherin aşırı ekspresyonu artmış tümör yükü, kemik rezorsiyonu ve kötü prognozla bağlantılıdır (40,41,113–115).

Şekil 5.' te MİKH gelişiminde myelom plazma hücreleri ve kemik iliği hücreleri ile etkileşimleri ile kemik iliği mikroçevresinde sitokin salınımı ve pro-osteoklastojenik faktörlerin salgılanması gösterilmiştir.



Şekil 5. Myelom İlişkili Kemik Hastalığı

Kısaltmalar: RANK= receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL= receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; OPG= osteoprotegerin; VLA-4=very late antigen 4; VCAM-1= vascular cell adhesion molecule 1; IL=interlökin; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; Th-17=t helper 17; Dkk-1= Dickkopf-related protein 1; sFRP-2= soluble frizzled-related protein 2; BAFF= B-cell activating factor; CCL3= C-C motif chemokine ligand 3; HGF= hepatocyte growth factor

2.11. Myelom İlişkili Kemik Hastalığında Tedavi

MİKH tedavisinde amaç yeni litik lezyon oluşumunu, ağrıyı, spinal kord basısını, patolojik kırıkları, hiperkalsemiyi azaltmak ve önlemektir. Tedavide kemoteröpatik ajanlar, lokal radyoterapi, cerrahi mühadale ve antirezobtif ajanlar kullanılmaktadır. Kemoterapötik tedavi ile tümörün proliferasyonu baskılanmakta ve yeni gelişecek kemik lezyonları engellenmektedir. Özellikle bortezomibin direk osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu önleyici, malign plazma hücreleri tarafından indüklenen osteosit apoptozunu engelleyici etkisi mevcuttur (3,116)

Bifosfonatlar: Bisfosfonatlar osteoklastik aktiviteyi baskılayıp, kemik rezorpsiyonunu önleyerek etki gösterirler. Osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik rezorpsiyonu, hidroksi apatit moleküllerinin açığa çıkmasına neden olur. Bisfosfonatlar özellikle bu alanlara yerleşerek

osteoklastik aktiviteyi durdurur. Ayrıca anti-tümöral etki ile tümör mikroçevresini etkileyerek tümör hücrelerinin büyümesini doğrudan etkiler (41,116). Klinik etkinlik ve yapısına göre nitrojen içermeyenler; klodronat ve etidronat ve daha güçlü etkiye sahip olan nitrojen içerenler; pamidronat, alendronat ve zoledronat olarak 2 gruba ayrılırlar (3). IMWG, tedavi başlanan yeni tanı tüm myelom hastalarında özellikle de kemik ilişkili hastalık varlığında kontrendikasyon yoksa iv bisfosfonat tedavi başlanmasını önermektedir (117). MGUS, soliter plazmasitom, asemptomatik myelom tanısıyla takip edilen hastalarda bisfosfonat tedavisi osteoporoz ve osteopeni haricinde rutin kullanılmaz.

Zoledronat, 3-4 haftada bir, 4 mg, 15 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Pamidronat ise 3-4 haftada bir, 90 mg, 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır (115,118). MİKH komplikasyonlarını azaltmada pamidronat ile zoledronatın benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (35,118).

Bisfosfonatların nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, hipokalsemi ve çene osteonekrozu gibi komplikasyonları vardır. Özellikle zoledronat akut tübüler nekroza yol açar. Bu nedenle hastalarda kreatinin klirensi yakın takip edilmeli ve gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Çene osteonekrozu nadir ancak ciddi bir yan etkidir. Tedavi sırasında uygulanan dental girişimlerle ilişkili olabileceğinden, bisfosfonat tedaviye başlamadan önce hastalara dental muayene yapılması önerilir. Bisfosfonatların uzun süreli kullanımda atipik femur fraktürü görülebilir (115,116).

Bisfosfonat tedaviye, kontraendikasyon yoksa ve hasta tolere edebiliyorsa 2 yıla kadar devam edilmesi önerilir 2 yıldan uzun süreli kullanımda ve aktif hastalığı olmayan hastada tedaviye devam edilmesi hekimin kararına bırakılmıştır. Fakat relaps hastalıkta tekrar başlanması önerilir (3,113).

Denosumab: Denosumab insan kaynaklı IgG2 sınıfı monoklonal antikordur (3). Yüksek affinite ile RANKL' ye bağlanarak RANK ile etkileşimini önler. Denosumab OPG' yi taklit ederek, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bisfosfonatlar matur osteoklastları inhibe ederken, denosumab osteoklastik prekürsörleri inhibe eder. Aylık 120 mg subkutan olarak uygulanır. Renal yetmezlikli hastada doz ayarlaması gerektirmez. Çene osteonekrozunu önlemeye yönelik öneriler bisfosfonatlar ile aynıdır. Bisfosfanatlar gibi atipik femur fraksiyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Klinik rehberler MİKH' da bifosfanatlara alternatif bir ajan olarak denosumabı önermektedir. Özellikle renal yetmezlikli hastada kullanılabilmesi avantajdır. Ancak maliyetinin yüksek olması dezavantajdır (3,104,115,119).

Radyoterapi: MM hastalarının yaklaşık %40' ında klinik izlemde radyoterapi ihtiyacı gelişir (115). Sistemik kemoterapiye refrakter hastalarda litik lezyonlarda ağrı kontrolü,

plasmasitoma bağlı spinal kor basısı ve soliter plasmasitomun primer tedavisinde endikedir (42,104,110).

Ağrı kontrolü: Kemik ağrısının nedeni olan iskelet lezyonları tanı sırasında hastaların %60' ında mevcuttur (106). Ağrı yumuşak doku kitleleri olarak ortaya çıkan plazmasitomlara bağlı olarak da gelişebilir. Kemik survey ile 6 aylık periyodlarla iskelet lezyonlarındaki yeni gelişmeler takip edilmelidir (3). Ayrıca açıklanamayan veya yeni bir bölgede gelişen kemik ağrısı durumunda PET, PET/CT veya MRI ile görüntüleme yapılmalıdır (3).

Cerrahi müdahale: Uzun kemiklerde kortikal kemikte %50' den fazla kayba yol açan lezyonlarda ortopedik cerrahi müdahale gerektirmektedir. Patolojik fraktürler veya uzun kemiklerin kırılma ihtimali yüksek lezyonlarında preemtif cerrahi düşünülebilir. Vertebroplasti ve kifoplasti, vertebral kırıklarda ağrı kontrolü ve stabilizasyon amacıyla yapılan ortopedik girişimlerdendir. Spinal kord basısı ise acil girişim gerektiren bir MM komplikasyondur (3,42,43,115).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmada Ocak 2011 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Poliklinik'te takip edilmiş ve kemik iliği biyopsisi ile multipl myelom tanısı almış 218 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Dış merkezde tanı alması nedeniyle verilerine ulaşılamayan 14 hasta, klinik takibine devam etmek üzere dış merkeze giden ve verilerine ulaşılamayan 16 hasta ve klinik takibe devam etmemesi nedeniyle verileri eksik olan 9 hasta çalışmaya alınmadı. Toplamda 179 hasta çalışmaya dahil edildi.

18 yaş ve üzeri çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, klinik verileri, biyokimyasal verileri, tıbbi patoloji raporları, radyolojik görüntüleme raporları, verilen ilk kemoterapiler ve OKHN durumu, toplam kemoterapi sayısı, radyoterapi ve bifosfonat tedavi bilgilerine poliklinik hasta dosyaları ve elektronik hasta dosyaları geriye dönük taranarak ulaşıldı.

Demografik özelliklerden hastaların adı, soyadı, protokol numarası, cinsiyeti, tanı tarihi, tanı yaşı ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, romatolojik hastalık, osteoporoz, tromboembolik olay ve malignite gibi komorbiditeleri olanlar kaydedildi.

Laboratuar verilerinde; serum M protein, IgG, IgA, IgM, kappa, lambda, kappa/lambda oranı, albümin, globulin, beta-2-mikroglobulin, sedimentasyon, c-reaktif protein (CRP), üre, kreatinin, glomerül filtrasyon hızı, düzeltilmiş kalsiyum (Ca), laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz (ALP), demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, b12, folik asit, lökosit (Wbc), hemoglobin, trombosit (Plt) değerleri kaydedildi. Spot idrarda 0,3 gram/gün ve üstünde saptanan değerler proteinüri olarak kabul edildi.

Tıbbi patoloji raporlarından kemik iliği plazma yüzdesi, retiküler lif derecesi, IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, siklin D1, c-myc, bcl-2 (b-cell lymphoma), CD117, CD 56 verileri kaydedildi. Kemik iliği ve solid organ biyopsi raporları taranarak amiloidoz saptanan hastalar kaydedildi.

Hasta dosyaları ve elektronik hasta dosya sisteminde bulunan kemik survey, BT, MR ve PET/BT raporları taranarak litik lezyon ve plazmasitom saptanan hastalar kaydedildi.

Poliklinik hasta dosyaları ve yatış epikrizlerinde bulunan anamnezlerden hastanın başvuru şikayetleri, tanı anında kemik ağrısı olup olmadığı, klinik izlemde çökme fraktürü ve operasyon öyküsü belirlenip kaydedildi.

Takip süresi ölen hastalarda ölüm tarihi, yaşayan hastalarda ise polikliniğe son başvuru tarihi olarak belirlendi.

Multipl myelom tanısı için hastaların tanı tarihine göre 2010 ve 2014 IMWG tanı kriterleri referans alındı. ISS evreleme sistemine göre hasta evrelemesi yapıldı.

Hastalık seyri boyunca 2014 IMWG tanı kriterlerine göre litik lezyon saptanan hastalar myelom ilişkili kemik hastalığına sahip kabul edildi. Hastalık seyri boyunca herhangi bir litik lezyon saptanmamış olan hastalar kemik tutulumu olmayan hastalar olarak kabul edildi. İki hasta grubu arasında analizler yapıldı.

3.2.İstatiksel Değerlendirme

Merkezi limit teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin çözümlenmesinde, ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistik yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırmak için Student's t test veya Mann-Whitney U test istatistiği, iki grup oranlarını karşılaştırmak için ise z test istatistiği kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır. Total Sağ-kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiştir. Risk faktörlerine göre farklılıklar log-rank testi ile belirlenerek hazard ratio % 95 güven aralığı ile verilmiştir. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki neden sonuç ilişkisi binary lojistik regresyon analizi ile belirlenerek odds ratio % 95 güven aralığı ile verilmiştir. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde www.e-picos.com New York yazılımı ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

3.3.Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.06.2022 tarih, E.730195 sayılı, 22-6T/41 onay kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Bu kemik çalışmaya Ocak 2011 ve Ocak 2022 tarihleri arasında kemik iliği biyopsisi ile multipl myelom tanısı alan 179 hasta dahil edildi. Hastaların 98 (%54,7) tanesi erkek, 81 (%45,3) tanesi kadındı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $61,7 \pm 11,2$, medyan yaşı 62 (36-89) idi. Hastaların %41,9' u 65 yaş ve üzeri iken, %58,1' i 65 yaş altındaydı. Çalışmaya alınan 179 hastadan 50 hasta 2011-2017 yılları arasında, 129 hasta 2017-2022 yılları arasında tanı aldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler		$\bar{x} \pm SD$	Medyan (Min-Max)
Yaş		$61,7 \pm 11,2$	62 (36-89)
		Hasta sayısı (n)	(%)
Cinsiyet	Erkek	98	54,7
	Kadın	81	45,3
Yaş	<40	3	1,7
	40-50	30	16,8
	51-64	71	39,7
	<65	104	58,1
	≥ 65	75	41,9
Tanı Yılı	2017-2022	129	72,1
	2011-2017	50	27,9

Hastaların kemik hastalığı açısından dağılımı Tablo 7.' de gösterilmiştir. Klinik izlemde hiç kemik hastalığı saptanmayan hasta sayısı 56 idi. Tanı anından itibaren kemik hastalığı olan hasta sayısı 105, tanı anında kemik hastalığı olmayıp klinik izlemde kemik hastalığı gelişen hasta sayısı 18 idi. Toplamda 123 hastada klinik izlemde kemik hastalığı saptandı. Tanı anında olmayıp klinik izlemde kemik hastalığı gelişen hastalarda en erken 3. ayda, en geç 127. ayda kemik hastalığı gelişti. Bu hastalar için kemik hastalığı gelişme süresi ortalama 35, 7 ay, medyan 15, 5 ay saptandı. Tablo 8.' de tanı anında saptanmayan hastalar için izlemde kemik hastalığı gelişme süreleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Kemik Hastalığı Açısından Dağılımı

Kemik Hastalığı	Toplam n (%) n:179
Klinik izlemde kemik hastalığı olmayan hastalar	56 (31,3)
Klinik izlemde kemik hastalığı olan hastalar	123 (68,7)
Tanıdan itibaren kemik hastalığı olan hastalar	105 (58,7)
Tanıda olmayıp takipte kemik hastalığı gelişen hastalar	18 (10)

Tablo 8. Tanıda Olmayan Hastalarda Klinik İzlemde Kemik Hastalığı Gelişme Süresi

	En erken (ay)	En geç (ay)	Ortalama/ Ortanca
Kemik hastalığı gelişme süresi	3	127	35,7/ 15,5

Hastaların tıbbi geçmişinde 139 hastada komorbidite saptanırken, 40 hastada komorbidite saptanmadı. Komorbiditesi olanlardan 95 hastada hipertansiyon, 39 hastada diyabetes mellitus, 30 hastada kardiyovasküler hastalık, 19 hastada malignite, 14 hastada tromboembolik olay, 6 hastada romatolojik hastalık, 75 hastada diğer hastalıklar saptandı. Diğer hastalıklar tiroit bozuklukları, dislipidemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, immüntrombositopenik purpura, dermatolojik hastalıklar, parkinson hastalığı, astım- kronik obstrüktif hava yolu hastalığı tanımlı hastalardı. Hasta komorbiditeleri Tablo 9' da gösterilmiştir.

