



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**MULTİPL MYELOMDA TANI ANINDA SAPTANAN
KEMİK İLİĞİ FİBROZUNUN HASTALIĞIN GİDİŞATINA
OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AHADZADE

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe SALİHOĞLU

İSTANBUL – 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOMDA TANI ANINDA SAPTANAN
KEMİK İLİĞİ FİBROZUNUN HASTALIĞIN GİDİŞATINA
OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AHADZADE

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe SALİHOĞLU

İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

İç hastalıkları ihtisasım ve tez yazım süresince bana yol gösteren ve her zaman destek olan değerli tez danışman hocam *Doç.Dr.Ayşe Salıhoğlu'na*, eğitim sürecimde İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanları olan *Prof.Dr.Fuat Hulusi Demirelli* ve *Prof.Dr.Ahmet Merih Dobrucalı'ya*, tezin istatistik aşamasında bana yardımcı olan meslektaşım *Dr.Deniz Turguta*, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları bulunan ve desteklerini esirgemeyen kliniğimizin bütün hocalarına, uzmanlarına ve değerli mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 MULTIPL MYELOM FIZYOPATOLOJISI.....	3
2.2 EPIDEMİYOLOJİ.....	4
2.3 ETİYOLOJİ	5
2.4 KLİNİK BULGULAR VE FİZİK MUAYENE	5
2.4.1 ANEMİ	6
2.4.2 KEMİK AĞRISI.....	6
2.4.3 RENAL FONSKİYON BOZUKLUKLARI	7
2.4.4 HİPERKALSEMİ.....	7
2.4.5 DİĞER BULGULAR	7
2.5 TANI.....	7
2.5.1 LABORATUVAR.....	8
2.5.2 KEMİK İLİĞİ BULGULARI	9
2.5.3 GÖRÜNTÜLEME.....	10
2.5.4 TANI KRİTELERİ	11
2.5.5 EVRELEME VE PROGNOZ	12
2.5.6 SİTOGENETİK ANOMALİLER.....	13
2.6 TEDAVİ	14
2.6.1 İLK SIRA TEDAVİ	14
2.6.2 NÜKS VE/VEYA REFRAKTER HASTALIK TEDAVİSİ.....	14
2.7 YANIT DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15
3. MATERYAL METOD.....	18
3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ	18

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ.....	19
3.3 VERİ KAYDEDİLMESİ	19
3.4 İSTATİKSEL YÖNTEM.....	20
4.BULGULAR	21
4.1 DEMOGRAFİK BİLGİLER VE HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ	21
4.2 TANI ANINDA LABORATUVAR BULGULARI	23
4.3 EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM VE ORGANOMEGALİ.....	24
4.4 KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ VE ASPİRASYON ÖRNEKLERİ.....	24
4.5 HASTALIK EVRELEMESİ.....	26
4.6 KARYOTİP VE SİTOGENETİK DEĞERLENDİRME	26
4.7 TRANSFÜZYON GEREKSİNİMİ.....	27
4.8 TEDAVİ.....	27
4.8.1 KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU	28
4.9 GENEL SAĞKALIM (OS) VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM (PFS) ANALİZLERİ.....	30
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ	49
7.KAYNAKÇA.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

MM : Multipl Myelom

MGUS : Anlamı Bilinmeyen Monoklonal Gamopati

PHL : Plazma Hücreli Lösemi

SMM : Smoldering Myelom

IGH : İmmüoglobulin Ağır Zincir

IL-6 : İnterlökin-6

ISS : Uluslararası Evreleme Sistemi

R-ISS : Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi

FISH : Floresan In Situ Hibridizasyon

IMWG : Uluslararası Myelom Çalışma Grubu

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PI : Proteazom İnhibitörü

İMİD : İmmünmodülatör İlaç

DaraVRD : Daratumumab+Bortezomib+Lenalidomid+Deksametazon

DaraVTD : Daratumumab+Bortezomib+Talidomid+Deksametazon

VTD : Bortezomib+Talidomid+Deksametazon

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

EMH : Ekstramedüller Hastalık

VMP : Bortezomib+Melfalan+Prednizolon

VRD : Bortezomib+Lenalidomid+Deksametazon

VCD : Bortezomib+Siklofosfamid+Deksametazon

KRD : Karfilzomib+Lenalidomid+Deksametazon

MPR : Melfalan+Prednizon+Lenalidomid

VAD : Vinkristin+Doksorubisin+Deksametazon

VD : Bortezomib+Deksametazon

REV-DEX : Lealidomid+Deksametazon

PAD : Bortezomib+Doksorubisin+Deksametazon

LDH : Laktat Dehidrogenaz

OS : Genel Sağkalım

PFS : Progresyonsuz Sağkalım

SPE : Serum Protein Elektroforezi

MRD : Ölçülebilir Kalıntı Hastalık

SiE : Serum İmmünfiksasyon Elektroforezi

İİE : İdrar İmmünfiksasyon Elektroforezi

SHZ : Serbest Hafif Zincirler

OKHN : Otolog Kök Hücre Nakli

OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

MTO : Myelom Tanımlayıcı Olaylar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Sağkalım Analizi	31
Şekil 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Analizi	32
Şekil 3. Fibrozis Varlığına Göre Genel Sağkalım Analizi.....	33
Şekil 4. Fibrozis Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Analizi	34
Şekil 5. Yaşa Göre Ayrılmış Fibrozis Altgruplarının Genel Sağkalım Analizleri	35
Şekil 6. Yaşa Göre Ayrılmış Fibrozis Altgruplarının Progresyonsuz Sağkalım Analizi ...	36
Şekil 7. eGFR Değerlerine Göre Genel Sağkalım Analizi	37
Şekil 8. eGFR Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Analizi	38
Şekil 9. Plazma Hücre Tutulum Paternlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MM için tanı kriterleri	11
Tablo 2. R-ISS kriterleri	12
Tablo 3. ISS kriterleri	13
Tablo 4. Demografik bilgiler ve hastaların temel özellikleri	20
Tablo 5. Tanı anında laboratuvar değerler	23
Tablo 6. Tedavi protokolleri ve yanıt	27
Tablo 7. Nakil ile ilişkili veriler	29

ÖZET

Amaç: Kemik iliği (Kİ) mikroçevresinin bir bileşeni olan retikülin veya kollajen artışı ile nitelenen Kİ fibrozu klinik önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı multipl myelom (MM) tanılı hastalarda tanı anında Kİ fibrozunun sıklığını, klinik, laboratuvar özelliklerini, tedavi ve sağkalım üzerine olan etkisini ve bağımsız prognostik bir faktör olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, geriye dönük olarak yapılmıştır. Ocak 2010 ile Haziran 2022 tarihleri arasında MM tanısı alan, en az 1 yıllık takip süresi olan ve tanı anında kemik iliğinde fibrozis derecesini değerlendirebildiğimiz 217 hasta çalışmamıza alınmıştır. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan-Meier kullanılmıştır.

Bulgular: 217 hastanın kemik iliği fibrozisi (BMF) açısından değerlendirildiği çalışmada, 137 hastada (%63) fibroz varırken, 80 hasta (%37) fibroz saptanmadı. Hastaların medyan yaşı 63 (aralık:37 ila 89) olup, kadınlar ve erkekler sırasıyla %50.2 (n=109) ve %49.8 (n=108) oranındaydı. Medyan takip süresi 44 ay (aralık: 12 ila 155) olarak belirlenmiştir. Fibrozlu hastalar ile fibrozsuz hastalar arasındaki medyan progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) sırasıyla 20 ay (95% CI: 13-26) ve 24 ay (95% CI: 11-36) olarak bulunmuş (p=0.286). Fibrozlu hastalar ile fibrozsuz hastalar arasındaki medyan genel sağkalım süresi (OS) sırasıyla 93 ay (95% CI: 83-102) ve 95 ay (95% CI: 85-103) olarak hesaplandı (p=0.346). Plazma hücrelerinin tutulum paternlerini değerlendirdiğimizde, diffüz tutulum paterninin fibrozlu hastalarda daha yaygın olduğunu (p<0.001) ve diffüz plazma hücre paterninin OS için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu (p<0.023) bulduk. Fibrozlu ve fibrozsuz hastaların ortalama hemoglobin değerleri sırasıyla 11.14±2.32 ve 10.18±2.23 g/dL olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003). Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) evre I hastaları, fibrozlu hastaların %24'ünü (n=33) oluştururken, fibrozsuz hastaların %40'ı (n=32) evre I hastalığına sahipti (p=0.047). Fibroz olan ve olmayan grupları iki yaş seviyesine (<65 ve ≥65 yıl) göre ayırdığımızda fibrozu olan ve ≥65 yaş grubu hastaların OS'sinin (p=0.001) ve PFS'sinin (p=0.007) fibrozu olan <65 yaş grubu hastalardan daha kötü olduğunu gözlemledik. Fibrozu olmayan hastalar arasında OS farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.057), ancak ≥65 yaş grubunda PFS daha kötüydü (p=0.035). Fibrozu olan hastalarda eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı olanların OS'si (p=0.008) ve PFS'si (p=0.034) eritrosit üspansiyonu transfüzyon ihtiyacı olan fibrozsuz hastalardan belirgin şekilde kötüydü.

Sonuçlar: Kemik iliği mikroçevresi ilgi çekici bir alan olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, tanı anında fibrozu olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım farkı bulamadık. Fibrotik MM hastalarının hemoglobin değerleri daha düşük, ISS evreleri daha yüksek ve diffüz plazma hücresi infiltrasyonu eğilimleri önceki çalışmalara benzer şekilde bulunmuştur. Yaşlılık ve eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı fibroza sahip hastalarda PFS ve OS'in kötüleşmesiyle ilişkilidir, yaşlılık ise fibrotik olmayan hastalarda PFS üzerinde etkilidir. Hem tanı anında hem de tedavi sonrası fibrozun değerlendirilmesi, daha iyi prognostik anlam taşıyabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom (MM), Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN), Genel Sağkalım (OS), Progresyonsuz Sağkalım (PFS)

ABSTRACT

Introduction: Bone marrow fibrosis (BMF) is found in 8-57% of plasma cell dyscrasias. Increased reticulin in multiple myeloma (MM) is found to be associated with increased plasma cell infiltration and heralds a poorer prognosis. Here we aimed to explore the frequency of BMF at diagnosis and its impact on disease course.