Hastalar komorbiditelere göre analiz edildiğinde kemik hastalığı durumuna göre, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık, DM, tromboembolik olay, malignite ve diğer hastalıkların saptanmasında anlamlı fark yok idi ($p>0,05$). Ancak kemik hastalığı durumuna göre romatolojik hastalık saptanma oranı arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Kemik hastalığı olan hastalarda, romatolojik hastalık saptanma oranı %1,1 iken, kemik hastalığı olmayan hastalarda, bu oran anlamlı şekilde daha yüksek ve %10,9 idi. Bu ilişki Tablo 10.' da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Komorbiditeleri

Komorbidite	Hasta sayısı (n) n=139	(%) 78,1
Hipertansiyon	95	68,3
Diyabetes mellitus	39	28,1
Kardiyovasküler hastalık	30	21,6
Malignite	19	13,7
Tromboembolik olay	14	10,1
Romatolojik hastalık	6	4,1
Diğer hastalıklar *	75	53,9

*Diğer hastalıklar: tiroit bozuklukları, dislipidemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, immuntrombositopenik purpura, dermatolojik hastalıklar, parkinson hastalığı, astım-kronik obstrüktif hava yolu hastalığı

Tablo 10.

Komorbiditeler ve Kemik Hastalığı İlişkisi				
	Kemik Hastalığı + n (%)	Kemik Hastalığı - n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Komorbidite	93 (76,2)	46 (82,1)	139 (78,1)	0,38
Kardiyovasküler hastalık	67 (72)	36 (78,3)	103 (74,1)	0,43
Diyabetes mellitus	25 (26,9)	14 (30,4)	39 (28,1)	0,66
Malignite	13 (14)	6 (13)	19 (13,7)	0,88
Tromboembolik olay	12 (12,9)	2 (4,3)	14 (10,1)	0,14
Romatolojik hastalık	1 (1,1)	5 (10,9)	6 (4,3)	0,02

CRAB bulgularının genel dağılımına bakıldığında 179 hastadan 30 hastada hiperkalsemi, 52 hastada böbrek yetmezliği, 65 hastada anemi ve 105 hastada kemik lezyonları saptandı. En sık saptanan CRAB bulgusu %58.7 oran ile kemik lezyonları idi. Kemik hastalığı ile diğer CRAB bulgularının ilişkisi Tablo 10.' da gösterilmiştir. Kemik hastalığı olan hastaların 29 tanesinde hiperkalsemi saptanırken, kemik hastalığı olmayan hastalardan sadece 1 tanesinde hiperkalsemi saptandı. Kemik hastalığı olanlarda hiperkalsemi oranı %23,6 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %1,8 idi (p<0,05). Kemik hastalığı olanların 36 tanesinde böbrek yetmezliği saptanırken, kemik hastalığı olmayanların 16 tanesinde böbrek yetmezliği saptandı. Kemik hastalığı olan hastaların 43 tanesinde anemi

saptanırken, kemik hastalığı olmayan hastaların 22 tanesinde anemi saptandı. Kemik hastalığı durumuna göre anemi ve böbrek yetmezliği görülme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11.

CRAB Bulgularının Genel Dağılımı			
CRAB Bulguları	Erkek n:98 n (%)	Kadın n:81 n (%)	Toplam n:179 n (%)
Hiperkalsemi	20 (20,4)	10 (12,3)	30 (16,9)
Böbrek yetmezliği	29 (29,6)	23 (28,4)	52 (29,1)
Anemi	33 (33,7)	32 (39,5)	65 (36,3)
Kemik lezyonları	67 (68,4)	38 (46,9)	105 (58,7)

CRAB Bulguları ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki				
	Kemik hastalığı + n:123 n (%)	Kemik hastalığı – n:56 n (%)	Toplam n:179 n (%)	p değeri
Hiperkalsemi	29(23,6)	1(1,8)	30(16,9)	<0,001
Anemi	43(35)	22(39,3)	65(36,3)	0,58
Böbrek yetmezliği	36(29,3)	16(28,6)	52(29,1)	0,92

179 hastadan 60 tanesinde plazmasitom saptanırken, 119 tanesinde plazmasitom saptanmadı. Plazmasitom saptanan hastaların 55 tanesinde kemik plazmasitomu, 5 tanesinde ise ekstramedüller plazmasitom vardı. Kemik hastalığı olan hastaların 53 tanesinde plazmasitom saptanırken, kemik hastalığı olmayan hastaların 7 tanesinde plazmasitom saptandı. Kemik hastalığı olanlarda plazmasitom oranı %43,1 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %12,5 idi ($p<0,001$). Plazmasitom ve kemik hastalığı arasındaki ilişki Tablo 12.' de gösterilmiştir.

179 hastadan 16 tanesinde amiloidoz saptanırken, 163 tanesinde amiloidoz saptanmadı. Amiloidoz saptanan hastaların 3 tanesinde sadece kemik iliği tutulumu, 2 tanesinde sadece organ tutulumu vardı. Hem kemik iliği hem organ tutulumu olan hasta saptanmadı. Kemik hastalığı olan hastaların 5 tanesinde amiloidoz varken, 118 tanesinde amiloidoz yoktu. Kemik hastalığı olmayan hastaların 11 tanesinde amiloidoz varken, 45 tanesinde amiloidoz yoktu. Kemik hastalığı olanlarda amiloidoz oranı %4,1 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu

oran anlamlı şekilde daha yüksek ve %19,6 idi ($p<0,001$). Amiloidoz ve kemik hastalığı arasındaki ilişki Tablo 13.' de gösterilmiştir.

Tablo 13.

Plazmasitom ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki				
	Kemik hastalığı+ n (%) 123	Kemik hastalığı- n (%) 56	Toplam n (%) 179	p değeri
Plazmasitom +	53 (43,1)	7 (12,5)	60 (33,5)	<0,001
Kemik plazmasitomu	50 (40,6)	5 (8,9)	55 (30,7)	<0,001
Yumuşak doku plazmasitom	3 (2,4)	2 (3,6)	5 (2,8)	0,67
Plazmasitom –	70 (56,9)	49 (87,5)	119 (%66,5)	<0,001

Amiloidoz ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki				
	Kemik hastalığı+ n:123 n (%)	Kemik hastalığı- n:56 n (%)	Toplam n:179 n(%)	p değeri
Amiloidoz +	5 (4,1)	11 (19,6)	16 (8,9)	<0,001
Kemik iliği tutulumu	3 (2,4)	4 (7,1)	7 (3,9)	0,13
Organ tutulumu	2 (1,6)	4 (7,1)	6 (3,3)	0,06
Kemik iliği+organ tutulumu	0 (0)	3 (5,3)	3 (1,7)	<0,001
Amiloidoz –	118 (95,9)	45 (80,3)	163 (91,1)	<0,001

179 hastanın tanı anında 102 tanesinde kemik ağrısı vardı. Kemik hastalığı olan hastaların 88 tanesinde kemik ağrısı saptanırken, kemik hastalığı olmayan hastaların 14 tanesinde kemik ağrısı saptandı. Kemik hastalığı olanlarda kemik ağrısı oranı %72,1 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %25 idi ($p<0,01$).

Kemik hastalığı olanlarda plazmasitom oranı %43,1 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %12,5 idi ($p<0,01$).

Klinik izlem boyunca 55 hastada çökme fraktürü ve/ veya patolojik fraktür saptandı. Kemik hastalığı olan hastaların 50 tanesinde fraktür varken, 5 tanesinde fraktür yoktu. Kemik hastalığı olanlarda çökme fraktürü ve/ veya patolojik fraktür oranı %96,2 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %62,5 idi ($p<0,01$). Fraktürü olan hastaların 17 tanesinin cerrahi operasyon ihtiyacı oldu. Kemik hastalığı olan hastaların 15 tanesinde cerrahi ihtiyacı varken, kemik hastalığı olmayanların 2 tanesinde cerrahi ihtiyacı vardı. Kemik hastalığı durumuna göre fraktüre bağlı cerrahi ihtiyacı görülme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 14.' de bu ilişkiler gösterilmiştir.

Tablo 15.

Kemik Ağrısı-Plazmasitom-Çökme/Patolojik Fraktür-Cerrahi İhtiyacı Parametreleri ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki				
	Kemik hastalığı + n:123 n (%)	Kemik hastalığı - n:56 n (%)	Toplam n:179 n (%)	p değeri
Kemik Ağrısı	88 (72,1)	14 (25)	102 (57,3)	<0,001
Plazmasitom	53 (43,1)	7 (12,5)	60 (33,5)	<0,001
Çökme/Patolojik fx	50 (40,6)	5 (8,9)	55 (30,7)	<0,001
Fraktüre bağlı cerrahi ihtiyacı	15 (12,3)	2 (3,6)	17 (9,6)	0,07

Biyokimya verilerinin kemik hastalığı durumu ile ilişkisinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Tablo 15. ve Tablo 16.' da gösterilmiştir.

IgG düzeyi, kemik hastalığı olanlarda ortalama 2781,71 mg/ dl iken, kemik hastalığı olmayanlarda 1858,85 mg/ dl idi. Buna göre kemik hastalığı olanlarda olmayanlara göre

ortalama IgG değeri anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Aynı anlamlı ilişki diğer Ig alt tiplerinde saptanmadı.

Serbest kappa hafif zincir düzeyi, kemik hastalığı olanlarda ortalama 121,56 mg/ dl iken, kemik hastalığı olmayanlarda 38,41 mg/ dl idi. Buna göre, kemik hastalığı olanlarda olmayanlara göre ortalama serbest kappa değeri anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Aynı anlamlı ilişki lambda hafif zincirde saptanmadı.

Kemik hastalığı olanlarda serbest kappa hafif zincir/ serbest lambda hafif zincir oranı ortalama 39,57 iken, kemik hastalığı olmayanlarda 12,06 idi. Buna göre kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre ortalama serbest kappa/ serbest lambda hafif zincir oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). FLC oranlarına bakıldığında anormal kappa/ lambda oranı hastaların %80,1' inde mevcuttu. Kemik hastalığı olanlarda normal kappa/ lambda serbest zincir oranı (0,26-1,65) olan hasta oranı (%15), kemik hastalığı olmayanlara (%30,5) göre anlamlı derecede daha düşük bulundu. Anormal kappa/ lambda oranları ($<0,26$ ve $>1,65$) ile kemik hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 17' de FLC oranları ve kemik hastalığı ilişkisi gösterilmiştir.

Sedimentasyon değeri kemik hastalığı olanlarda ortalama 74,36 1sa-mm iken, kemik hastalığı olmayanlarda 56,06 1sa-mm idi. Buna göre kemik hastalığı olanlarda olmayanlara göre ortalama sedimentasyon düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Düzeltilmiş Ca değeri kemik hastalığı olanlarda ortalama 10,11 mg/ dL iken, kemik hastalığı olmayanlarda 9,22 mg/ dL idi. Buna göre kemik hastalığı olanlarda olmayanlara göre ortalama düzeltilmiş Ca düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Anemi ve böbrek yetmezliğini gösteren Hb ve kreatinin değerleri ile kemik hastalığı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

R-ISS skorlamasında kullanılan parametrelerden olan LDH, albümin ve beta-2-mikroglobulin düzeyleri ile kemik hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu ilişkiler Tablo 18.' de gösterilmiştir.

Tablo 16.

Tanı Anında Laboratuvar Verileri ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki							
Laboratuvar verileri	P değeri	Kemik Hastalığı +			Kemik Hastalığı -		
		min	max	ort	min	max	ort
Serum M protein (gr/dl)	0,59	0,3	7,36	2,63	0,47	5,76	2,19
Globulin (g/dl)	0,34	1	301	7,02	2	8	3,61
IgG (mg/dl)	0,008	146	11600	2781,71	221	7130	1858,85
IgA (mg/dl)	0,34	7	7190	726,21	28,4	7510	492,09
IgM (mg/dl)	0,56	19	718	73,21	19	1690	94,55
serbest kappa (mg/dl)	0,02	1,44	1850	121,56	1,46	579	38,41
serbest lambda (mg/dl)	0,43	1	2030	71,41	1	1780	109,88
serbest kappa/serbest lambda oranı	0,02	0,0037	500	39,57	0,0036	192,36	12,06
Sedimentasyon (1sa-mm)	0,01	2	140	74,36	3	140	56,06
CRP (mg/L)	0,73	1	152	13,95	1	157	15,38
Kreatinin (mg/dl)	0,36	1	11	1,952	1	12	2,29
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)	<0,001	8	17	10,11	7	11	9,22
ALP (U/L)	0,28	28	588	95,61	33	335	86,4
Proteinüri (g/gün)	0,36	0,06	13,7	2,44	0,07	26,11	3,34

Tablo 17.

Tanı Anında Hemogram ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki							
Hemogram	P değeri	Kemik Hastalığı +			Kemik Hastalığı -		
		min	max	ort	min	max	ort
Wbc (10 ³ /μL)	0,32	1880	17310	7137,15	2080	60660	8230,71
Hb (g/dL)	0,58	6	16	10,88	8	17	11,07
Mcv (fl)	0,69	62	103	89,67	72	106	89,22
Plt (10 ³ /μL)	0,45	65000	2760000	273455,28	50000	554000	247785,71

Tablo 18.

Tanı Anında FLC Oranı ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki				
Kappa/lambda oranı	Kemik hastalığı + n:86 n (%)	Kemik hastalığı - n:36 n (%)	Toplam n:1169 n (%)	p değeri
<0,26	19 (23,7)	9 (25)	28 (24,1)	0,88
0,26-1,65	12 (15)	11 (30,5)	23 (19,9)	0,049
>1,65	49 (61,25)	16 (44,4)	65 (56)	0,09

Tanı Anında Hemogram ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki							
Hemogram	P değeri	Kemik Hastalığı +			Kemik Hastalığı -		
		min	max	ort	min	max	ort
Wbc (10 ³ /μL)	0,32	1880	17310	7137,15	2080	60660	8230,71
Hb (g/dL)	0,58	6	16	10,88	8	17	11,07
Mcv (fl)	0,69	62	103	89,67	72	106	89,22
Plt (10 ³ /μL)	0,45	65000	2760000	273455,28	50000	554000	247785,71

Tanı anında R-ISS Parametreleri ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki							
R-ISS evreleme parametreleri	P değeri	Kemik Hastalığı +			Kemik Hastalığı -		
		min	max	ort	min	max	ort
Albümin (g/dl)	0,5	2	5	3,83	2	5	3,9
Beta-2-mikroglobulin (mg/L)	0,54	1	50	7,11	1	49	8,23
LDH (U/L)	0,51	40	459	194,91	106	530	197,1

Kemik hastalığı olanlarda; hastaların %40,9' u ISS-1, %23,8' i ISS-2 ve %35,2' si ISS-3 idi. Kemik hastalığı olmayanlarda; hastaların %45,2' si ISS-1, %23,9' u ISS-2 ve %30,9' u ISS-3 idi. Hastalar ISS evresine göre analiz edildiğinde ISS evre ile kemik hastalığı durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Tablo 19' da ISS evre ve kemik hastalığı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 20.

ISS Evre ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki				
ISS evre	Kemik hastalığı + n:105 n (%)	Kemik hastalığı - n:42 n (%)	Toplam n:147 n (%)	p değeri
ISS-1	43 (40,9)	19 (45,2)	62 (42,2)	0,29
ISS-2	25 (23,8)	10 (23,9)	35 (23,8)	
ISS-3	37 (35,2)	13 (30,9)	50 (34)	

172 hastanın kemik iliği plazma hücre yüzdesine bakıldığında, kemik iliği plazma hücre yüzdesi 6 hastada < %10 iken, 100 hastada %10-59 arasında, 67 hastada ise ≥ %60 idi. Kemik hastalığına göre gruplar analiz edildiğinde her iki grupta da en sık rastlanan plazma hücre oranı %10-59 idi. Kemik hastalığı olanlarda, plazma hücre yüzdesi ≥ %10-59 olan hasta oranı %51,3 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha yüksek ve %71,4 idi (p=0,01). Ayrıca kemik hastalığı olanlarda, plazma hücre yüzdesi ≥ %60 olan hasta oranı %44,4 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %26,7 idi (p=0,03)

Tablo 21. Kemik İliği Plazma Hücre Yüzdesi ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki

Kemik iliği %	Kemik hastalığı + n:117 n (%)	Kemik hastalığı - n:56 n (%)	Toplam n:173 n (%)	p değeri
<%10	5 (4,3)	1 (1,8)	6 (3,5)	0,40
%10-59	60 (51,3)	40 (71,4)	100 (57,8)	0,01
≥%60	52 (44,4)	15 (26,7)	67 (38,7)	0,03

166 hastanın kemik iliği biyopsi örneklerinde analiz edilen retiküler lif derecesine (RLD) bakıldığında; kemik hastalığı olan hastalarda RLD 0 görülme oranı %7,2 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha yüksek ve %25,5 idi (p<0,05). Kemik hastalığı olanlarda RLD 2 görülme oranı %33,3 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %18,2 idi (p>0,05). Ancak kemik hastalığı durumuna göre RLD

1 ve RLD 3 görülme oranları arasında anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca kemik hastalığı olanlarda retiküler lif derecesinin yüksek olma oranı %38,7 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %21,8 idi ($p<0,05$). RLD ve kemik hastalığı ilişkisi tablo 21.' de gösterilmiştir.

Tablo 22. Retiküler Lif Derecesi ve Kemik Hastalığı Arasındaki İlişki

Retiküler Lif derecesi	Kemik hastalığı + n:111 n(%)	Kemik hastalığı - n:55 n(%)	Toplam n:166 n(%)	p değeri
RLD 0	8 (7,2)	14 (25,5)	22 (13,3)	0,001
RLD 1	60 (54,1)	28 (50,9)	88 (53)	0,7
RLD 2	37 (33,3)	10 (18,2)	47 (28,3)	0,04
RLD 3	6 (5,4)	3 (5,5)	9 (5,4)	0,98
Düşük (0-1)	68 (61,3)	43 (78,2)	111 (66,9)	0,03
Yüksek (2-3)	43 (38,7)	12 (21,8)	55 (33,1)	

İHK boyamaya göre yapılan myelom alt tiplendirmesinde, en sık saptanan myelom alt tipi IgG kappa (%41,3), ikinci sıklıkta IgG lambda (21,8) ve üçüncü sıklıkta IgA lambda (%8,4) idi. IgG kappa myelom oranı, kemik hastalığı olanlarda %48,8 iken, kemik hastalığı olmayanlarda %25 olup anlamlı şekilde daha düşük idi. IgA lambda myelom oranı, kemik hastalığı olanlarda %6,5 iken, kemik hastalığı olmayanlarda %17,8 olup anlamlı şekilde daha yüksek idi. Diğer myelom alt tipleri ve kemik hastalığı arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo 23.

Myelom Alt Tipleri ve Kemik Hastalığı İlişkisi				
İHK'ya göre myelom alt tipleri	Kemik hastalığı + n:123 n (%)	Kemik hastalığı – n:56 n (%)	Toplam n:179 n (%)	p değeri
IgG Kappa	60 (48,8)	14 (25)	74 (41,3)	<0,001
IgG Lambda	25 (20,3)	14 (25)	39 (21,8)	0,48
IgA Kappa	9 (7,3)	6 (10,7)	15 (8,4)	0,45
IgA Lambda	8 (6,5)	10 (17,8)	18 (10)	0,02
IgM Kappa	0	0	0	-
IgM Lambda	0	1 (1,8)	1 (0,5)	0,14
IgD Kappa	1 (0,8)	1 (1,8)	2 (1,1)	0,57
IgD Lambda	2 (1,6)	0	2 (1,1)	0,34
Kappa	13 (10,6)	4 (7,1)	17 (9,5)	0,47
Lambda	5 (4,1)	6 (10,7)	11 (6,1)	0,09

İHK boyama özelliklerine bakıldığında kemik hastalığı durumu ile c-myc, siklin D1, bcl-2 ve CD 117 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak CD 56 ve kemik hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Kemik hastalığı olanlarda CD 56, %54.1 oranda pozitif iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran %29,8 olup anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). Tablo 23.' te İHK boyama özellikleri ve kemik hastalığı ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 24.

İmmünohistokimyasal Boyama Özellikleri ve Kemik Hastalığı İlişkisi				
İHK	Kemik hastalığı + n(%)	Kemik hastalığı – n(%)	Toplam n(%)	p değeri
C-MYC	n:100	n:44	n:144	0,73
c-myc +	18 (18)	9 (20,5)	27 (18,8)	
c-myc -	82 (82)	35 (79,5)	117 (81,3)	
SİKLİN D1	n:104	n:46	n:150	0,71
siklinD1 +	32 (30,8)	16 (34,8)	48 (32)	
siklinD1 -	72 (69,2)	30 (65,2)	102 (68)	
BCL-2	n:56	n:31	n:87	0,99
bcl-2 +	53 (94,6)	29 (93,5)	82 (94,3)	
bcl-2 -	3 (5,4)	2 (6,5)	5 (5,7)	
CD 117	n:47	n:26	n:73	0,93
CD 117 +	33 (70,2)	18 (69,2)	51 (69,9)	
CD 117 -	14 (29,8)	8 (30,8)	22 (30,1)	
CD 56	n:109	n:47	n:156	0,005
CD 56 +	59 (54,1)	14 (29,8)	73 (46,8)	
CD 56 -	50 (45,9)	33 (70,2)	83 (53,2)	

Hastaların tedavilerine bakıldığında en sık VCD (%63,3), ikinci sıklıkta VAD (%25,4), üçüncü sıklıkta VD (%6,5) ve en az sıklıkta Rd (%1,2) rejimlerinin verildiği saptandı. Tedavi türleri ve kemik hastalığı durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kemik hastalığı olanlarda, en fazla oranda 2 hat tedavi (%33,6) verilirken, kemik hastalığı olmayanlarda en fazla oranda 1 hat tedavi (%53,2) verildiği saptandı. Verilen toplam hat sayısının ortalaması, kemik hastalığı olanlarda $2,3 \pm 1,2$ iken, kemik hastalığı olmayanlarda $1,7 \pm 0,9$ idi. Verilen toplam hat tedavi sayısı ve kemik hastalığı durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$). Ancak ortalama hat kemoterapi sayısı, kemik hastalığı olanlarda kemik hastalığı olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla bulundu ($p = 0,01$). Hastaların 85 (%47,5) tanesine OKHN yapıldığı ve 94 (%52,5) tanesine ise OKHN yapılmadığı saptandı. Kemik hastalığı olanlarda OKHN yapılma oranı %54,5 iken, kemik hastalığı olmayanlarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %32,1 idi. Bu ilişkiler Tablo 25. ve Tablo 26.' da gösterilmiştir.

Tablo 25.