Methods: We performed a single-center, retrospective analysis of 217 MM patients with available data who had been evaluated for BMF between January 2010 and June 2022 with a follow-up period of at least 1 year. Univariate and multivariate cox-regression analyses and Kaplan-Meier methods were used in survival analysis.

Results: Of 217 patients evaluable for BMF 137 (63%) had detectable BMF while 80 (37%) had no BMF. The median age of the patients was 63 (range: 37 to 89) and females and males accounted for 50.2% (n=109) and 49.8% (n=108), respectively. The median follow-up time was 44 months (range: 12 to 155). Median progression free survival (PFS) in patients with and without BMF was 20 (95% CI: 13-26) and 24 months (95% CI: 11-36) ($p=0.286$). Median overall survival (OS) in patients with and without BMF was 93 (95% CI: 83-102) and 95 (95% CI: 85-103) months ($p=0.346$). We evaluated the morphologic patterns of plasma cell distribution and found out that diffuse patterns were more common in BMF ($p<0.001$). Diffuse plasma cell pattern was an independent poor prognostic factor for OS ($p<0.023$). Mean hemoglobin values in patients without and with BMF were 11.14 ± 2.32 and 10.18 ± 2.23 g/dL, respectively ($p=0.003$). International Staging System (ISS) stage I patients built 24% (n=33) of patients with BMF while 40% (n=32) of patients without BMF had stage I disease ($p=0.047$). When we stratified the cohorts with and without fibrosis by two age levels (<65 and ≥ 65 years), patients ≥ 65 with BMF had worse OS ($p=0.001$) and PFS ($p=0.007$) compared to patients <65 with BMF. OS difference in patients without BMF was not statistically significant ($p=0.057$) but PFS in patients without BMF was worse in ≥ 65 patients ($p=0.035$). In patients with BMF having red blood cell (RBC) transfusion requirements OS ($p=0.008$) and PFS ($p=0.034$) were significantly worse than patients without BMF having RBC transfusion requirements.

Conclusions: Bone marrow microenvironment is an area of interest. In this study, we could not find any survival difference between patients with and without BMF at diagnosis. Fibrotic MM patients had lower hemoglobin values, higher ISS stages and tendency to have diffuse plasma cell infiltration similar to previous reports. Older age and RBC transfusion need correlated with worsening PFS and OS in patients with BMF while older age had an impact on PFS in nonfibrotic patients. Evaluation of BMF both at diagnosis and following treatment may provide better prognostic significance.

Keywords: Multiple Myeloma (MM), Autolog Stem Cell Transplantation (ASCT), Overall Survival (OS), Progression Free Survival (PFS)



1.GİRİŞ

Multipl myelom (MM) post-germinal lenfoid B hücre kaynaklı klonal plazma hücre neoplazisidir ve kemik iliğinde pregenitor hücrelerde farklılaşma sonrası gelişir[1]. Plazma hücre diskrazileri spektrumunda bulunur. Bu spektrum anlamı belirsiz monoklonal gamopati'den (MGUS) plazma hücreli lösemi ve ekstremiteler MM'ye kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. MM yaptığı uç organ hasarları ile ciddi morbidite nedenidir [1]. Gösterilmiştir ki bütün MM vakalarının öncesinde MGUS evresi vardır, fakat bütün MGUS vakaları MM'ye evrilmemektedir [2], [3]. MM en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir ve bütün malignitelerin yaklaşık %1'ni oluşturmaktadır. Yıllar boyunca tedavi konusundaki gelişmelerle ortalama yaşam süresi (OS) 7-9 yıla kadar çıksa da, hala MM kür sağlanamayan bir hastalıktır ve neredeyse tüm hastalarda hastalık nüksü kaçınılmaz sonudur [4], [5], [6], [7].

ABD'de 2021 yılında 34.920 yeni myelom vakası tespit edilmiş, yaklaşık 12.410 kişi ise MM nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Myelom sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve ortalama tanı yaşı 69'dur. Kırk yaş altında görülmesi nadirdir. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenir. MM 2018 yılında yapılan bir değerlendirmede tüm malignitelerin yaklaşık %1,8'ini oluşturmuştur. İnsidansı 100.000 kişide 6,1 beyazlar arasında, siyahilerde ise yaklaşık 13,6 gibi bir değere sahiptir.

Tüm hastalarda tanı ve risk sınıflaması ardından tedavi açısından Otolog kök hücre nakline (OKHN) uygunluğu mutlaka değerlendirilmelidir. Son yıllarda yapılan iki faz III çalışmada; yeni ajan bazlı üçlü indüksiyon tedavisi üzerine OKHN olan ve olmayan gruplar karşılaştırılmış ve OKHN olan grupta daha olumlu progresyonsuz sağ kalım (PFS) sonuçları gözlemlenmiştir. OKHN için uygunluk kriterleri merkezler arasında farklılık göstermektedir. Genelde yaş, performans durumu ve komorbidite ön planda tutulmalıdır. İndüksiyon tedavisinde genellikle bortezomib ve deksametazon içeren üçlü tedaviler kullanılmaktadır [8].

Son yıllarda kemik iliği (Kİ) mikroçevresinin hem tedaviye yanıt hem de myelom hücresinin klonal gelişiminin yanı sıra ilaç direnci açısından da ciddi rol oynadığı

gösterilmiştir [9], [10], [11], [12], [13]. Bu açıdan normal Kİ mikroçevresinin bir bileşeni olan retikülin veya kollajen artışı ile nitelenen Kİ fibrozisi klinik önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı MM tanılı hastalarda tanı anında Kİ fibrozisinin sıklığını, Kİ fibrozisi olan hastaların özelliklerini, yeni nesil tedavi seçeneklerine yanıtlarını, Uluslararası Evreleme Sistemin'den (ISS) bağımsız prognostik faktör olup-olmadığını, Kİ nakli yapılan hastalarda fibrozun hücre toplama ve nakil hazırlık sürecine, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkilerini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Multipl Myelom fizyopatolojisi

MM öncülü hücrelerin post-germinal merkezli olduğunu destekleyen kanıtlardan biri germinal merkezden geçişin belirteci olarak kullanılan immunoglobulin (Ig) değişken bölge gen mutasyonlarıdır. Ayrıca bu hücrelerde post-germinal merkezde devam eden antijen seçimi nedenli somatik mutasyonlar da görülmektedir.

Bu öncü hücreler düşük proliferasyon hızına sahip olup, in vivo ortamda tümör büyümesini devam ettiremediği, daha ziyade malign hücre popülasyonunun proliferasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu anormal öncü B hücrelerin lenf nodundan kaynaklandığı ve tümör büyümesine yardımcı olacak mikroçevrenin yer aldığı kemik iliğine göç ettiği öne sürülmüştür. Bu varsayım bütün aksiyel iskelet boyunca geniş yayılan bir hastalık tutulumu olmasına rağmen plazma hücrelerinin sadece kemik iliği mikroçevresi ile sınırlı olma durumunu da açıklar niteliktedir [14], [15], [16], [17].

MM patofizyolojisi plazma hücrelerin malign replikasyonu ile karakterize çok karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Günümüzde bile hala bir çok aşama bilinmemektedir. Bütün MM vakaları mutlaka premalign durum olan MGUS evresinden geçmektedir.

Bazı sitogenetik bozukluklar MM ve MGUS aşamasında benzerlik göstermektedir. Bu sitogenetik anomalilerin klonal plazma hücrelerinin gelişmesine yol açmaktadır.

Epidemiyolojik veriler ışığında genetik predispozan risk faktörlerinin yanı sıra ileri yaş, immünsüpresyon ve çevresel faktörlere maruz kalma [18], [19], [20], [21], [22], hormonal faktörler-kadınlarda erkeklere göre daha düşük yaşlarda MGUS prevalansı daha yüksektir.

MM progresyon sırasında akılda tutulması gereken iki ana başlık vardır

-Progresyon aşamasında biriken genetik mutasyonlar ne kadar fazla olsa da zaman içerisinde MGUS progresyon riski neredeyse sabit kalır (yıllık %1), bu da aslında tam olarak MM aşamasına geçişe neden olan “olayın” tek veya çok az sayıda olduğunu göstermektedir

-Şuan klinikte kullandığımız olan MGUS, SMM ve MM gibi klasifikasyonlar hastalığın biyolojik köklerini bize yansıtmaktan daha ziyade tümör yükü ile ilişkili olarak tasnif etmemize dayanıyor. Fakat tüm genom analizi gibi kemik iliğinde malign plazma hücre sayısı ve oranına bakmaksızın yapılan çalışmalarda bazı genetik değişkenliklerin yol açtığı MM öncüsü aslında iki tip hastalığın olduğu (stabil ve progresif tip) öne sürülmektedir [23].

Artan sayıda kanıtlarla artık kemik iliği mikroçevresinin MM gelişmesinde önemli bir rol oynadığını söyleyebilmekteyiz. Bu mikroçevre elementlerine:

-Belirli hücreler (mezenkimal kök hücreler, osteoklastlar, osteoblastlar, adipoz hücreler, hematopoetik hücreler, immün hücreler)

-Ekstrasellüler matriks (kollajen, fibronektin, laminin, trombospondin, proteoglikanlar)

-Solubl faktörler (büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler)

Sitokinlerin MM gelişmesindeki yeri güncel bir araştırma konusudur. Özellikle IL-6 in vitro myelom plazma hücrelerinin gelişmesinde önemli yeri vardır. Diğer sitokinlerden TNF ve IL-1b söylenebilir.

2.2 Epidemiyoloji

MM genel maligniteler arasında çok sık görülmez, yaklaşık olarak tüm malignitelerin %1-2 oluşturur.Kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %2.1 gibi bir oranı MM nedenli olmaktadır. Tüm hematolojik maligniteler arasında ise %17 gibi bir oranla en sık görülen ikinci hematolojik malignite olarak kabul edilir [24], [25]. American Cancer Society (ACS) verilerine göre 2023 yılında tahminen 35730 yeni vaka (19860 erkek 15870 kadın olmak üzere) tanı almıştır [25]. Hayat boyu MM tanısı alma şansı 125de bir (% 0,8) olarak görülmektedir [24].

MM genel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul görmektedir. Median tanı yaşı 64-75 arasında değişmektedir. Ayrıca erkeklerde kadınlardan bir az daha sık görülmekte (1,4:1). Afroamerikan ve siyahilerde beyazlara göre 2-3 kat daha sık olduğu ABD ve Birleşik Krallıkta yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [26], [27].