Myelom Başlangıç Tedavisi ve Kemik Hastalığı İlişkisi				
Tedavi	Kemik Hastalığı + n(%)	Kemik Hastalığı – n(%)	Toplam n(%)	p değeri
İlk hat tedavi				
VCD	79 (64,8)	28 (59,8)	107 (63,3)	0,29
VAD	34 (27,9)	9 (19,1)	43 (25,4)	
VD	6 (4,9)	5 (10,6)	11 (6,5)	
VTD	0 (0)	1 (2,1)	1 (0,6)	
VMP	1 (0,8)	2 (4,2)	3 (1,8)	
MP	1 (0,8)	1 (2,1)	2 (1,2)	
Rd	1 (0,8)	1 (2,1)	2 (1,2)	
OKHN durumu				
OKHN -	56 (45,5)	38 (67,9)	94 (52,5)	
OKHN +	67 (54,5)	18 (32,1)	85 (47,5)	0,006

Tablo 26

Tedavi Sayısı ve Kemik Hastalığı İlişkisi				
Toplam Hat Sayısı	Kemik Hastalığı + n(%)	Kemik Hastalığı – n(%)	Toplam n(%)	p değeri
1	40(32,8)	25(53,2)	65(38,5)	0,14
2	41(33,6)	12(25,5)	53(31,4)	
3	22(18)	7(14,9)	29(17,2)	
4	10(8,2)	3(6,4)	13(7,7)	
5	7(5,7)	0(0)	7(4,1)	
6	2(1,6)	0(0)	2(1,2)	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	

Ortalama Hat Sayısı	2,3±1,2	1,7±0,9	2,11±1,2	0,01
----------------------------	---------	---------	----------	-------------

Hastaların 120 (%67) tanesine bifosfanat ve/ veya denosumab verildiği, 37 (%20,7) tanesine radyoterapi uygulandığı ve 33 (%18,4) tanesine hem bifosfonat tedavi verilip hem de radyoterapi uygulandığı saptandı. Kemik hastalığı olan hastalarda en sık kullanılan bifosfonat, zolendronik asit (%86,4) ve ikinci sıklıkta pamindronik asit (%9,21) idi. Denosumabın ise %1,8 oranda kullanıldığı saptandı. Kemik hastalığı olan hastalarda bifosfonat tedavi verilme süresi en kısa 1 ay, en uzun 60 ay, ortalama 16,2 ay, ortanca 15 ay idi.

Kemik hastalığı olan hastalarda bifosfanat ve/ veya denosumab tedavi uygulama oranı %91,7 iken, kemik hastalığı olmayan hastalarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %12,5 idi ($p<0,001$).

Kemik hastalığı olan hastalarda RT uygulama oranı %26,8 iken, kemik hastalığı olmayan hastalarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %7,1 idi ($p<0,05$).

Kemik hastalığı olan hastalarda bifosfonat tedavi ve RT uygulama oranı %25,2 iken, kemik hastalığı olmayan hastalarda bu oran anlamlı şekilde daha düşük ve %3,6 idi ($p<0,05$). Bu ilişkiler Tablo 27.' de gösterilmiştir.

Tablo 27.

Myelom İlişkili Kemik Hastalığı Tedavisi ve Kemik Hastalığı İlişkisi				
	Kemik hastalığı + n (%)	Kemik hastalığı – n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Medikal tedavi	110 (91,7)	15 (12,5)	120 (67)	<0,001
Zolendronat	95 (86,4)	12 (80)	107 (89,2)	
Pamindronat	10 (9,1)	1 (6,7)	11 (9,2)	
İbandronat	2 (1,8)	0 (0)	2 (1,6)	
Alendronat	1 (0,9)	1 (6,7)	2 (1,6)	
Denosumab	2 (1,8)	1 (6,7)	3 (2,5)	
RT	33 (26,8)	4 (7,1)	37 (20,7)	0,003
Bifosfanat tedavi+RT	31 (25,2)	2 (3,6)	33 (18,4)	<0,001

Tablo 28.

Kemik Hastalığı Oluşumunu Etkileyen Risk Faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi		
	Odds ratio (95% CI)	p değeri
Yaş	0,97 (0,94-1,01)	0,11
Cinsiyet	0,58 (0,28-1,19)	0,14
CD 56	2,67 (1,24-5,71)	0,01
Hiperkalsemi	15,32 (1,98-118,78)	0,009
Kemik iliği plazma hücre yüzdesi	1,92 (0,83-4,39)	0,12
Kemik iliği fibrozisi	1,46 (0,63-3,34)	0,37

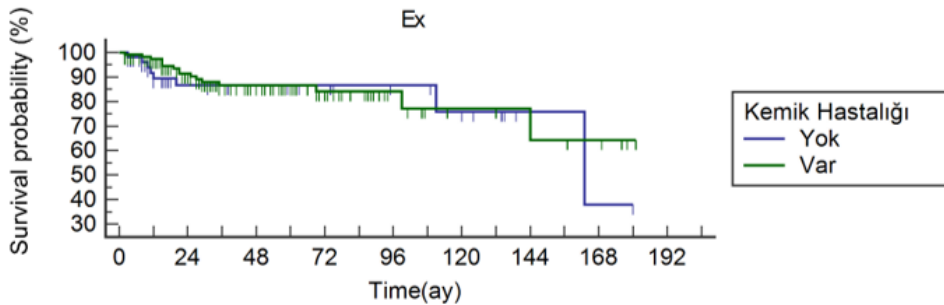
Yapılan binary lojistik regresyon analizinde CD 56 pozitifliği, kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 2,67 kat daha fazla görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hiperkalsemi, kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 15,32 kat daha fazla görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Yaş, cinsiyet, kemik iliği plazma hücre yüzdesi ve kemik iliği retiküler lif derecesi faktörlerinin, kemik hastalığı oluşumunda etkili bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü ($p>0,05$).

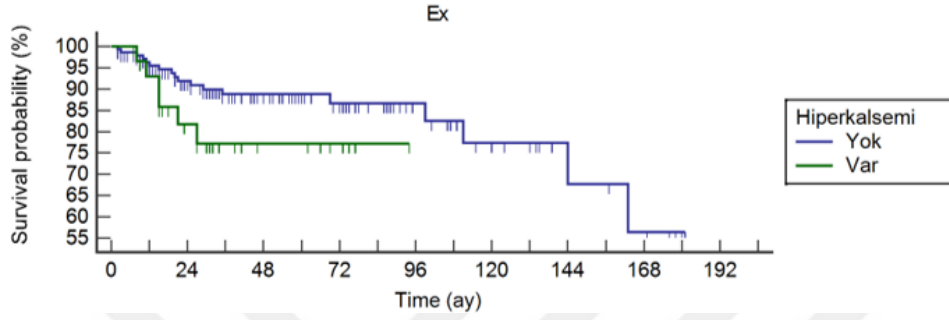
4.1. Sağkalım Analizleri

Hastalarda ortalama takip süresi $47,15\pm 41,16$ ay idi. Takip süresince 24 (%13,41) hasta ex oldu, 155 (%86,59) hasta canlı kaldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 1 yıllık sağkalımı %79,9 iken, 3 yıllık sağkalımı %50,8 idi.



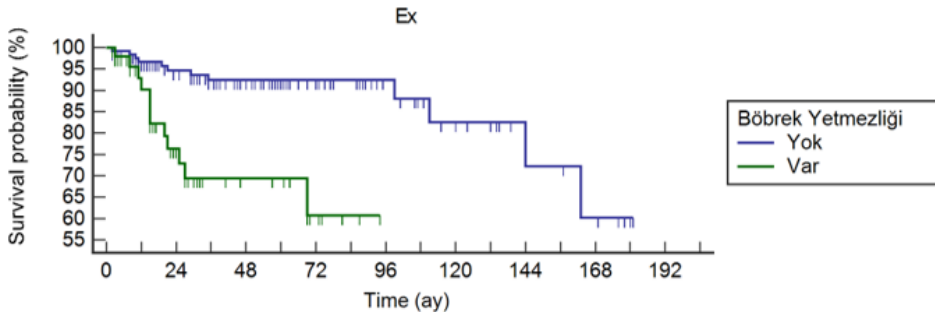
Şekil 6. Kemik Hastalığına Göre Sağkalım

Kemik hastalığı olan 123 hastanın 16 (%13,1) tanesi ex oldu, 107 (%86,99) tanesi canlı kaldı. Kemik hastalığı olmayan 56 hastanın 8 (%14,9) tanesi ex oldu, 48 (%85,7) tanesi canlı kaldı. Kemik hastalığı olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %85,4 iken, 3 yıllık sağkalım %50,4 idi. Kemik hastalığı olmayan hastaların 1 yıllık sağkalımı %68,9 iken, 3 yıllık sağkalım %51,8 idi. Yapılan istatistiksel analize göre kemik hastalığı varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (HR:0,84; 95% CI:0,35-2,02, p=0,7).



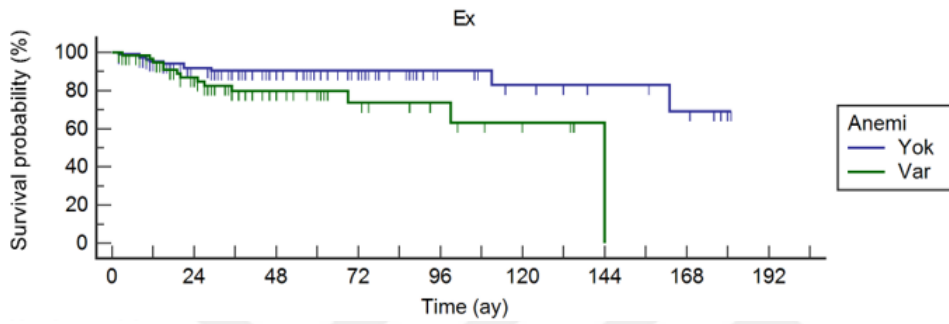
Şekil 7. Hiperkalsemiye Göre Sağkalım

Hiperkalsemi olan 30 hastanın 6 (%20) tanesi ex oldu, 24 (%80) tanesi canlı kaldı. Hiperkalsemi olmayan 148 hastanın 18 (%12,16) tanesi ex oldu, 130 (%87,84) tanesi canlı kaldı. Hiperkalsemi olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %86,7 iken, 3 yıllık sağkalım %40 idi. Hiperkalsemi olmayan hastaların 1 yıllık sağkalımı %78,4 iken, 3 yıllık sağkalım %53,4 idi. Yapılan istatistiksel analize göre hiperkalsemi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (HR:2,52; 95% CI:0,78-8,09, p=0,12).



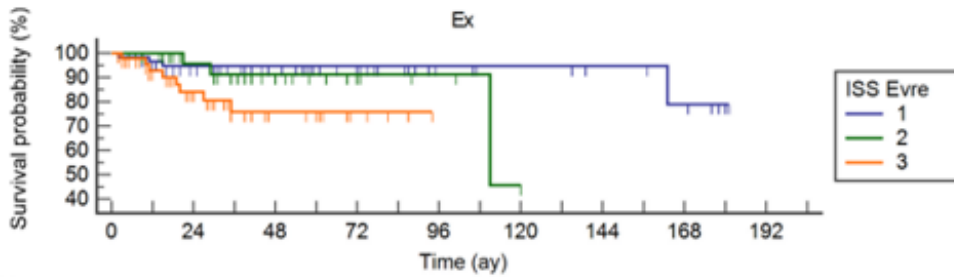
Şekil 8. Böbrek Yetmezliğine Göre Sağkalım

Böbrek yetmezliği olan 52 hastanın 12 (%23,08) tanesi ex oldu, 40 (%76,92) tanesi canlı kaldı. Böbrek yetmezliği olmayan 127 hastanın 12 (%9,45) tanesi ex oldu, 115 (%90,55) tanesi canlı kaldı. Böbrek yetmezliği olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %65,4 iken, 3 yıllık sağkalım %25 idi. Böbrek yetmezliği olmayan hastaların 1 yıllık sağkalımı %85,8 iken, 3 yıllık sağkalım %61,4 idi. Yapılan istatistiksel analize göre böbrek yetmezliği olanlarda, olmayanlara göre 8,89 kat daha yüksek mortalite riski bulundu (HR:8,89; 95% CI:3,09-25,54, p=0,001).



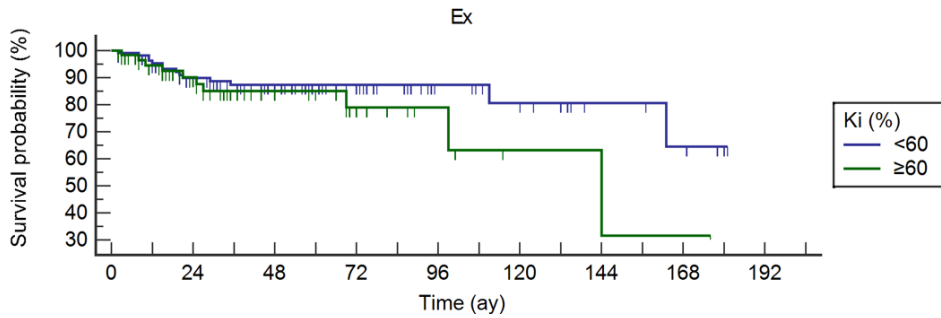
Şekil 9. Anemiye Göre Sağkalım

Anemi olan 65 hastanın 13 (%20) tanesi ex oldu, 52 (%80) tanesi canlı kaldı. Anemi olmayan 114 hastanın 11 (%9,65) tanesi ex oldu, 103 (%90,35) tanesi canlı kaldı. Anemi olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %80 iken, 3 yıllık sağkalım %44,6 idi. Anemi olmayan hastaların 1 yıllık sağkalımı %79,8 iken, 3 yıllık sağkalım %54,4 idi. Yapılan istatistiksel analize göre anemi olanlarda, olmayanlara göre 2, 89 kat daha yüksek mortalite riski bulundu (HR:2,89; 95% CI:1,21-6,91, p=0,02).