2.3 Etiyoloji

MM etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır fakat hastalık yaranma sürecinde rol oynayan bazı faktörler gösterilmiştir. Bunlara genetik faktörler, çevresel etmenlerin yanı sıra, MGUS, radyasyona maruz kalma, kronik inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlar da dahildir.

İki ve daha fazla yakında, tek yumurta ikizlerinde hastalık gösterilse de hastalığın herediter olarak kalıtıldığını gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Devam eden çalışmalarda insan lökosit antijeni (HLA)-Cw5 ve HLA-Cw2'nin MM patogenezinde yer alıp almadığı araştırılmaktadır [28].

Vaka kontrollü çalışmalar çevresel faktörler açısından tarım, gıda ve petrokimya alanında çalışanlar arasında artmış insidansdan bahsetmektedir. Özellikle herbisid ve insektisidlerde artmış risk vurgulanmaktadır.

Non IgM MGUS'lar arasında MM progresyon riski yaklaşık yıllık %1 civarındadır ve artmış riski gösteren bir kaç faktör vardır: M protein düzeyinin >1,5 gr/dl üzerinde olması, IgG dışı izotipler ve anormal serbest hafif zincir oranı (FLC ratio).

2.4 Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Hastaların tanı anında genelde görülen bulgu ve semptomlar kemik ağrısı, kemik kırıkları, halsizlik, enfeksiyon (sıklıkla pnömokok), anemi, hiperkalsemi, spinal kord basısı ve renal fonksiyon bozukluklarıdır. Hastalar ayrıca hiperkalsemi ve hiperviskozitenin neden olduğu nonspesifik konstitusyonel semptomlardan yakınmakta.

“CRAB” akronimi sıklıkla myelom tanımlayıcı olayları- uç organ hasarlarını hatırlamak amacıyla kullanılmaktadır: hiperkalsemi (hypercalcemia),renal fonksiyon bozuklukları, anemi, litik kemik lezyonları (bone lesion) .

1027 hastayla yapılan tekmerkezli retrospektif bir çalışmada tanı anında bulgu ve semptomlar açısından aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır [29]:

-Anemi %73

-Kemik ağrısı %53

- Yükselen kreatinin düzeyleri %43
- Yorgunluk/genel olarak zayıflık % 32
- Hiperkalsemi %28
- Kilo kaybı % 24 , bunlardan yarısı ≥ 9 kg kaybı mevcut

Yüzde %5 altında görülen semptom ve bulgular arasında parastezi, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve ateş gösterilebilir.

MM hastalarının yaklaşık olarak %30 gibi bir kısmı diğer nedenlere bağlı olarak hastane başvurularında bakılan laboratuvar sonucuyla tanı almaktadır. Bu zaman albumin ve total protein oranlarında geniş bir diskordans dikkat çekmektedir. Fakat bazen total protein oranında artış görülmeyebilir bu hastalar genelde hafif zincir myelomu olan hastalardır. Hafifi zincirlerde olan artış genelde total protein artışına neden olmaz.

Ekstramedüller plazmasitom (EP) MM tanısı alan hastaların yaklaşık %7 gibi bir kısmında tanı anında mevcuttur. Ek olarak %6 gibi bir oranda da ilerleyen evrelerde EP tutulumu gerçekleşmektedir [30], [31].

2.4.1 Anemi

Tanı anında yaklaşık %73 hastada , hastalığın ilerleyen evrelerinde herhangi bir zamanda ise yaklaşık %93 hastada görülür. Genelde normositer ve normokromiktir [30], [32]. Aneminin nedenleri arasında kemik iliği yetersizliği, böbrek hasarına bağlı olarak gelişen rölativ eritropoetin azalığı veya dilüsyon (çok yüksek M protein düzeyleri varlığında) neden olabilir [33]. Düşük B12 vitamin düzeyi ile birlikte olan makrositoz (MCV>100 fl) hastaların %11-14 arasında görülmekte. Hastalık seyrinde bunu açıklayacak neden olmadığı için diğer nedenlerin araştırılması önerilmektedir [30], [32].

2.4.2 Kemik Ağrısı

Osteolitik kemik lezyonları MM'de kemik ağrısı ve patolojik kemik fraktürlerine neden olan esas özelliklerindendir. Tanı anında litik lezyon saptanma düzeyleri kullanılan görüntüleme modaliteleri ile ilişkilidir. %93 hastada birden fazla yerde kemik tutulumu mevcut. Kemik lezyonları myelom hücresi tarafından osteoklast aktive edici faktörlerin (OAFs) salınımı sonucunda oluşur, litik karakterdedir ve nadiren osteoblastik yeni kemik

oluşumu ile ilişkilidir. Myelom hücrelerinden salgılanan Dickkopf-1 (DKK-1) osteoblastik aktiviteyi baskılamaktadır.

2.4.3 Renal Fonskiyon Bozuklukları

Neredeyse %25 hastada görülmektedir ve herhangi bir böbrek patolojisi hastaların %50'den fazlasında görülür. Buna bir çok faktör etki etse de, hafif zincirlerin neden olduğu cast nefropatisi ve hiperkalsemi başlıca faktördür.

2.4.4 Hiperkalsemi

Genelde MM nedenli kemik demirenalizasyonu sonucu ortaya çıkar. Serum kalsiyum düzeyinin ≥ 11 mg/dl düzeyinde olması yaklaşık %13 hasta görülmektedir ve acil tedavi girişimi gerektirmektedir. Hiperkalsemisi mevcut olup hiperkalsemi semptomları olmayan hastalarda ionize kalsiyum düzeyi bakılabilir. Bu hastalarda yüksek kalsiyum oranlarının M proteine bağlanabildiği gösterilmiştir [29], [34].

2.4.5 Diğer Bulgular

Fizik muayenede kemik hassasiyeti görülmesi nadirdir ve genelde lokal patolojik fraktürlerle ilişkilidir. Daha sık olan hassasiyet olmadan olan ağrıdır. Genel olarak kemiğin kortikal çapının %50 ve daha fazlasını tutuması özellikle femur boynu açısından patolojik fraktür için risk faktörü oluşturmaktadır. Nörolojik muayenede genellikle duysal defektler saptanmaktadır. Batın muayenesinde nadiren de olsa hepatosplenomegali saptanabilir. Kardiyak sistem muayenesinde yine hafif zincir birikimine bağlı olarak kardiyomegali görülemediği olağandır.

2.5 Tanı

Genelde hiperkalsemi, litik kemik lezyonlar, maligniteyi gösteren bulgular mesela açıklanamayan anemi, akut böbrek hasarı, artmış serum total protein oranı ve albumin diskordansı görülmesi durumundan MMden şüphe edilir. Anamnez ve fizik muayene MM açısından ön tanıyı destekler nitelikteyse bir takım laboratuvar ve görüntüleme yöntemeleri ile tanıya gidilir. Tam kan sayımı, serum kalsiyum ve kreatinin düzeyi, serum immunoglobulin düzeyleri, serum protein elektroforezi ve immunofiksasyon, serum serbest hafif zincir düzeyleri MM açısından şüphelenilen hastada görülmesi gereken ilk laboratuvar değerler arasındadır. Sonraki aşamalarda bu bulgular da MM destekler

nitelikteyse idrar analizi, görüntüleme yöntemleri , kemik iliği biyopsisi gibi yöntemler kesin tanı koydurucu olarak kullanılır.

2.5.1 Laboratuvar

Monoklonal protein:MM tanılı hastaların kahir ekseriyyetinde monoklonal (M) protein malign plazma hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır. Serum protein elektroforezi (SPEP) , idrar protein elektroforezi, serum ve idrar serbest hafif zincir düzeyleri, serum ve idrar immunelektroforez ve fiksasyonla genelde M protein saptanır.

SPEP %80 hastada lokalize band veya pik şeklinde M protein varlığını gösterir [29]. Buna ek olarak serum immunelektroforez kullanımı sensitivite oranlarını %90-a çıkarır. Eğer biz buna ek olarak serum FLC oranı ve idrar immunfiksasyon testlerini de eklersek %97 gibi çok yüksek bir sesnitivite oranına sahip oluruz. Bütün bu testler sonucunda saptanamayan M protein varlığında nonsekretuvar MM tanısı akla gelmelidir.

SPEP’de M protein varlığı gösterilemeyen hastaların büyük çoğunluğu hafif zincir myelomu olmakla birlikte, bir kısmı da M protein nedenli baskılanmış normal gama globulin düzeylerine bağlı olarak da görülebilir.

Serbest hafif zincir düzeyi serumda immunoglobulin ağırlı zincirine bağlı olmayan kappa ve lambda hafif zincir düzeylerini ölçerek bakılmaktadır. Anormal FLC oranı genelde klonal plazma hücrelerinden bu hafifi zincirlerden bir tipinin fazla salgılanmasıyla oluşmaktadır. Anormal FLC oranı yaklaşık olarak %90 hastada görülmektedir. Bu oran hesaplanırken hep etkilenen hafif zincirin/ etkilenmeyen hafif zincire oranı gösterilmektedir. Asemptomatik olan hastalarda eğer oran ≥ 100 ise gelecek 2 yıl içinde uç organ hasarı gelişme riski %70-80 arasında görülmektedir [35], [36], [37]. Eğer buna ek olarak etkilenen hafif zincir mutlak düzeyi ≥ 100 mg/dl üzerinde ise bu risk %93 gibi bir sayıya ulaşmaktadır. Bütün bu yüksek riskler göz önüne alındığında eğer FLC oranı ≥ 100 ise ve etkilenen hafif zincir düzeyi ≥ 10 mg/dl ise MM tanısı olarak kabul edilir [38].

M protein serum viskozitesini ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) artırıyor. ESR %84 hastada >20 mm/saat , hastaların 1/3de ise >100 mm/saat olarak ölçülmektedir.

Periferik yayma bulguları açısından ise hastaların yarısından fazlasında rulo formasyonu, %20 gibi bir oranda lökopeni, %5 gibi bir orandaysa trombositopeni görülmektedir [29].

2.5.2 Kemik İliği Bulguları

MM kemik iliğinde plazma hücre oranlarının artması ile karakterizedir. Genelde plazma hücreleri plazma hücre labeling index (PCLI) ile ölçüldüğünde düşük proliferativ aktivite gösterdiği gösterilmiştir. PCLI MM tanısı açısından değerlidir. Yüksek indeks hastalık progresyonu ile güçlü bir korelasyon göstermektedir.