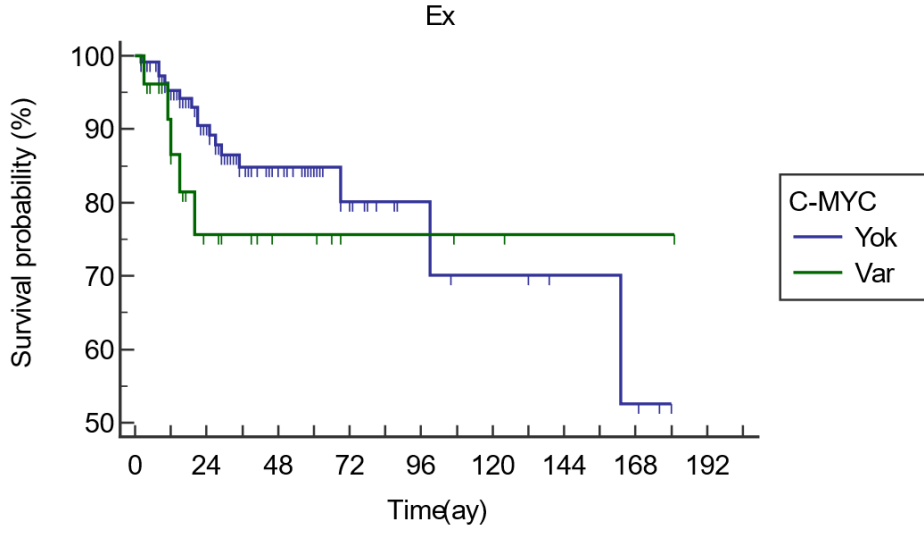
Şekil 10. ISS Evreye Göre Sağkalım

ISS-1 olan 61 hastanın 4 (%6,56) tanesi ex oldu, 57 (%93,44) tanesi canlı kaldı. ISS-2 olan 34 hastanın 3 (%8,82) tanesi ex oldu, 31 (%91,18) tanesi canlı kaldı. ISS-3 olan 50 hastanın 8 (%16) tanesi ex oldu, 42 (%84) tanesi canlı kaldı. ISS-1 için 1 yıllık sağkalım %90,2 iken, 3 yıllık sağkalım %67,2 idi. ISS-2 için 1 yıllık sağkalım %85,3 iken, 3 yıllık sağkalım %52,9 idi. ISS-3 için 1 yıllık sağkalım %68 iken, 3 yıllık sağkalım %30 idi. Yapılan istatistiksel analize göre ISS-3 olan hastalarda, ISS-1 olan hastalara göre 4,27 kat daha yüksek mortalite riski bulundu. (HR:4,27; 95% CI: 1,24-14,61, p=0,03). ISS-3 ve ISS-2 (HR:2,36; 95% CI:0,54-10,37) ile ISS-2 ve ISS-1 (HR:1,81; 95% CI:0,51-6,53) arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunamadı.



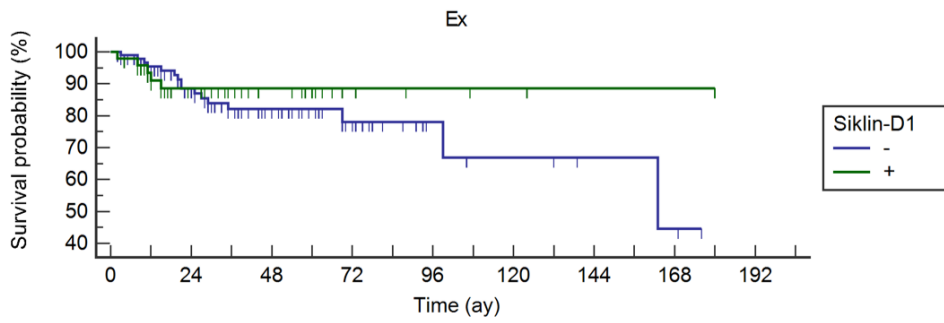
Şekil 11. Kemik İliği Plazma Hücre Yüzdesine Göre Sağkalım

Kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 ve üzerinde olan 63 hastanın 10 (%15,87) tanesi ex oldu, 53 (%84,13) tanesi canlı kaldı. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 altında olan 114 hastanın 14 (%12,07) tanesi ex oldu, 102 (%87,93) tanesi canlı kaldı. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 ve üzerinde olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %76,2 iken, 3 yıllık sağkalım %41,3 idi. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 altında olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %81,9 iken, 3 yıllık sağkalım %56,1 idi. Yapılan istatistiksel analize göre kemik iliği plazma hücre yüzdesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (HR:1,72; 95% CI:0,72-4,12, p=0,23).



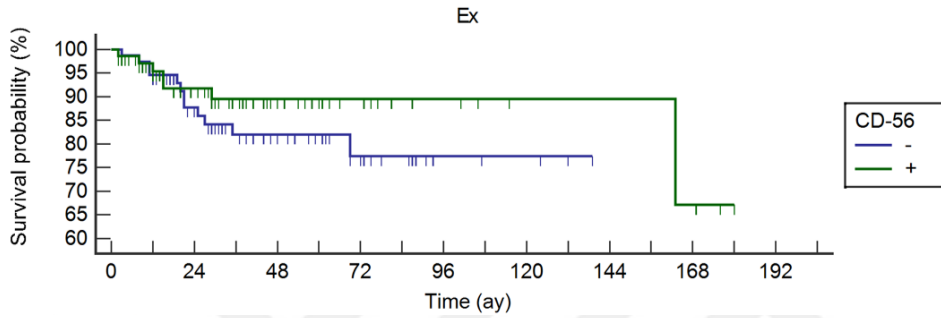
Şekil 12. C-myc'ye Göre Sağkalım

C-myc pozitif olan 27 hastanın 5 (%18,52) tanesi ex oldu, 22 (%81,48) tanesi canlı kaldı. C-myc negatif olan 117 hastanın 16 (%13,68) tanesi ex oldu, 107 (%86,32) tanesi canlı kaldı. C-myc pozitif olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %62,9 iken, 3 yıllık sağkalım %37,1 idi. C-myc negatif olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %78,6 iken, 3 yıllık sağkalım %41,9 idi. Yapılan istatistiksel analize göre C-myc pozitifliği ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (HR:1,62; 95% CI:0,52-5,07, p = 0,41).



Şekil 13. Siklin D1'e Göre Sağkalım

Siklin D1 pozitif olan 48 hastanın 5 (%10,43) tanesi ex oldu, 43 (%89,58) tanesi canlı kaldı. Siklin D1 negatif olan 102 hastanın 16 (%15,69) tanesi ex oldu, 86 (%84,31) tanesi canlı kaldı. Siklin D1 pozitif olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %77,1 iken, 3 yıllık sağkalım %39,6 idi. Siklin D1 negatif olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %75,5 iken, 3 yıllık sağkalım %44,1 idi. Yapılan istatistiksel analize göre siklin D1 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (HR:0,71; 95% CI:0,27-1,77, p=0,23).



Şekil 14. CD 56'ya Göre Sağkalım

CD 56 pozitif olan 73 hastanın 7 (%9,59) tanesi ex oldu, 66 (%90,41) tanesi canlı kaldı. CD 56 negatif olan 83 hastanın 12 (%14,46) tanesi ex oldu, 71 (%85,54) tanesi canlı kaldı. CD 56 pozitif olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %75,3 iken, 3 yıllık sağkalım %45,2 idi. CD 56 negatif olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %79,5 iken, 3 yıllık sağkalım %45,8 idi. Yapılan istatistiksel analize göre CD 56 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (HR:0,59; 95% CI:0,23-1,51, p=0,59).

Tablo 29. Hayatta Kalma Eğrilerinin Karşılaştırılması ve Tehlike Oranları

	EX n(%)	Non-EX n(%)	Median Survival (% 95 CI)	Hazard Ratio (% 95 CI)	Log Rank p değeri
Kemik Hastalığı					
Yok	8(14,9)	48(85,7)	143,6(122,2-164,9)	0,84(0,35-2,02)	0,7
Var	16(13,1)	107(86,99)	146,1(128,9-163,3)		
Hiperkalsemi					
Yok	18(12,16)	130(87,84)	147,7(133,3-162,1)	2,52(0,78-8,09)	0,12
Var	6(20)	24(80)	76,4(63,9-88,7)		
Böbrek Yetmezliği					
Yok	12(9,45)	115(90,55)	155,3(141,5-169,1)	8,89(3,09-25,54)	0,001
Var	12(23,08)	40(76,92)	68,2(56,1-80,2)		
Anemi					
Yok	11(9,65)	103(90,35)	157,4(143,4-171,5)	2,89(1,21-6,91)	0,02
Var	13(20)	52(80)	109,5(91,5-127,5)		
ISS Evre					
1	4(6,56)	57(93,44)	169,2(158,3-180,2)	2:1 1,81 (0,51-6,53) 3:1 4,27 (1,24-14,61) 3:2 2,36 (0,54-10,37)	0,03
2	3(8,82)	31(91,18)	107,6(95,7-119,5)		
3	8(16)	42(84)	76,1(65,1-87,2)		
Ki Yüzde					
<60	14(12,07)	102(87,93)	152,7(138,4-167,1)	1,72(0,72-4,12)	0,23
≥60	10(15,87)	53(84,13)	123,5(96,44-150,5)		
C-myc					
-	16(13,68)	101(86,32)	139,3(118,8-159,8)	1,62(0,52-5,07)	0,41
+	5(18,52)	22(81,48)	140,1(108,4-171,7)		
Siklin D1					
-	16(15,69)	86(84,31)	132,3(111,3-153,2)	0,71(0,27-1,77)	0,45
+	5(10,43)	43(89,58)	160,6(144,5-176,7)		
CD-56					
-	12(14,46)	71(85,54)	114,3(101,6-17,1)	0,59(0,23-1,51)	0,28
+	7(9,59)	66(90,41)	158,9(144,5-173,3)		

5. TARTIŞMA

Multipl myelom, kemik iliğinde monoklonal immunglobulin üreten plazma hücrelerinin artışı ile karakterize bir malignitedir. Klinikte hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve litik kemik lezyonlarını (CRAB bulguları) içeren birçok uç organ hasarı ile kendini gösterir. Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve monoklonal antikolar gibi yeni ajanlar ve OKHN tedavisi ile sağkalımda olumlu sonuçlar elde edilse de MM kürabl bir hastalık değildir. Hastaların çoğunda çok sayıda nüks ve komplikasyon gelişir. MM'nin önemli özelliklerinden biri de kemik hastalığına yol açmasıdır. Hastalarda uzun süreli remisyon sağlansa da litik lezyonların çoğu iyileşmemektedir. Bir grup hastada kemik lezyonları ve kemik kırıkları ile seyreden klinik bulgular daha ön planda gözlenirken, bir grup hastada ise kemik lezyonlarına daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Hangi hasta grubunda kemik hastalığının daha sık görüldüğüne dair net veriler yoktur. Bu çalışmada, myelom tanılı 179 hastanın laboratuvar ve klinik verileri retrospektif olarak incelenerek kemik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasındaki farklılıkların belirlenmesi, kemik hastalığı yönünden riskli hasta grubunun belirlenmesi ve sağkalıma etki eden faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Literatüre bakıldığında tanı anında ortalama yaş 65-70 saptanmıştır (6,14,120,121). Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $61,7 \pm 11,2$ ve medyan yaşı 62 (36-89) olup literatür verine göre düşüktür. Hastaların %41,9' u 65 yaş ve üzeri iken, %18,5' i 50 yaş altındadır. Hastaların %54,7' si erkek, %45,3' ü kadın ve erkek/ kadın oranı 1,2/ 1' dir. Robert ve arkadaşlarının 1027 hastayı içeren bir çalışmasında, 50 yaş altı hasta oranı %10 saptanmıştır (6). 65 yaş üstü hasta oranı literatürle uyumlu olmakla birlikte, 50 yaş altı hasta oranı çalışmamızda literatüre göre daha yüksektir. Bu durumda, Türkiye' nin batı toplumlarına göre daha genç bir nüfusa sahip olması ve kliniğimizin OKHN yapılan bir merkez olması nedeniyle daha çok genç hasta başvurusu olması rol oynamış olabilir. Cinsiyet dağılımı açısından verilerimiz literatürle uyumlu bulunmuştur. (121,122).