Hem kemik iliği aspirasyonu, hem de biyopsisi MM açısından değerlidir. Klonal plazma hücrelerin $\geq 10\%$ olması MM için esas diagnostik kriterlerdendir. Kemik iliğinde plazma hücresi iki metodla ölçülebilir [38]:

-Kor biyopsisine hematoksilin eozinle boyaması

-Aspirasyon örneğine Wright boyaması

Kor biyopsisi örneği daha değerlidir, eğer aspirasyon ve kor biyopsisi arasındaki oranlarda fark olursa yüksek oran kullanılmalıdır.

Plazma hücresi oranına göre ayırmak gerekirse:

- $\geq 60\%$ MM tanısı diğer bulgular olmaksızın konulur [38]. Asemptomatik olup $\geq 60\%$ oranına sahip olan durumlarda 2 yıl içinde uç organ hasarı gelişme riski %80 ve median sağkalım süresi ise 7 aydır [39], [40]
- $> 10\%$, fakat $< 60\%$ düzeyinde plazma hücresi olan vakalar genelde çoğunluğu oluşturmaktadır, eğer bu hastalarda uç organ hasarı veya biyobelirteçlerden biri olmazsa aşikar MM tanısı koymak için yetersizdir.
- $< 10\%$ genelde yamasal tarzda kemik iliği tutulumu olduğu için aspirat ve biyopside yeteri kadar plazma hücresi görülmez. Yaklaşık %4 hastada bu oranda plazma hücresi saptanmaktadır[29]

Bu vakalarda MM tanısı koymak için diğer tanısal kriterlerin hepsini karşılaması ve histopatolojik olarak yumuşak doku veya kemik plazmositomu gösterilmiş olması gerekmektedir [41].

2.5.2.1 Kemik İliği Fibrozu

Son yıllarda kemik iliği (Kİ) mikroçevresinin hem tedaviye yanıt, hem de myelom hücresinin klonal gelişiminin yanı sıra ilaç direnci açısından da ciddi rol oynadığı gösterilmiştir [9], [10], [11], [12], [13]. Bu açıdan normal Kİ mikroçevresinin bir bileşeni olan retikülin veya kollajen artışı ile nitelenen Kİ fibrozisi klinik önem arz etmektedir. Kemik iliği örneklerinde fibrozisi değerlendirmek için DSÖ ve Avrupa kemik iliği fibrozis derecesi ve sellülaritesi konsensusu kullanılmaktadır [42]. Buna göre MF-0=fibrozis yokluğu, MF-1 (hafif)=düşük (ince retikülin lifleri) , MF-2 (ılımlı)= ortalama (birbirine karışmayan diffüz veya multifokal), MF-3 (ağır)= yüksek (kaydadeğer ve diffüz fibrozis) olarak sınıflandırılır.

2.5.3 Görüntüleme

MM ayırıcı tanısında ve tanı sonrası değerlendirmede görüntüleme metodları önemli yere sahiptir. Kesitsel görüntüleme düz radyografiye göre lezyonları gösterme açısından daha sensitiv olduğundan tercih edilmelidir, 2009 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) görüntüleme açısından konsensus belgesinde düz radyografi altın standart sayılsa da, yeni modalitelerin yaygın kullanımı sonrası yerini onlara bırakmıştır [43].

Üç modalite tercih edilebilir: Düşük doz tüm vücut kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi (BT), Fluorine 18 fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi (¹⁸F-FDG PET/CT), tüm vücut Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) veya en azından pelvis ve spinal MRG.

Yeni tanı her hastaya ucuz, hızlı ve daha ulaşılabilir olan kontrastsız BT çekilmesi kemik lezyonları gösterme açısından çok değerlidir. Eğer SMM'den şüphe ediliyorsa litik lezyon görülmesi beklenmediğinden MRG modalitesini tercih etmek daha anlamlı olabilir. MRG özellikle kemik iliğinde yüksek oranda plazma hücre varlığı durumunda

fokal alanı göstermekte BT ve PET/BT nazaran daha sensitivdir. Eğer lezyon pelvis veya spinal bölgede değilse ve ekstramedüller hastalık şüphesi varsa PET/BT görüntüleme kullanılabilir. Fakat PET/BT diğer modalitelere göre oldukça pahalı ve hasta açısından yüksek radyasyon riski taşımaktadır.

2.5.4 Tanı kriterleri

IMWG tanı kriterleri daha çok uç organ hasarı ile ilişkilidir. MM tanısı koymak için mutlaka kemik iliğinde plazma hücre oranı $\geq$ %10 olmalı veya histopatolojik olarak kanıtlanmış kemik kaynaklı plazmasitom veya yumuşak doku plazmasitomu olması gerekmektedir. Buna ek olarak myelom tanımlayıcı olay denilen kriterlerden bir tanesinin olması tanı için yeterlidir. Tanı kriterleri detaylı olarak tabloda özetlenmiştir [38]:

Tablo 1. MM için tanı kriterleri

Semptomatik Multipl Myelom
Kemik iliğinde $\geq$ %10 klonal plazma hücreleri veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller kaynaklı plazmasitom ve aşağıda gösterilen myelom tanımlayıcı olaylardan en az bir tanesinin varlığı: • Altta yatan plazma hücre hastalığı nedenli ortaya çıkan uç organ hasarını gösteren bulgular: 1. Hiperkalsemi: Serum kalsiyumunun normalin üst sınırından 1 mg/dl daha yüksek olması veya 11 mg/dl'den yüksek olması 2. Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensinin 40ml/dak'dan düşük olması veya serum kreatinin düzeyinin 2mg/dl'den yüksek olması 3. Anemi: Hemoglobin değerinin normalin alt sınırından 2 g/dl kadar düşük olması veya 10 g/dl'den düşük hemoglobin değeri 4. Kemik lezyonu: Kemik grafisi, BT veya PET/BT ile gösterilmiş bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı • Kaçınılmaz olarak uç organ hasarına yol açacak durumlar: ➤ Kemik iliği klonal plazma hücre oranının %60'ın üzerinde olması ➤ Serum serbest zincir oranının $\geq$100 ➤ MR'da birden fazla >5 mm fokal lezyon görülmesi

CRAB bulguları dışında uç organ hasarı ile ilişkili diğer bulgular (hiperviskozite, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, AL amiloidoz, periferik nöropati) MM açısından non-spesifiktir ve tanı koydurucu özellikleri yoktur.

Uç organ hasarına yolaçacak olan durumları literatürde genelde SLiM akronimi ile ifade etmektedirler [35], [36], [37], [39], [40], [44], [45], [46].

MM ayrıca Uluslararası Klasifikasyon Konsensusu (ICC) lenfoid maligniteler bölümünde [47] ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 5. Baskısında [48] da yer almaktadır. ICC klasifikasyonuna bir altgrup olarak MM rekürren genetik anomaliler ile dahil edilmiştir. Buraya CCND translokasyon ailesi, MAF translokasyon ailesi, NSD2 translokasyonu ve hiperdiploidiler dahildir [47].

2.5.5 Evreleme ve Prognoz

Revize-Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) günümüzde MM için evreleme açısından en uygun evreleme sistemidir (Tablo 2).

Tablo 2. R-ISS kriterleri

EVRE I	EVRE II	EVRE III
Aşağıdakilerin hepsi: ▪ β_2 mikroglobulin (B2M) $<3,5$ mg/dl ▪ Serum albumin $\geq 3,5$ g/dl ▪ Normal Laktat dehidrogenaz (LDH) ▪ del(17p), t(4;14) veya t(14;16) yokluğu*	Evre I ve III dışında kalanlar	Aşağıdakilerden her ikisi: ▪ B2M $\geq 5,5$ mg/dl ▪ Yüksek LDH ve/veya del(17p), t(4;14) veya t(14;16) varlığı*

*Fluorosan İn Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile bakılan

R-ISS öncesinde yaygın olarak kullanılan Uluslararası Evreleme Sistemine (ISS) (Tablo 3) prognostik açıdan anlamlı olan LDH ve sitogenetik risk faktörlerinin eklenmesiyle oluşturulan R-ISS'e yerini bırakmıştır [49].

Tablo 3. ISS kriterleri

EVRE I	EVRE II	EVRE III
Aşağıdakilerin her ikisi: ▪ B2M < 3,5 mg/L ▪ Serum albumin $\geq 3,5$ g/dL	Evre I ve III dışında kalanlar	▪ B2M $\geq 5,5$ mg/dl

Evreleme sistemleri hastaların tedavi seçeneklerini değerlendirme ve klinik çalışmalara alınma ölçütleri açısından anlamlıdır. Bu sistemler sadece semptomatik MM vakalarında kullanılmak için uygundur.

2.5.6 Sitogenetik Anomaliler

Tanı anında FISH ile sitogenetik anomalilerin değerlendirilmesi R-ISS evrelemesine ve hastaların tedavi olanaklarının seçiminde önem arz etmektedir. Metafaz sitogenetiği uzun süre MM hastalarında tanısız değerlendirmede esas yapıtaşlarından olmuştur. Fakat metafaz sitogenetik değerlendirmesinin FISH ile karşılaştırıldığında sensitivitesi daha düşüktür.

Hastaların yaklaşık %25’lik kısmını oluşturan FISH ile t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, veya 1q kazanımı olan vakaların standart tedavi seçenekleri ile azalmış genel sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir [50], [51].

Prognostik değerleri ve FISH problemlerine ulaşımın daha kolay olması nedeniyle t(4;14), t(14;16), ve del17p yüksek riskli sitogenetik anomaliler olarak R-ISS’e dahil edilmiştir [52].

Del13 ve hipodiploidi ise konvansiyonel sitogenetikte saptanması halinde kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen, FISH ile saptanması halinde bağımsız bir prognostik değere sahip değildir [53].

2.6 Tedavi

Tedavi öncesinde her hastaya risk değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir. Bu değerlendirme tedavi rejimi seçiminde ve prognozda önem arz etmektedir. Yüksek risk arz eden sitogenetik değişiklikler FISH ile saptanan t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, veya 1q kazanımı olmakla birlikte aynı zamanda biyokimyasal olarak tanı anında LDH değeri 2 kat veya daha fazla üzerindeyse de yüksek riskli MM olarak kabul edilmektedir. Bu iki kriterle birlikte primer plazma hücreli lösemi (PCL) (tanı anında periferik kan yaymasında plazm hücre oranı $\geq$ %5) de yüksek riskli hastalar grubunda yer almaktadır [52]. Bu kriterler dışında kalan bütün hastalar standart risk olarak kabul edilmektedir.

2.6.1 İlk Sıra Tedavi

Risk değerlendirilmesi sonrası bütün hastalar OKHN için değerlendirilmelidir. OKHN uygun olup olmaması da tedavi rejimi seçiminde belirleyici diğer bir faktördür. OKHN uygunluk kriterleri merkezler arasında fark göstermektedir. Avrupada genelde 65 yaş üzerine nakil yapılması uygun görülmesi de , ABD’de yaştan ziyade hastanın performans durumu daha ön planda tutulmaktadır. Risk değerlendirmesi ve OKHN için uygunluk açısından değerlendirildikten sonra hastalara uygun rejimde tedavi başlanır.

2.6.2 Nüks ve/veya Refrakter Hastalık Tedavisi

Ekstramedüller nüks: Nüks anında ekstramedüller plazmositom, sekonder PCL veya Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu olanlar özel değerlendirilmelidir

İlk veya ikinci nüks: Nüks eden hastalarda tedavi seçeneğinin değerlendirilmesinde çoğu zaman ilk sıra tedavi ve hastalığın ilk sıra tedaviye yanıtı önem arz etmektedir. Genel olarak refrakter hastalık standart tedavi rejimi sonrası 60 gün içinde gelişen progresyona verilen addır. Bu grubu lenalidomid dirençli ve duyarlı olarak değerlendirip ikinci ve üçüncü sıra tedavi seçeneklerini bu hususta değerlendirmek gerekmektedir.

Üçüncü ve daha sonraki nüksler: Üç veya daha fazla kez nükseden hastaları MM için kullandığımız çoğu tedavi ajanına dirençli olması açısından değerlendirmemiz gerekiyor.

- Anti CD38 monoklonal antikoru (Daratumumab ve İsatuksimab)

- Lenalidomid
- Pomalidomid
- Bortezomib
- Karfilizomib

Pentarefrakter MM yukarıda saydığımız ilaçların beşine de dirençli olan hastalar için kullanılan bir terimdir. Pentarefrakter olmayan hastalarda tedavi olanakları ilk ve ikinci nüks sırasındaki gibidir. Pentarefrakter hastalardaysa alkilliyiciler ve anti-B hücre maturasyon antijeni (anti-BCMA) refrakterliği de değerlendirilir. Eğer bu ajanlara da refrakterse Talquetamab, Selinexor ve t (11;14) varlığında Venetoclax tercih edilir.

Refrakter olmaması halindeyse CAR-T, BCMA/CD3 BiTE gibi seçenekler veya VDT PACE, Bendamustine gibi seçenekler değerlendirilir.

2.7 Yanıt Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye yanıtını en iyi şekilde ortaya koyan ve nüks gelişme durumunu gösteren yanıt kriterleri IMWG tarafından kabul edilmiştir [54], [55], [56]. Yanıt değerlendirilmesi iki ardışık tedavi sonrasında herhangi bir zamanda bakılabilir, buraya kemik iliği değerlendirmesi ve eğer sağlandıysa ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) dahil değil.

- Tam yanıt kriterleri (tam yanıt (CR), sıkı tam yanıt (sCR), MRD negatifliği)

CR yanıt için hepsinin karşılanması gerekmektedir: İdrar ve serum immunofiksasyonunda M protein saptanmaması, kemik iliği biyopsi ve aspiratında <%5 plazma hücre varlığı, kesitsel görüntülemeye yumuşak doku plazmositomu veya yeni gelişen,progrese olan kemik lezyonu olmaması. Tanı anında M proteini olmayan hastalar FLC oranı ile takip edilirler ve bu hastalarda yukarıda saydıklarımıza ek olarak FLC oranının normale dönmesi gerekmektedir CR yanıt kabul edilmesi için [57].

sCR için CR kriterlerinin hepsini karşılaması ve buna ek olarak normal FLC oranı ile birlikte kemik iliği biyopsisi ve aspiratında klonal plazma hücresi saptanmamalıdır.

MRD negatif kabul edilmesi için CR kriterleri karşılanmalı ve buna ek olarak minimum sensitivitesi 10^5 de 1 olan yeni-nesil akım sitometrisi ve yeni-nesil dizeleme (NGS) ile çekirdekli hücrede klonal plazma hücresi saptanmamalıdır.

- Kısmi yanıt kriterleri (kısmi yanıt (PR), çok iyi kısmi yanıt (VGPR))

PR kabul edilmesi için serum M proteininde %50 ve daha fazla azalma, idrar M proteininde %90 ve daha fazla azalma veya mutlak miktarının 24 saatte 200 mg altına düşmesi ve kesitsel görüntülemelerde eğer tanı anında varsa plazmositom veya kemik lezyonunun %50den fazla küçülmesi gerekmektedir.

Eğer tanı anında M protein ölçülebilecek düzeyde değilse FLC oranı yanıt değerlendirmede kullanılabilir. Bu zaman etkilenen ve etkilenmeyen hafif zincir oranlarında %50 ve daha fazla bir azalma görülmesi beklenmektedir. Eğer FLC oranı da tanı anında normalse veya ölçülemiyorsa kemik iliği örneklemede plazma hücre oranıyla yanıt değerlendirilebilir. Bu zaman tanı anında %30 plazma hücre varlığı gerekmektedir. Bu plazma hücrelerinin en az yarıya inmesi PR kabul edilmek için yeterlidir.

VGPR değerlendirilmesi için PR kriterlerine ek olarak M proteinin immunfiksasyon ve immünelektroforez ile saptanabilir olması, fakat serum protein elektroforezinde görülmemesi gerekmektedir. Ayrıca idrar M proteininde %90 ve üzeri bir azalma veya mutlak miktarının 24 saatte 100 mg'dan az olması da bu kriteri karşılamak için yeterlidir.

- Minimal yanıt ve Stabil hastalık

Minimal yanıt (MR) için sıradaki kriterlerin hepsi karşılanmalıdır. Serum M proteininde %25den fazla, fakat %49dan az bir oranda azalma, İdrar M proteininde %50 ila %89 arası bir azalma, Kesitsel görüntülemelerde eğer tanı anında varsa plazmositom boyutunda %50 ve daha fazla azalma .

Stabil hastalık (SD) CR, VGPR, PR veya progresiv hastalık (PD) kriterlerini karşılamayan ve radyolojik görüntülemelerde yeni gelişen veya progrese olan kemik lezyonu/plazmositom yokluğu.

- Progresiv Hastalık (PD) bu kriterlerden herhangi birinin varlığında PD olarak değerlendirilebilir:

- Serum M proteininin en düşük değerinden $\geq$ %25 artış (minimum M protein artışı 0,5 g/dL olmalıdır). Başlangıç M proteini 5 g/dL üzerinde olanlarda 1 g/dL ve üzeri M protein artışı PD için yeterlidir [56].
- 24 saatlik M protein oranında $\geq$ %25 artış (minimum artış 200 mg/24 saat ve üzeri olmalıdır)
- Kesitsel görüntülemelerde yeni gelişen veya progrese olan ($\geq$ % 50 artış) yumuşak doku plazmositomu veya kemik lezyonu
- FLC değerlendirilmesi: Kappa ve lambda düzeyi arasındaki farkın $\geq$ %25 artması (minimum artış 10 mg/dl). Bu kriter sadece serum ve idrarda M protein ölçülemediği durumlarda kullanılır
- Kemik iliği örneklemesinde plazma hücre oranında %25 ve daha fazla artış olması (minimum artış %10 ve üzeri). Bu kriter sadece idrar ve serum M protein ölçülemediği ve FLC değerlendirilemediği durumlarda kullanılır
- Klinik nüks: Dokumante olarak myelom ilişkili olduğu gösterilen bu olaylardan herhangi biri veya birkaçı olursa kabul edilebilir: Serum kalsiyumu $\geq$ 11,5 mg/dL, Hemogloblin değerinde $\geq$ 2 g/dL düşüş, serum kreatinin $\geq$ 2,2 mg/dL ve paraproteinemi ilişkili hiperviskozite semptomları.

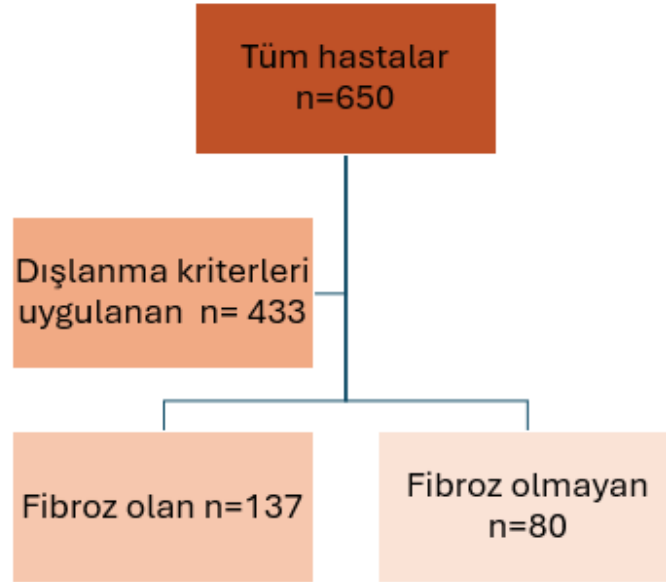
3. MATERİYAL VE METOT

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 18.05.2023 tarihinde, E-83045809-604.01.01-689744 sayılı karar ile onay alındıktan sonra, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran MM tanılı hastaların dosyaları ve hastane otomasyon sistemindeki verileri taranarak; geriye dönük , tek merkezli olarak yapılmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Haziran 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'ne başvuran MM tanılı 650 hastanın dosya ve hastane otomasyon sistemindeki verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. En az bir yıl süre ile takip ve tedavisi devam eden, tanı anında kemik iliği biyopsi raporunda retikulin lif artışı değerlendirilebilmiş olan 217 hasta çalışmamıza alınmıştır.