Myelom ilişkili kemik hastalığı sıklığına bakıldığında hastaların %31,3' ünde tanı anında kemik hastalığı yokken %58,7' sinde kemik hastalığı vardı. Hastaların %10' unda tanı anında kemik hastalığı yokken takipte gelişti. Toplamda %68,7 hastada klinik izlem boyunca kemik hastalığı gelişti. Yapılan çalışmalar hastalık seyri boyunca hastaların %80-90' inde kemik hastalığı geliştiğini göstermektedir (6,35,41,104) Çalışmamızda daha az oranda kemik hastalığı saptanması konvensiyonel radyolojinin daha sık kullanımı ile özellikle asemptomatik hastada litik lezyonların gözden kaçması ve tüm vücut MR ve PET/ BT gibi görüntüleme yöntemlerinin daha pahalı ve bu yöntemlere erişimin sınırlı olması olabilir.

Hasta komorbiditelerine bakıldığında en sık %74,1 ile kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon, 2. sıklıkta %28,1 ile diyabet, 3. sıklıkta ise %13,7 ile malignite saptandı. Kemik hastalığı durumuna göre incelendiğinde kemik hastalığı olmayan hastalarda, olanlara göre romatolojik hastalık sıklığı anlamlı şekilde daha yüksekti. Romatolojik hastalık saptanan hastaların 4' ü spondilopati, 1' i romatoid artrit ve 1' i Sjögren hastalığı tanılıydı. Bu romatolojik hastalıkların tüm toplumda saptanma oranı göz önüne alındığında, romatolojik hastalık açısından değerlendirme yapmak için hasta sayısının yeterli olmayabileceği düşünüldü.

CRAB bulguları değerlendirildiğinde, çalışmamızda en sık kemik lezyonu (%58,7) saptanırken, sıklık sıralamasına göre anemi %36,3, böbrek yetmezliği %29,1 ve hiperkalsemi %16,9 oranında saptandı. Hungria ve arkadaşlarının 3664 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, myelom tanılı Asyalı hastalarda kemik lezyonu %62,6, anemi %60,3, böbrek yetmezliği %21,5 ve hiperkalsemi %16,5 oranında saptanmıştır (123). Kihyun ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kemik lezyonları %60,2, anemi %60,7, akut böbrek yetmezliği %23,4, hiperkalsemi %16,7 oranında saptanmıştır (124). Anemi sıklığının çalışmamızda daha düşük olması hemoglobin sınır değerinin 10 mg/dl alınması olabilir. Çalışmalarda genellikle 12 mg/dl'den düşük değerler anemi olarak kabul edilmiştir. Tanı anında hiperkalsemi saptanma oranı %15 ve böbrek yetmezliği saptanma oranı %20-40 olup bu açıdan verilerimiz literatürle uyumludur (6,125). Çalışmamızda, ortalama Ca düzeyi kemik hastalığı olanlarda (10,11 mg/dl), olmayanlara (9,22 mg/dl) göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Benzer şekilde hiperkalsemi kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık görüldü. Myelom ilişkili kemik hastalığı osteoklast aracılı kemik destrüksiyonuna bağlı geliştiği için kemik hastalığı ile hiperkalsemi sıklığının artması tutarlıdır (28). Çalışmamızda kemik hastalığı ile anemi ve böbrek yetmezliği arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda hastaların %57,3' ünde kemik ağrısı, %33,5' inde plazmasitom, %30,7' sinde patolojik fraktür saptandı. Verilerimizle benzer olarak, Huang ve arkadaşlarının 526 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastaların %55' inde kemik ağrısı, %22' sinde plazmasitom ve %31' inde patolojik fraktür saptanmıştır (126). Literatüre bakıldığında tanı anında kemik hastalığı olan hastaların %60' tan fazlasında kemik ağrısı olduğu ve hastalık seyri boyunca hastaların %60' ında patolojik fraktür geliştiği saptanmıştır (40,116,119). Bizim çalışmamızda kemik hastalığı olanların %72' sinde kemik ağrısı, %40,6' sında patolojik fraktür, %12,3' ünde fraktür nedeniyle cerrahi ihtiyacı saptandı. Literatürle uyumlu şekilde, kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak ağrı, plazmasitom ve patolojik fraktür saptanma oranı daha yüksek saptandı. Dikkat çekici şekilde, kemik hastalığı olmayan hastaların da %25' inde ağrı şikayeti vardı. Bu hastalarda ağrının, nöropatik ağrı veya tanı sürecinde uygulanan prosedürlere de kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda tanı anında tüm hastaların %8,9' unda amiloidoz saptanırken, kemik hastalığı olanlarda (%4,1), olmayanlara (%19,9) göre anlamlı şekilde düşük oranda amiloidoz saptandı. Yapılan çalışmalar MM hastalarının yaklaşık %10-20' sinde eşzamanlı amiloidoz olduğunu göstermektedir (127). Dinner ve arkadaşlarının AL amiloidozlu 46 hastada yaptığı bir çalışmada, eş zamanlı myelom saptanan hastaların sadece %10' luk az bir kısmında kemik hastalığı saptanmıştır (128). Amiloidozun klinik komplikasyonlarının daha şiddetli olması ve MM' nin klinik seyri geride bırakması nedeniyle böyle bir ilişkinin olduğu düşünülmüştür.

Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, çalışmamızda kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek ortalama IgG düzeyi, serbest kappa hafif zincir düzeyleri ve serbest kappa/ lambda hafif zincir oranı saptandı. FLC oranlarına bakıldığında, hastaların %80,1' inde anormal FLC oranları vardı ve kemik hastalığı olmayan hastalarda normal FLC oranlarına sahip olma oranı anlamlı şekilde daha yüksek idi. Kemik hastalığı durumu ile anormal FLC oranları arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Literatüre göre MM hastalarının yaklaşık %90' ında anormal FLC oranları saptanır (127,129) . Tutulu hafif zincir/ tutulu olmayan hafif zincir düzeylerinde artış kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. MM tanılı hastaların çoğunda anormal FLC oranı saptandığı için anormal FLC oranı ile kemik hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı düşünülmüştür. Ancak özellikle Ig G kappa myelomda , yüksek Ig, hafif zincir ve FLC oranları, kemik hastalığı açısından öngördürücü olup daha detaylı tarama açısından hekimi yönlendirebilir.

Sedimentasyon, MM ve diğer birçok malign tümörde genel olarak yükselir (130). Alexandrakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sedimentasyon değeri hasta sağkalımı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve ortalama sedimentasyon düzeyleri ISS-1 için 53.8 ± 17.6 , ISS-2 için 80.1 ± 25.5 ve ISS-3 için 102.7 ± 31.8 bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda ortalama sedimentasyon düzeyi kemik hastalığı olanlarda 74,36 olup kemik hastalığı olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksekti. Sedimentasyon düzeyinin hastalık aktivitesini yansıttığı ve bu nedenle kemik hastalığı olanlarda daha yüksek ortalama düzeylere sahip olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm hastaların myelom alt tipi dağılımı IgG (%63,1), IgA (%18,4) ve hafif zincir myelom (%15,6) olarak bulundu. Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, alt tip dağılımı IgG myelom %48, IgA myelom %24, hafif zincir myelom %20 şeklinde olup verilerimiz literatür ile uyumlu saptanmıştır (6,33,126). Kemik hastalığı varlığına göre bakıldığında ise kemik hastalığı olanlarda Ig kappa myelom, kemik hastalığı olmayanlarda ise IgA lambda myelom anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptandı. En sık rastlanan myelom alt tipi IgG kappa myelom olduğu için, kemik hastalığı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmış

olabilir. Sık rastlanması nedeniyle IgG kappa myelomda, kemik hastalığı için detaylı tarama yapılması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda kemik hastalığı olan hastalarda, kemik iliği plazma yüzdesi %60 ve üzerinde olan hasta oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Abdullah S. Al Saleh ve arkadaşlarının kemik iliği plazma hücre yüzdesinin prognostik etkisini araştırdığı 1426 kişilik bir araştırma sonuçlarımızı desteklemektedir. Bu çalışmada kemik iliği plazma yüzdesi %60 ve üzerinde olan hastalarda litik lezyon saptanma oranı %71 iken, kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 altında olan hastalarda bu oran %63 saptanmıştır ve kemik iliği plazma hücre yüzdesi yüksekliği ile litik lezyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (131).

Kemik iliği retiküler lif derecesi ve fibrozis durumuna bakıldığında hastaların %66,9'unda düşük fibrozis ve %33,1'inde yüksek fibrozis saptandı. Kemik hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek fibrozis oranı görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde Krzyzaniak ve arkadaşlarının yaptığı ve MM' de kemik iliği fibrozisinin prognostik önemini araştıran bir çalışmada, yüksek fibrozise sahip hastalarda anlamlı şekilde fazla oranda litik lezyon saptanmıştır (132)

Hastalar immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre değerlendirildiğinde kemik hastalığı ile c-myc, siklin D1, CD 117 ve bcl-2 arasında ilişki bulunamadı. Ancak CD 56 pozitif olma oranı, kemik hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde 2013 yılında A. G. Szabo ve arkadaşlarının MM'de c-myc overekspresyonunun klinik özellikler ve sağkalım üzerine etkisini araştırdığı bir çalışmada, c-myc over ekspresyonu ve litik lezyon saptanma oranı arasında anlamlı ilişki bulunamazken c-myc overekspresyonu olan hastalarda daha fazla oranda ekstramedüller tutulum saptanmıştır (133). Çalışmamızdan farklı olarak Abdallah ve arkadaşlarının 2022'de myc rearanjmanının MM' de prognostik etkisini araştırdığı 1342 kişilik bir çalışmada, myc pozitif saptanan hastalarda litik lezyon saptanma oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (77). Padhi ve arkadaşlarının siklin D1 varlığının MM klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini araştırdığı bir vaka serisinde, siklin D1 ile kemik lezyonları arasında çalışmamıza benzer şekilde bir ilişki saptanmamıştır (134). Y.Pan ve arkadaşlarının MM'da CD56 ve CD117 ekspresyonunun prognostik önemini araştırdığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer olarak CD117 ve kemik lezyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır (135). Aynı çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak CD117' de olduğu gibi CD56 ile de kemik hastalığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (135). Zhang ve arkadaşlarının 2022 yılında CD56 ekspresyonunun MM'de prognostik önemini araştırdığı bir çalışmada, CD56 negatif olan hastalarda, çalışmamıza benzer şekilde osteolitik lezyonların daha az görüldüğü saptanmıştır (136). Bcl-2' ye yönelik literatürde daha çok ilaç rezistansı ve sitogenetik anormalliklerle birlikteliğine dair çalışmalar mevcut olup kemik

hastalığı ile ilişkisine dair veriler azdır (137–140). Genel olarak kemik hastalığı ve immünohistokimyasal boyama özellikleri açısından yapılan karşılaştırmada, hasta gruplarının sayısı arttırılarak daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda yapılan binary lojistik regresyon analizinde, hiperkalsemi (OR:15,32; %95 CI:1,98-118,78, p=0.009) ve CD 56 (OR:2,67; %95 CI:1,24-5,71, p=0.01) kemik hastalığını öngören bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Çalışmamızda toplam 169 hastaya tedavi verildi, kalan 10 hasta SMM tanısı ile tedavisiz izlemdeydi. Kemik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre ortalama hat tedavi sayısı ve OKHN yapıma oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. VCD hem kemik hastalığı olan hem de kemik hastalığı olmayan grupta en sık verilen rejimdi. Kliniğimizde 65 yaş altı ve transplant adayı olabilecek olgularda ilk tedavi seçimi genellikle VCD' dir. Lenalidomidin ilk basamak tedavide kullanımı kısıtlıdır. Son 10 yılda MM tedavisi, proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar, monoklonal antikolar, histon deasetilaz inhibitörleri, nükleer export selektif inhibitörleri gibi yeni ajanların dahil edilmesiyle daha etkili hale gelmiştir. Ancak ülkemizde geri ödeme koşulları nedeniyle ilaçların kullanımı kısıtlı olabilmektedir.

Kemik hastalığı tedavisinde çalışmamızın da desteklediği gibi bifosfonatlar ve daha yakın zamanda denosumab, kemik hastalığı tedavisi yönetiminde sık kullanılır (110) Daha etkili anti-myelom tedavisi için, myelom ilişkili kemik hastalığının da etkili yönetimi dahil daha iyi destekleyici stratejiler geliştirmek zorunludur.

Şiddetli kemik ağrısı, hiperkalsemi veya vertebra kırıkları dahil olmak üzere iskeletle ilgili olayların, yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürdüğü ve mortalite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların yaklaşık %40'ında meydana gelen patolojik kırıklar, %23-32' lik bir mortalite riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (104,141). Ancak çalışmamızda kemik hastalığı ve hiperkalsemi ile sağkalım arasında ilişki bulunamadı. Çalışmamızda mortalite riskinin özellikle böbrek yetmezliği (HR:8,89) ve anemi (HR:2,89) olan hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Robert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kreatinin düzeyi ve anemi varlığı MM prognozu için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Yine Kaneko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kreatinin düzeyinin 2 mg/ dl üzerinde olması ve Hb düzeyinin 8.5 g/ dl altında olması sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır (142).

C-myc pozitifliğinin yüksek hastalık yükü ve kötü prognoz göstergesi olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (133,143–146). Ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak c-myc pozitifliği ile mortalite arasında bir ilişki bulunamadı. Örneklem büyüklüğünün küçük olması bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Daha geniş bir çalışma grubuna ve immünohistokimyasal sonuçların moleküler tekniklerle doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Siklin D1' in sağkalımı olumsuz etkilediği ve kötü prognostik gösterge olduğu öne sürülse de bu durum tartışmalıdır (147). Rasmussen ve arkadaşlarının bir kohort çalışmasında, siklin D1 geninin sıklıkla disregüle saptanmasına rağmen, siklin D1' in sağkalım ve MM prognozu ile ilişkisi gösterilememiştir (148). Yine, Soverini ve arkadaşlarının yüksek doz kemoterapi ve OKHN ile tedavi edilen yeni tanı MM hastalarında yaptığı bir çalışma, siklin D1 aşırı ekspresyonunun olumlu prognostik etkisinden bahsetmiştir (149). Çalışmamızda ise siklin D1 ve sağkalım arasında bir ilişki bulunamadı.

CD 56 pozitifliğinin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu, negatifliğinin ise sağkalımı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (135,136,150,151) Bizim çalışmamızda CD 56 ile sağkalım arasında bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda kemik iliği plazma hücre yüzdesi ve sağkalım arasında da anlamlı sonuç bulunmadı. Bu açıdan verilemez literatür ile farklılık göstermektedir. Abdullah S. Al Saleh ve arkadaşlarının 2020' de yaptığı bir kohort çalışmasında, kemik iliği plazma hücre yüzdesinin 60 ve üzerinde olmasının progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı kısalttığı ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (131).

Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranı ise ISS-1 için %44,3, ISS-2 için %29,4, ISS-3 için %16 bulundu. Rajkumar ve arkadaşlarının 3060 hasta ile yaptığı bir çalışmada, 5 yıllık ortanca sağkalım ISS-1 için %82, ISS-2 için %62 ve ISS-3 için %40 bulunmuştur (117). Ek olarak çalışmamızda mortalite riski ISS-3 olan hastalarda ISS-1 olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı (HR:4,27). Çalışmamıza benzer şekilde Palumbo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ISS-3 olan hastaların ISS'1 olan hastalara göre mortalite riski anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (HR:4,68) (152).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Hastaların 123 (%68,7) tanesinde kemik hastalığı varken, 56 (%31,3) tanesinde kemik hastalığı yoktu.
- 2) CRAB bulguları saptanma sıklığına göre, kemik lezyonları (%58,7), anemi (%36,3), böbrek yetmezliği (%29,1) ve hiperkalsemi (%16,9) şeklinde saptandı. CRAB bulgularından hiperkalsemi ve kemik hastalığı arasında anlamlı ilişki bulundu.
- 3) Kemik ağrısı, plazmasitom ve patolojik fraktür saptanma oranı, kemik hastalığı olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.
- 4) Amiloidoz saptanma oranı kemik hastalığı olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde daha az bulundu.
- 5) Ortalama IgG, serbest kappa hafif zincir, serbest kappa/ lambda hafif zincir oranı, sedimentasyon ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, kemik hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı
- 6) Kemik iliği plazma hücre yüzdesi %60 ve üzerinde olan hasta oranı, kemik hastalığı olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.
- 7) Kemik iliğinde yüksek fibrozis saptanma oranı , kemik hastalığı olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.
- 8) CD 56 pozitif olma oranı, kemik hastalığı olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.
- 9) Kemik hastalığı olan hastaların ortalama hat tedavi sayısı ve OKHN yapılma oranı, kemik hastalığı olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.
- 10) Tanı anında saptanan hiperkalsemi (OR:15,32) ve CD 56 pozitifliğinin (OR:2,67) myelom ilişkili kemik hastalığını öngörmede bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu.
- 11) Kemik hastalığı olan hastaların 1 yıllık sağkalımı %85,4 iken, 3 yıllık sağkalım %50,4 saptandı. Ancak kemik hastalığı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 12) CRAB bulgularından olan böbrek yetmezliği ve anemi olan hastalarda, sağkalım anlamlı şekilde azalmış saptandı (sırasıyla HR:8,89; p=0,001, HR:2,89; p=0,02).

13) ISS-3 hastalarda, ISS-1' e göre sağkalım anlamlı şekilde azalmış saptandı (HR:4,27; p=0,03).

14) Kemik lezyonları, myelom klinik seyri boyunca y¼ksek Klinikte kemik hastalığı y¼n¼nden riskli olan hastalarının belirlenmesi, kemik hastalığını ¼ng¼rd¼recek belirteçlerin tanı anında tanımlanmasıyla m¼mk¼n olacaktır. Bu şekilde riskli hastaların yakın takibi ve kemik sağlığının iyileştirilmesi için uygun ajanların kullanılması sağlanarak yaşam kalitesi artırılabilir ve mortalite ve morbidite azaltılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multipil myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Multiple myeloma: Pathobiology - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology?search=multipil myeloma&topicRef=6649&source=see_link#H22
3. MULTİPL MYELOM [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 30]. Available from: www.thd.org.tr
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug 1;
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7–33.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21–33.
7. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;3. Available from: www.nature.com/nrdp
8. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, Alexanian R, Anderson K, Kyle RA, et al. Benzene and multiple myeloma: Appraisal of the scientific evidence [3] (multiple letters). *Blood* [Internet]. 2000;95(9):2995–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V94.4.1174>
9. Jain M, Ascensao J, Schechter GP. Familial myeloma and monoclonal gammopathy: A report of eight African American families. *Am J Hematol*. 2009 Jan;84(1):34–8.
10. Mitchell JS, Li N, Weinhold N, Försti A, Ali M, Van Duin M, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat Commun*. 2016;7(May).
11. Ziv E, Dean E, Hu D, Martino A, Serie D, Curtin K, et al. Genome-wide association study identifies variants at 16p13 associated with survival in multiple myeloma

- patients. *Nat Commun.* 2015;6(May).
12. Johnson DC, Weinhold N, Mitchell JS, Chen B, Kaiser M, Begum DB, et al. Genome-wide association study identifies variation at 6q25.1 associated with survival in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2016;7:1–7.
 13. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood [Internet]*. 2009 May 28 [cited 2022 Aug 28];113(22):5412–7. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/113/22/5412/1488203/zh802209005412.pdf>
 14. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet [Internet]*. 2021;397(10272):410–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00135-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5)
 15. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, et al. Clonogenic Multiple Myeloma Progenitors, Stem Cell Properties, and Drug Resistance. *Cancer Res [Internet]*. 2008;68(1):190–7. Available from: www.aacrjournals.org
 16. Hamid Bazarbachi A, Avet-Loiseau H, Szalat R, Aktas Samur A, Hunter Z, Shamma M, et al. Brief Report LYMPHOID NEOPLASIA IgM-MM is predominantly a pre-germinal center disorder and has a distinct genomic and transcriptomic signature from WM [Internet]. 2021. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/138/20/1980/1890585/bloodbld2021011452.pdf>
 17. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma [Internet]. Available from: www.nature.com/onc
 18. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res.* 2004;64(4):1546–58.
 19. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance [Internet]. 2002. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/100/4/1417/1686614/h81602001417.pdf>
 20. Rajkumar SV, Peter J, Bergsagel L, Reece DE. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management Myeloma. [cited 2022 Aug 28]; Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2005/1/340/645020/340.pdf>
 21. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients With Multiple

- Myeloma: The Intergroupe Francophone du Myélome Experience. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31:2806–9. Available from: www.jco.org
22. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. 2012; Available from: www.nature.com/reviews/cancer
 23. Misund K, Keane N, Stein CK, Asmann YW, Day • Grady, Welsh S, et al. LETTER Multiple myeloma gammopathies MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2020;34:322–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0543-4>
 24. Steven. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2018;32. Available from: <http://www.nature.com/leu>
 25. Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, Azab AK, Tai Y-T, Reagan M, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest* [Internet]. 2013;123. Available from: <http://www.jci.org>
 26. Reagan MR, Ghobrial IM. Multiple Myeloma Mesenchymal Stem Cells: Characterization, Origin, and Tumor-Promoting Effects. 2011; Available from: <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/18/2/342/2006340/342.pdf>
 27. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: From diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician*. 2013;42(10):684–8.
 28. Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Kaiser M, Hecht M, Jakob C, et al. Bone markers in multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2006;42(11):1544–53.
 29. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* [Internet]. 1995;48(4):1347–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.421>
 30. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011; Available from: www.nature.com/bmt
 31. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-KB in human proximal tubule cells. *Kidney Int*. 2002;62(6):1977–88.
 32. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. 2010;85(3):114–9.
 33. Umeda M, Okuda S, Izumi H, Nagase D, Fujimoto Y, Sugawara Y, et al. Prognostic significance of the serum phosphorus level and its relationship with other prognostic factors in multiple myeloma. 2006;32:469–73.
 34. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. SPOTLIGHT REVIEW

- Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Available from: www.nature.com/leu
35. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* [Internet]. 2015 Oct 1;100(10):1254–66. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2014.117176>
 36. Silvestris F, Tucci M, Quatraro C, Dammacco F. Recent advances in understanding the pathogenesis of anemia in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2003;78:121–5.
 37. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Plasma Cell Dyscrasias A Retrospective Review. 2002; Available from: www.interscience.wiley.com
 38. Cline MJ, Berlin NI. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med* [Internet]. 1962 Oct;33(4):510–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934362902620>
 39. Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2003 Sep;4(9):557–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204503011951>
 40. Roodman GD. SPOTLIGHT REVIEW Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* [Internet]. 2009;23:435–41. Available from: www.nature.com/leu
 41. Andrews RE, Brown JE, Lawson MA, Chantry AD. Myeloma bone disease: The osteoblast in the spotlight. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Sep 2;10(17):3973. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/17/3973>
 42. Benson WJ, Scarffe H, Todd DH, Palmer M, Crowther D. Spinal-cord compression in myeloma. Available from: <http://www.bmj.com/>
 43. Spinazzé S, Caraceni A, Schrijvers D. Epidural spinal cord compression. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(3):397–406.
 44. Gertz MA. Review Article Acute hyperviscosity : syndromes and management. 2018;132(13):1379–85.
 45. Pruzanski W, Watt JG. Serum Viscosity and Hyperviscosity Syndrome in IgG Multiple Myeloma Report on 10 Patients and a Review of the Literature. 2017;(C):853–60.
 46. Halaseh RM, Kaur S, Khanna R, Conkling P, Sarna N, Magee A. Hyperviscosity syndrome in IgA multiple myeloma. 2022;(June 2021):30–1.
 47. Ballegaard M, Nelson LM, Gimsing P. Comparing neuropathy in multiple myeloma and AL amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26(1):75–82.
 48. Tait S, Kaufmann T, Peperzak V, Slomp A. Role and Regulation of Pro-survival BCL-

- 2 Proteins in Multiple Myeloma. *Front Oncol* | www.frontiersin.org [Internet]. 2018;8:533. Available from: www.frontiersin.org
49. Bain B. Hyperammonemia and Encephalopathy in Patients With Multiple Myeloma. 2006;
 50. For I, To L, Editor THE. Hyperammonemic Encephalopathy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1667–9.
 51. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. 2009;72205.
 52. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Plasma Cell Disorders Articles Multiple myeloma and infections : a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. 2015;100(1):107–13.
 53. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmström P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. 2016;
 54. Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, Thursky KA, Slavin MA. Risks and burden of viral respiratory tract infections in patients with multiple myeloma in the era of immunomodulatory drugs and bortezomib: experience at an Australian Cancer Hospital.
 55. Migkou M, Avivi I, Gavriatopoulou M, Cohen YC, Fotiou D, Kanellias N, et al. Clinical characteristics and outcomes of oligosecretory and non-secretory multiple myeloma. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03984-w>
 56. Matta GME, Battaglio S, Dibello C, Napoli P, Baldi C, Ciccone G, et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18):5348–54.
 57. Snozek C, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* [Internet]. 2008;22:1933–7. Available from: www.nature.com/leu
 58. Gu Y, Yuan Y-H, Xu J, Shi Q-L, Qu X-Y, Guo R, et al. Oncotarget 48350 www.impactjournals.com/oncotarget High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
 59. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Aug 4;365(5):474–5. Available from: <http://www.uspharmacist.com/>