Diagram 1. Çalışmadaki Hasta Sayıları



3.2 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Plazma hücre hastalıkları spektrumunun diğer hastalıklarında yer alan hastalar ve yukarıda sayılan kriterleri karşılamayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3 Veri Kaydedilmesi

Hastane kayıtlarından hastaların yaş, cinsiyet, tanı anındaki Laboratuvar değerleri (hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, laktat dehidrogenaz, albümin, beta 2 mikroglobulin, serum immunoglobulin düzeyleri, immunparalizi olup olmadığı), ekstramedüller hastalık durumu, kemik iliğindeki plazma hücre oranı ve infiltrasyon biçimi, kemik iliğinde fibrozun düzeyi, kemik iliği örneğinden değerlendirilen konvansiyonel sitogenetik inceleme ve FISH analizleri, birinci sıra tedaviye yanıtları, OKHN durumu, hastalık seyri boyunca transfüzyon ihtiyaçları, OKHN için kullanılan mobilizasyon yöntemi, toplanan hücre sayısı ve hastaların OKHN sonrası 100. gün yanıtları incelendi.

Hastalar tanı anında kemik iliği fibrozu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Fibrozu olan ve olmayan hastaların aldıkları tedaviler ve yanıtları, progresyonsuz sağkalımları ve genel sağkalımları ayrı ayrı değerlendirildi. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde IMWG yanıt kriterleri temel alındı [54]. Hastalığın evrelemesinde ISS ve R-ISS evreleme sistemleri kullanıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, MM evreleri, fibroz varlığı, ekstramedüller tutulum varlığı, başlangıç laboratuvar değerleri, kemik iliğindeki plazma hücre oranı, FISH incelemesine göre risk grupları, başlangıç tedavi rejimleri, OKHN tedavisinin hastaların PFS ve OS'ye etkisi ayrıntılı olarak incelendi.

İmmunparalizi durumu olarak etkilenmeyen immunoglobülin değerinin en az normalin en düşük değerinden %25 azalması kabul edilmiştir.

Ekstramedüller hastalık olarak kemik ile iştiraki olmayan yumuşak doku ve organ tutulumları olan hastalar kabul edildi.

PFS süresi; hastalığın tanı anından progresyona kadar geçen süre, takip süresi boyunca progresyon gözlenmediyse son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

OS; tanı tarihinden vefat tarihine kadar geçen süre, hasta hala yaşıyor ise son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

3.4 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizde Spss v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri, Q-Q plot ve histogram grafikleri ile değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Sürekli verilerde normal dağılanlar ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar ortanca (minumum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler sıklık (n) ve yüzde (%) ile gösterildi. Sürekli verilerin iki grup karşılaştırılmasında veriler normal dağıldığında bağımsız gruplarda T testi ve veriler normal dağılmadığında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında veriler normal dağıldığında tek yönlü varyans analizi, veriler normal dağılmadığında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Yaşam süresi analizleri için Kaplan-Meier analiz yöntemi uygulanmış, gruplar arası kıyaslamalar için Log-rank testi yapılmıştır. $P>0.05$ olarak bulunan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Metot kısmında belirtilen tüm parametreler fibrozu olan ve olmayan hastalarda değerlendirilmiş, veriler aşağıdaki başlıklar altında özetlenmiştir.

4.1 Demografik Bilgiler Ve Hastaların Temel Özellikleri

Çalışmamıza katılan 217 hastanın %50'si (n=109) kadın, %50'si (n=108) erkektir. Hastaların yaşları 36 ve 89 arasında değişmekte olup, ortalanca yaş 63'tür (Tablo 4).

Hastaların %37 (n=80) kısmında tanı anında kemik iliğinde fibroz yok iken, %63 (n=137) kısmındaysa tanı anında kemik iliğinde fibrozis saptanmıştır.

Ortalama takip süresinin 54.6 ± 38 ay olduğu görüldü (aralık 12-155), ortalanca takip süresi 44 ay hesaplandı.

Tüm grupta ortalanca OS 93 ay, ortalanca PFS 20 ay olarak saptandı.

Veriler toplandığında çalışmaya dahil edilen hastaların %33'ünün (n=72) yaşamını kaybettiği, %67'sinin (n=145) hayatta olduğu görüldü.

Tablo 4. Demografik bilgiler ve hastaların temel özellikleri

KEMİK İLİĞİ FİBROZU				
	Var	Yok	TOTAL	p değeri
	(n=137)	(n=80)	(n=217)	
Cinsiyet, n(%)				0.959
Kadın	69 (%50)	40 (%50)	109 (%50)	
Erkek	68 (%50)	40 (%50)	108 (%50)	

Tanı anında yaş				0.242
Ortalama (SS)	62.94±10.06	61.3±9.89	62.34±10.01	
Ortanca			63	
Aralık			37-89	
Fibroz derecesi				80
MF-I	55 (%40)			
MF-II	55 (%40)			
MF-III	27 (%20)			
M protein tipi, n (%)				0.696
IgG	75 (%54.7)	40 (%50)	115 (%53)	
IgA	27 (%19.7)	16 (%20)	43 (%19.8)	
Hafif zincir	29 (%21.2)	21 (%26.3)	50 (%23)	
Diğerleri	6 (%4.3)	3 (%3.9)	9 (%4.2)	
Hafif zincir tipi, n(%)				0.102
Kappa	93 (%67.9)	45 (%56.3)	138 (%63.6)	
Lambda	43 (%31.4)	35 (%43.7)	78 (%35.9)	
Biklonal	1 (%0.7)		1 (%0.5)	
ISS evresi, n (%)				0.047
I	33 (%24)	32 (%40)	65 (%30)	
II	55 (%40)	25 (%31)	80 (%37)	
III	49 (%36)	23 (%29)	72 (%33)	

R-ISS evresi, n(%)	92	68	160	0.0507
I	21 (%22.8)	21 (%30.9)	42 (%26.3)	
II	61 (%66.3)	41 (%60.3)	102 (%63.8)	
III	10 (%10.9)	6 (%8.8)	16 (%10)	
Veri eksik			57	
FISH				
Negatif	58 (%58.3)	45 (%66.2)	103 (%47.5)	
Yüksek risk	6 (%6.6)	4 (%5.9)	10 (%4.6)	
1q21.3	17 (%18.7)	9 (%13.2)	26 (%12)	

4.2 Tanı Anında Laboratuvar Bulguları

Tanı anında bakılan Laboratuvar bulguları ile kemik iliği fibrozu ilişkisine baktığımızda, çalışmamıza dahil edilen fibrozu olmayan hastaların ortalama Hgb değeri 11.14 ± 2.32 gr/dL iken, fibroz olan grupta bu değer 10.18 ± 2.23 gr/dL olarak bulunmuştur ($p=0.003$).

Tanı anında immunparalizi durumunu incelediğimizde tüm hastaların %15'inde ($n=33$) immunparalizi görülmemiş, %85 ($n=184$) gibi büyük bir kısımdaysa immunparalizi saptanmıştır. Fibrozis durumuna baktığımızda tanı anında kemik iliği fibrozu olan hastaların %89 ($n=119$) gibi büyük bir kısmında immunparalizin de eşlik etmekte olduğu saptandı. Bu hastaların sadece %11'inde ($n=18$) tanı anında yoktu. Fibrozis derecelerine göre incelediğimizde önümüze istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç çıkmamakla beraber sınırda anlamsız bir değerle karşılaşıyoruz ($p=0.0507$). Fibroz derecesi arttıkça tanıda immunparalizi görülme olasılığı artmıştır.

Tablo 5. Bütün Hastalarda Tanı Anında Laboratuvar Değerleri

	Aralık	Ortanca	Ort.±ss/n- %
Hemoglobin g/dL	5.7-18.6	10.6	10.54±2.31
Trombosit 10 ³ /mkL	10-604	235	245.05±87.35
LDH U/L	86-1170	182	201.97±97.60
Albümin gr/dL	1.77-5.5	3.8	3.74±0.66
Kalsiyum mg/dL	6.76-17	9.36	9.63±1.33
Kreatinin mg/dL	0.34-10.51	0.9	1.59±1.74
β2-mikroglobulin mg/dL	120-40470	4110	6117±5836
İmmünparalizi			
Var			184 (%85)
Yok			33 (%15)

4.3 Ekstramedüller Tutulum ve Organomegali

Hastaları ekstramedüller (EM) tutulum açısından değerlendirdiğimizde fibrozu olan grubun %13.1'inde (n=18) EM tutulum olduğu, fibroz olmayan grupta ise %18.7 hastada (n=15) EM tutulum olduğu saptandı. Tüm popülasyonda %15.2 (n=33) kesimde EM hastalık saptandı. Alt gruplar olarak incelediğimizde en sık tutulum yeri olarak lenf nodu (n=8) ve akciğer (n=2) karşımıza çıkmıştır. İstatistiksel açıdan EM hastalığının fibrozu olan hastalarda daha sık görüldüğüne dair anlamlı bir sonuca ulaşılamadı ($p=0.085$).

Çalışmaya dahil olan 2 hastada görüntülemelerle birlikte organomegali saptandı. Bir hastada hepatosplenomegali varken, diğer hastada sadece splenomegali eşlik etmekteydi. Her iki hasta da fibrozu olan hasta grubunda yer almaktaydı.

4.4 Kemik İliği Biyopsi Ve Aspirasyon Örnekleri

Kemik iliği aspirasyon örneklerinden aldığımız plazma hücre oranı sonuçları %1-95 aralığında değişmekte olup, ortalaması %25.83±22.01, median değeri ise %21 saptandı. Fibrozu olan grup ve fibrozis derecelerine göre alt gruplara ayırdığımızda

plazma hücre oranı ile fibroz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.257$).

Kemik iliği biyopsileri infiltrasyon paterni açısından değerlendirildiğinde en sık tutulum paterninin interstisiyel %63 ($n=137$) olduğu , fibrozu olan grubun yaklaşık %61'lik ($n=87$) kısmında da interstisiyel tutulumun olduğu görüldü ($p=0.149$). Fibrozis varlığı ile diffüz tutulum paterni arasında ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$). Diffüz tutulum paterni gösteren 26 hastanın yaklaşık %85'i ($n=22$) fibrozisli gruba dahil olan hastalardı.

Kemik iliği örneklerini geriye dönük incelediğimizde 61 hastanın (%28) CD56 açısından örneklerinin değerlendirildiğini gördük. Değerlendirilen örneklerde %67 ($n=41$) oranında pozitiflik, %33 ($n=20$) oranındaysa negatiflik saptanmıştır. CD56 pozitif olan hastaların %68'lik ($n=27$) kısmı fibrozis olan gruptayken, geriye kalan %32 ($n=14$) hastaysa fibrozis olmayan grupta yer almıştır. İstatistiksel açıdan fibrozis varlığı ile CD56 ilişkisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.659$).

CD20 değerlendirilen kemik iliği biyopsi örnekleri sadece 23 adet olup tüm hastaların % 11 gibi bir kısmını oluşturmuştur. Bu verilerden %65'lik ($n=15$) kısımda CD20 pozitifliği saptanırken, geriye kalan %35 ($n=8$) oranında hastada CD20 negatif olarak sonuçlanmıştır. Fibroz açısından değerlendirdiğimizdeyse 13 hastanın fibrozis olan gruptan olduğunu gördük. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.748$) .

Çevresel kandan bakılan preparatların (periferik yayma) plazma hücre oranları açısından 156 hastada değerlendirildiğini gördük. Sadece %3.2 ($n=7$) hastada tanı anında çevresel kanda plazma hücresi saptandı. Bu hastaların 4'ünde plazma hücre oranı %5 üzerindeydi ve primer plazma hücreli lösemi olarak değerlendirildi. Bu hastaların kemik iliği preparatları fibroz açısından değerlendirildiğinde sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü derece fibrozu olan hasta sayısı iki, bir ve birdi. Primer plazma hücreli lösemi tanısı alan 4 hastanın hepsinin kemik iliğinde fibroz olduğu görüldü.

4.5 Hastalık Evrelemesi

Tablo 4'te ISS ve R-ISS evrelemesinin sayısal bilgileri hem fibrozu olan ve olmayan hem de tüm hastalarda verilmiştir.

Fibrozu olan grupta ISS evre 1 olan hasta oranı %24 (n=33) iken, fibrozu olmayan tarafta evre 1 hasta oranı %40 (n=32) olarak bulundu. Fibrozu olan grubun daha az oranda ISS evre 1 olması istatistiksel açıdan sınırda anlamlı bulundu ($p=0.047$).

Aynı şekilde R-ISS evreleri incelendiğinde fibroz olan grupta %23 (n=21) hasta R-ISS 1 iken, fibroz olmayan grupta %31 (n=21) hasta R-ISS 1 idi. İstatistiksel olarak sınırda anlamsız olarak değerlendirilmekle birlikte ($p=0.0509$), düşük R-ISS'ye sahip hastaların fibrozu olmayan grupta daha çok olduğu görüldü.

4.6 Karyotip Ve Sitogenetik Değerlendirme

Çalışmamıza dahil olan hastalarda %73 (n=159) oranında FISH analizi yapılmış olduğu görüldü. FISH yapılan hastalardan %65'lik (n=103) kısmında hiç bir sitogenetik anomali saptanmadı. Sadece %11.3 (n=18) hastada yüksek sitogenetik risk diye sınıflandırılan anomaliler için FISH pozitifliği saptandı. Bu hastaların sekizinde sitogenetik açıdan yüksek risk ihtiva etmeyen değişiklikler için de pozitiflikler eşlik etmekteydi. Yüksek sitogenetik risk dışı pozitifliklere baktığımızda bunların arasında en sık 1q21.3 kazanımı saptandı (%26.4 , n=26). İkinci sıradaysa delesyon 13q14 %10 (n=16) oranında pozitiflik ile yer aldı. İstatistiksel açıdan FISH sonuçları ve fibrozis arasında bir bağlantı saptanmadı ($p=0.941$).

Konvensiyonel sitogenetik ile bakılan karyotip analizinde sadece 57 hastanın metafazında yeterli sayıda kromozom elde edilebilmiştir. Analizlerde %58 (n=33) oranında herhangi bir konvensiyonel sitogenetik değişikliğe rastlanmamış ve karyogram normal olarak sonuçlanmıştır. Karyotip analizi yapılan hastaların %19'luk (n=11) kısmında hipodiploidi eşlik ederken, %9 (n=5) hastada ise hiperdiploidi saptandı. İstatistiksel olarak karyotipdeki değişiklikler ve fibroz arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.908$).

4.7 Transfüzyon Gereksinimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip süresince kan transfüzyonu gereksinimi değerlendirilmiş, bu değerlendirmeye kök hücre nakli döneminde yapılan kan transfüzyonları dahil edilmemiştir. Hastalar sadece eritrosit suspansiyonu (ES), trombosit replasmanı (TF) veya her iki kan ürününün de transfüze edildiği hastalar olarak gruplandırıldı.

Hastalık seyri boyunca hiç kan transfüzyonu ihtiyacı olmayan hastalar %64 (n=139) idi. Bu grup hastaların %59.7'lik (n=83) kısmında fibroz varken, %40.3 (n=56) hastadaysa fibroz saptanmamıştır ($p=0.188$).

İstatistiksel açıdan kan ürünü transfüzyonunun gereksinimi ve fibroz varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.574$). Hemogloblin değeri fibroz olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmasına rağmen transfüzyon gereksiniminin bu grupta anlamlı olarak artmadığı görüldü.

4.8 Tedavi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tedavi kararlarını incelediğimizde %54.4 (n=119) hastaya tek veya iki sıra indüksiyon rejimi sonrasında otolog kemik iliği nakli yapıldığı görüldü. Bu hastaların %78'lik (n=92) kısmında ilk sıra indüksiyon rejimi sonrası istenen yanıt sağlanarak hastaların OKHN için yönlendirildiği, geri kalan 26 hastanın ise ikinci sıra indüksiyon rejimi yapıldıktan sonra OKHN için yönlendirildiği görüldü.

Kemoterapi protokolü olarak en çok proteazom inhibitörü (PI) temelli tedavilerin tercih edildiği (%42 (n=91) VCD, %13 (n=28) Vel-deks) görüldü.

Tedavi yanıtları açısından baktığımızda (Tablo 7'de özetlenmiştir) fibrozu olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.176$). Aynı zamanda fibroz derecelerine göre hastaları alt gruplara ayırıp tedavi yanıtları açısından yeniden değerlendirdiğimizde de yanıt oranlarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.724$).

Kemoterapi sonrasında kemik iliğinde tanı anında olan fibrozun gerileyip-gerilemediğini görmek için kemoterapi sonrasında yapılan kemik iliği biyopsileri incelendi. Burada homojen bir gruptan bashetmek adına nakil gerçekleştirilen hastalarda

nakil yanıtını değerlendirmek amacıyla 100. gün yapılan biyopsiler, nakil yapılmayan hastalardaysa 6-8 kür kemoterapi tamamlandıktan sonra yapılan biyopsiler değerlendirildi.

Tedavi sonrası kemik iliği biyopsisi yapılan ve fibrozun değerlendirilebildiği hasta oranı %52.5 (n=114) idi. Bu verileri değerlendirdiğimizde KT sonrası fibrozisin gerilediği veya tamamen kaybolduğu 44 hastada görülse de bu durumun hastalığın gidişatına istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0.328$).

Tedavi protokolleri ve yanıtları Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Tedavi protokolleri ve yanıt

	KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ		TOTAL n(%)	<i>p</i>
	VAR	YOK		
Kemoterapi rejimleri				
VCD	50 (%36.5)	41 (% 51.3)	91 (%41.9)	
Vel-deks	24 (%17.5)	4 (%5)	28 (%12.9)	
MPV	15 (%10.9)	7 (%8.7)	22 (%10.1)	
VAD	20 (%14.6)	8 (%10)	28 (%12.9)	
Diğer	28 (%20.5)	20 (%25)	48 (%22.2)	
Tedavi yanıtları				0.176
CR	8 (%5.8)	9 (%11.2)	17 (%7.8)	
VGPR	46 (%33.6)	26 (%32.5)	72 (%33.2)	
PR	41 (%30)	21 (%26.3)	62 (%28.6)	
SD	8 (%5.8)	10 (%12.5)	18 (%8.3)	
PD	34 (%24.8)	14 (%17.5)	48 (%22.1)	

4.8.1 Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

Çalışmamızda toplam 119 hastaya OKHN uygulanmıştır. Yedi hastaya iki kez otolog kemik iliği nakli gerçekleştirilmiştir. Kİ fibrozu olmayan hastaların %66,5’inde (n=53) OKHN gerçekleştirilirken, fibrozu olan grubun %48’inde (n=66) OKHN uygulanabilmiştir ($p=0.011$).

Kök hücre mobilizasyonu için kullanılan yöntemler karşılaştırıldığında fibroz varlığıyla anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.435$). Fibrozu olan hastalarda kök hücre mobilizasyonu sırasında diğer gruptan farklı pleriksafor veya kemoterapi kullanımı olmamıştır.

Toplanan kök hücre sayıları karşılaştırıldığında fibroz olmayan grupta ortalama $4.34 \pm 2.24 \times 10^6/\text{kg}$ (aralık 1.86-11.54 $10^6/\text{kg}$), fibroz olan gruptaysa $5.33 \pm 3.88 \times 10^6/\text{kg}$ (aralık 1.53-26.59 $10^6/\text{kg}$) kök hücresi toplandığı görüldü ($p=0.054$).

Kemik iliği nakli sonrası engraftman günleri değerlendirildiğinde trombosit engraftmanı (trombosit transfüzyonu olmadan 7 gün boyunca trombosit değerinin $20 \times 10^3/\text{mL}$ olması) hem fibrozis olan, hem de olmayan grupta ortalama 12. günde gerçekleşti. Nötrofil engraftmanı için değer üç ardışık günde periferik kanda nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması temel alındı [58]. Fibrozis olmayan grupta ortalama 11. günde nötrofil engraftmanı gerçekleşirken, fibrozu olan grupta ortalama 10. günde engraftman görüldü. Fibrozu olan ve olmayan grupta engraftman günleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Nakil sonrası 100. gün yanıtları değerlendirildiğinde nakil öncesi yanıtın daha da derinleştiği veya korunduğu görüldü. Nakil sonrası yanıtların da fibrozis varlığı ile ilişkisi bulunmadı ($p=0.294$).