60. Vincent Rajkumar S, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2012; Available from: www.nature.com/
61. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4 SPEC. ISS.):553–68.
62. Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jego G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma [Internet]. Vol. 12, *Leukemia*. 1998. Available from: <http://www.stockton-press.co.uk/leu>
63. Van Riet I, Waele M De, Remels L, Lacor P, Schots R, Camp B Van. Expression of cytoadhesion molecules (CD56, CD54, CD18 and CD29) by myeloma plasma cells. *Br J Haematol*. 1991;79(3):421–7.
64. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;7:599. Available from: www.nature.com/bcj
65. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1121–8.
66. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(4):e206–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30189-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30189-4)
67. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(12):e538–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
68. Zandecki M. Multiple myeloma: Almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol*. 1996;94(2):217–27.
69. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. SPOTLIGHT REVIEW International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* [Internet]. 2009;23:2210–21. Available from: www.nature.com/leu
70. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Bailey RJ, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of

- patients. *Blood*. 2002;99(10):3735–41.
71. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906–17.
 72. Chang H, Sloan S, Li D, Stewart AK. Multiple myeloma involving central nervous system: High frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol*. 2004;127(3):280–4.
 73. Pawlyn C, Melchor L, Murison A, Wardell CP, Brioli A, Boyle EM, et al. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. 2015; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/125/5/831/1388186/831.pdf>
 74. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. LYMPHOID NEOPLASIA Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. 2012; Available from: www.msma.org
 75. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleyne A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: Which trisomies really matter? *Blood*. 2015;126(25):2713–9.
 76. Shaughnessy Jr JD, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. 2007;109:2276–84. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/109/6/2276/1477578/zh800607002276.pdf>
 77. Abdallah N, Baughn LB, Vincent Rajkumar S, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Implications of MYC rearrangements in newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6581–8.
 78. Rajan AM, Rajkumar SV. Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. 2013;
 79. KYLE RA, HERNEAU TMT, AJKUMAR SVIR, OFFORD JR, LARSON DR, PLEVAK MF, et al. A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564–9.
 80. Diaz-delCastillo M, Chantry AD, Lawson MA, Heegaard AM. Multiple myeloma—A painful disease of the bone marrow. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;112(October 2020):49–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.10.006>
 81. Rosinol L, Carrio A, Blade J, Queralt R, Aymerich M, Cibeira M, et al. Comparative

- genomic hybridisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Sep;130(5):729–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05673.x>
82. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018;8:59.
 83. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Moreno Aspitia A, Ansell S, et al. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom’s macroglobulinemia. Available from: <http://wileyonlinelibrary.com/cgi-bin/jhome/35105>
 84. Chehal A, Taher A, Shamseddine A. Case Report IgM myeloma and Waldenstrom’s macroglobulinemia: a distinct clinical feature, histology, immunophenotype, and chromosomal abnormality.
 85. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Mar;124(6):717–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.04834.x>
 86. Lombardo EM, Dal FL, Maito M, Heitz C. Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY Solitary plasmacytoma of the jaws: therapeutical considerations and prognosis based on a case reports systematic survey. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 13];84(6):790–8. Available from: www.bjorl.org
 87. Medline ® Abstract for Reference 104 of “Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis” - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis/abstract/104>
 88. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496–506.
 89. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle and Nerve*. 1998;21(11):1390–7.
 90. Smoldering multiple myeloma - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/smoldering-multiple-myeloma?search=smoldering multipl](https://www.uptodate.com/contents/smoldering-multiple-myeloma?search=smoldering%20multipl)

- myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=default&display_rank=1
91. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* [Internet]. 2014; Available from: www.nature.com/leu
 92. Cavo M, Vincent Rajkumar S, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. 2011; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/117/23/6063/1339368/zh802311006063.pdf>
 93. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(11):1582–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)
 94. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. 2012; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/119/19/4375/1352994/zh801912004375.pdf>
 95. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10068):519–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
 96. Multiple myeloma: Initial treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-initial-treatment?search=myeloma&topicRef=6643&source=see_link#H14
 97. Multiple myeloma: Overview of management - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management?search=multipil>
myeloma&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

98. Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors A Systematic Review and Meta-analysis Supplemental content. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6(11):1759–65. Available from: <https://jamanetwork.com/>
99. Shaughnessy JD, Zhou Y, Haessler J, Van Rhee F, Anaissie E, Nair B, et al. TP53 deletion is not an adverse feature in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Br J Haematol*. 2009;147:347–51.
100. Perrot A, Facon ; Thierry, Plesner T, Saad ;, Usmani Z, Kumar S, et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;39:227–37. Available from: <https://doi>.
101. Multiple myeloma: Treatment of first or second relapse - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-first-or-second-relapse?search=myeloma&topicRef=131449&source=see_link
102. Multiple myeloma: Use of allogeneic hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-allogeneic-hematopoietic-cell-transplantation?search=Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation Author:S Vincent Rajkumar, MD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-allogeneic-hematopoietic-cell-transplantation?search=Multiple%20myeloma:%20Use%20of%20autologous%20hematopoietic%20cell%20transplantation%20Author:S%20Vincent%20Rajkumar,%20MD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
103. Multiple myeloma: Treatment of third or later relapse - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-third-or-later-relapse?search=Multiple myeloma: &source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-third-or-later-relapse?search=Multiple%20myeloma:%20&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)
104. Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: Pathogenesis, current treatments and future targets. Vol. 111, *British Medical Bulletin*. Oxford University Press; 2014. p. 117–38.
105. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. Available from: www.physiologyonline.org
106. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. Vol. 2, *Journal of Bone Oncology*. Elsevier GmbH; 2013. p. 59–69.
107. Hill PA. Bone remodelling. <http://dx.doi.org/101093/ortho/252101> [Internet]. 2014

- [cited 2022 Sep 17];25(2):101–7. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1093/ortho/25.2.101>
108. Szabo AG, Gang AO, Poulsen TS, Klausen TW, Nørgaard PH. T(11;14), Cyclin D1, CD20 and CD56 in Multiple Myeloma: A Retrospective Study of Pathologic and Clinical Associations. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16 [cited 2022 Aug 23];120(21):4983–4983. Available from:
<https://ashpublications.org/blood/article/120/21/4983/87022/T-11-14-Cyclin-D1-CD20-and-CD56-in-Multiple>
 109. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kühne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood*. 2003;101(6):2094–8.
 110. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 8;22(12):6208. Available from:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6208>
 111. Alexandrakis MG, PASSAM FH, GANOTAKIS ES, FIRIDAKI K, XILOURI I, PERISINAKIS K, et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. 2003;6:41–6.
 112. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: From bench to bedside. Vol. 8, *Blood Cancer Journal*. Nature Publishing Group; 2018.
 113. Gau Y-C, Yeh T-J, Hsu C-M, Hsiao SY, Hsiao H-H. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 14;23(6):3112. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3112>
 114. Gau Y-C, Yeh T-J, Hsu C-M, Yien Hsiao S, Hsiao H-H. Citation: Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. 2022; Available from:
<https://doi.org/10.3390/ijms23063112>
 115. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Vol. 22, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2021. p. e119–30.
 116. Gau Y, Yeh T, Hsu C, Hsiao SY, Hsiao H. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. 2022;1–18.
 117. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2016;36:e418–23.
 118. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures

- correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1860–7.
119. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370–81.
 120. Cullis J. Haematology: Multiple Myeloma. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2019 Mar 14;19(2):188.2-188. Available from: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.19-2-188a>
 121. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: A population-based study. *Blood*. 2010;116(25):5501–6.
 122. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e401–19.
 123. Hungria VTM, Lee JH, Maiolino A, de Queiroz Crusoe E, Martinez G, Bittencourt R, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Apr 6;98(4):941–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-019-03602-4>
 124. Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, Shimizu K, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Jul;89(7):751–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23731>
 125. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar S V., Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5(3).
 126. Wang C, Chen Y. Epidemiology of Multiple Myeloma in Taiwan. 2007;(June):896–905.
 127. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis : prognostic value and correlations with clinical features. 2010;116(24):5126–9.
 128. Dinner S, Witteles W, Witteles R, Lam A, Arai S, Lafayette R, et al. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain

- amyloidosis. 2013;(February).
129. Nelson M, Prince R, Hospital A. Measurement of free kappa and lambda chains in serum and the significance of their ratio in patients with multiple myeloma. 1992;223–30.
 130. Cesana BC, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. 2015;20(6):1625–34.
 131. Saleh AS Al, Parmar H V, Visram A, Muchtar E, Buadi FK, Go RS, et al. Increased Bone Marrow Plasma-Cell Percentage Predicts Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2020;20(9):596–601. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.03.012>
 132. Krzyzaniak RL, Buss DH, Cooper MR, Wells HB, Ph D. Marrow Fibrosis and Multiple Myeloma. 1988;63–8.
 133. Szabo AG, Gang AO, Pedersen MØ, Poulsen S, Klausen TW, Nørgaard P. Overexpression of c-myc is associated with adverse clinical features and worse overall survival in multiple myeloma. 2016;8194.
 134. Padhi S, Varghese RG bo., Ramdas A. Cyclin D1 expression in multiple myeloma by immunohistochemistry: Case series of 14 patients and literature review. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34(4):283–91.
 135. Pan Y, Wang H, Tao Q, Zhang C, Yang D, Qin H, et al. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Res*. 2016;40:77–82.
 136. Zhang L, Huang Y, Lin Y, Zhang A, Zou R, Xu H, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2019365>
 137. Costa LJ, Davies FE, Monohan GP, Kovacsovics T, Burwick N, Jakubowiak A, et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.
 138. Slomp A, Peperzak V. Role and regulation of pro-survival BCL-2 proteins in multiple myeloma. *Front Oncol*. 2018;8(NOV):1–9.
 139. Lernoux M, Schnekenburger M, Dicato M, Diederich M. Susceptibility of multiple myeloma to B-cell lymphoma 2 family inhibitors. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2021;188(October 2020):114526. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114526>
 140. Touzeau C, Maciag P, Amiot M, Moreau P. Targeting Bcl-2 for the treatment of

- multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(9):1899–907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0223-9>
141. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. 2008; Available from: <http://www.jeccr.com/content/27/1/11>
 142. Kaneko M, Kanda Y, Oshima K, Nannya Y, Suguro M, Yamamoto R, et al. Simple prognostic model for patients with multiple myeloma : a single-center study in Japan. 2002;33–6.
 143. Jin Y, Yu X, Du J, Li H, Tang W, Jia C, et al. The combination of C-Myc rearrangement and 1q21 gain is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Ann Hematol* [Internet]. 2021;100:1251–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04475-2>
 144. C-MYC Expression In Newly Diagnosed Multiple Myeloma | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/122/21/3156/12139/C-MYC-Expression-In-Newly-Diagnosed-Multiple>
 145. García R, Chen W, Koduru P. Clinical impact of MYC abnormalities in plasma cell myeloma. *Cancer Genet*. 2018;228–229:115–26.
 146. Sekiguchi N, Kaori •, Miyuki O•, Kiyoe W•, Akihisa M•, Satoshi N•, et al. The impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy.
 147. Hoechtlen-Vollmar W, Menzel G, Bartl R, Lamerz R, Wick M, Seidel D. Amplification of cyclin D1 gene in multiple myeloma: clinical and prognostic relevance.
 148. Dunphy CH, Nies MK, Gabriel DA. Correlation of plasma cell percentages by CD138 immunohistochemistry, cyclin D1 status, and CD56 expression with clinical parameters and overall survival in plasma cell myeloma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15(3):248–54.
 149. Soverini S, Cavo M, Cellini C, Terragna C, Zamagni E, Ruggeri D, et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood*. 2003;102(5):1588–94.
 150. Okura M, Ida N, Yamauchi T. The clinical significance of CD49e and CD56 for multiple myeloma in the novel agents era. *Med Oncol* [Internet]. 2020;37(11):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01423-4>

151. Koumpis E, Tassi I, Malea T, Papathanasiou K, Papakonstantinou I, Serpanou A, et al. Pathology - Research and Practice CD56 expression in multiple myeloma : Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2021;225(April):153567. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153567>
152. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9.