Nakil ile ilişkili veriler Tablo 7’de özetlenmiştir:

Tablo7. Nakil ile ilişkili veriler

	KEMİK İLİĞİ FİBROZU		TOTAL	<i>p</i>
	VAR	YOK		
MOBİLİZASYON				0.435
G-CSF	47 (%71.2)	37 (%70)	84 (%70.5)	
Pleriksafor+G-CSF	15 (%22.7)	9 (%16.9)	24 (%10.1)	
Kemomobilizasyon	4 (%6.1)	7 (%13.1)	11 (%9.4)	
Hücre sayısı (Ortalama±SD)	5.33±3.88	4.36±2.24	4.89±3.27	0.054
Engraftman gün, ortalanca				
Trombosit	12	12	12	
Nötrofil	10	11	11	
100. gün yanıt düzeyi				0.294
CR	13 (%19.7)	13 (%24.5)	26 (%21.8)	
VGPR	35 (%53)	33 (%62.3)	68 (%57.2)	
PR	11 (%16.7)	5 (%9.4)	16 (%13.4)	
Erken nüks	7 (%10.6)	2 (%3.8)	9 (% 7.6)	
2. OKHN sonrası yanıt				
VGPR	3 (%60)	2 (%100)	5 (%71.4)	
PR	1 (%20)	0	1 (%14.3)	
Erken nüks	1 (%20)	0	1 (%14.3)	
İdame tedavi				
İdamesiz	37 (%61.7)	17 (%34.7)	54 (%49.5)	
Lenalidomid deksametazon	22 (%36.7)	31 (%63.3)	53 (%48.6)	
Talidomid deksametazon	1 (%1.7)	1(%2)	2 (%1.8)	

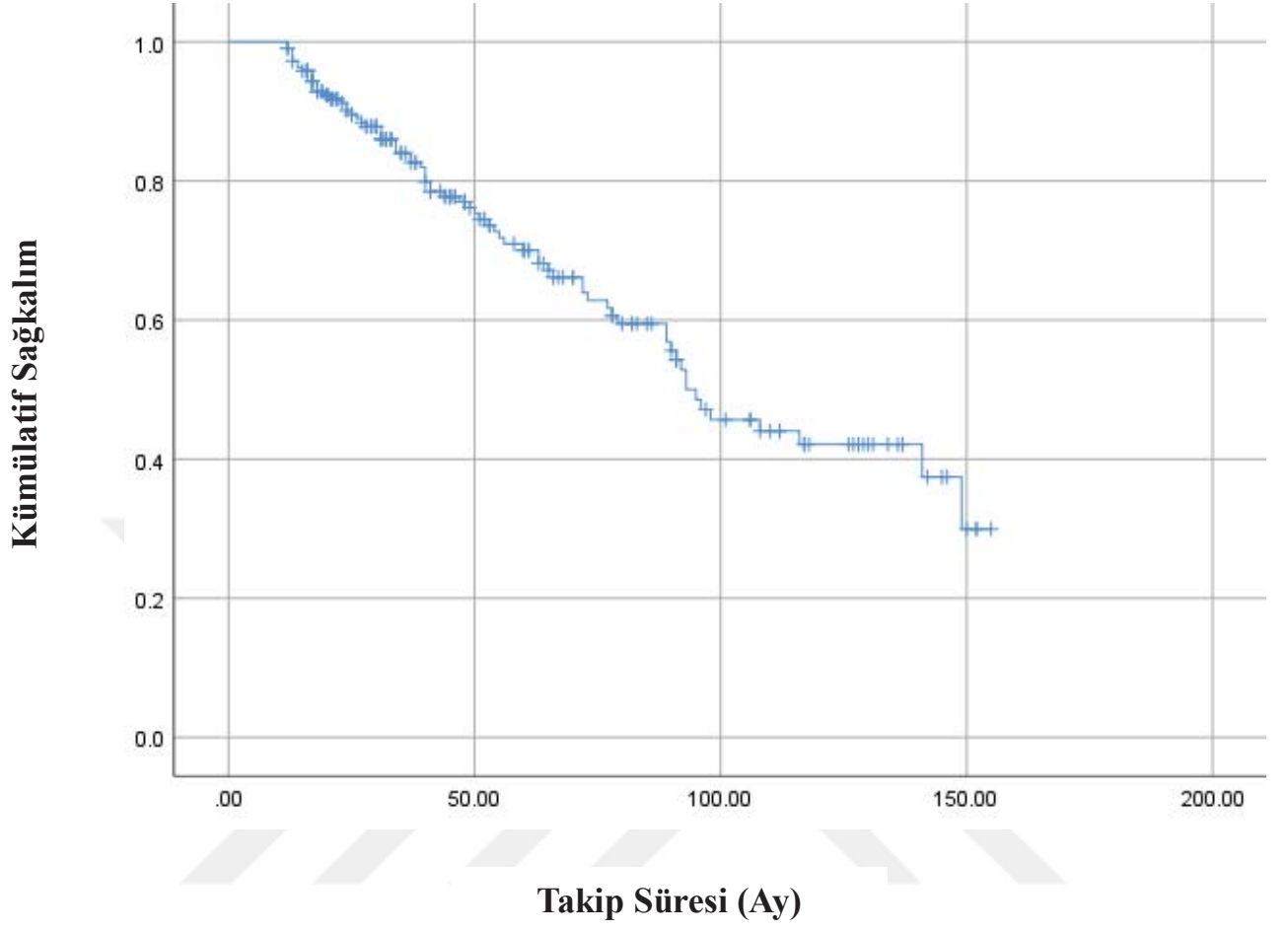
4.9 Genel Sağkalım (OS) ve Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Analizleri

Değişkenlerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde etkilerini incelediğimizde cinsiyet, M protein ve hafif zincir tipi, fibroz, immunparalizi, ekstramedüller tutulumun bir etkisinin olmadığı ($p > 0.05$) görüldü.

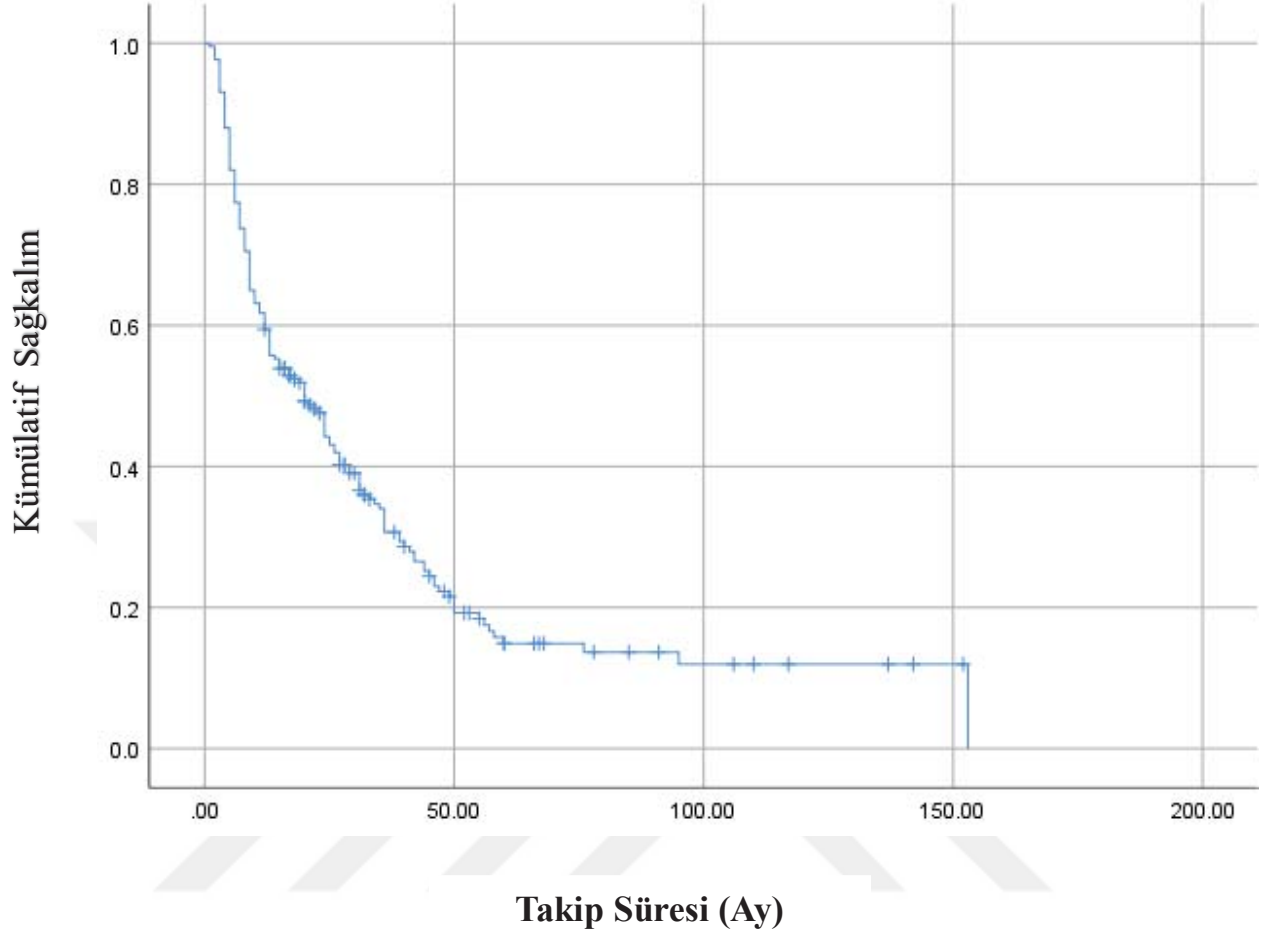
Tek değişkenli analizle değerlendirdiğimizde eGFR, transfüzyon gerekliliği, plazma hücre kemik iliği diffüz tutulum paterni ve FISH ile 1q21.3 kazanımının OS ve/veya PFS üzerinde etkili olduğu görüldü ($p < 0.05$). Çok değişkenli analizi kullandığımızdaysa OS açısından transfüzyon ihtiyacının ve diffüz infiltrasyon paterninin ($p=0.011$ ve $p=0.023$, sırasıyla), PFS açısından ise sadece tranfüzyon gerekliliğinin anlamlı olduğu bulundu ($p=0.007$). Bu değişkenlerin OS ve PFS üzerine etkisi fibrozu olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık göstermedi.

Kemik iliği tutulum paterni açısından değerlendirdiğimizde daha önce de belirttiğimiz gibi diffüz tutulum paterni ve fibrozis arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, diffüz tutulum paterni olan hastaların belirgin olarak daha kısa OS ve PFS'ye sahip olduğu görüldü. Ortanca genel sağkalım diffüz tutulum paterni olan grupta 65 ay, interstisiyel tutulumda 93 ay, nodüler tutulumda 90 ay hesaplandı. PFS için baktığımızdaysa sırasıyla 9, 20 ve 21 ay olarak görüldü ($p=0.007$ ve $p=0.017$).

Tüm grupta ortanca OS 93 ay olarak saptandı. Tüm grupta ortanca PFS ise 20 ay olarak saptandı.

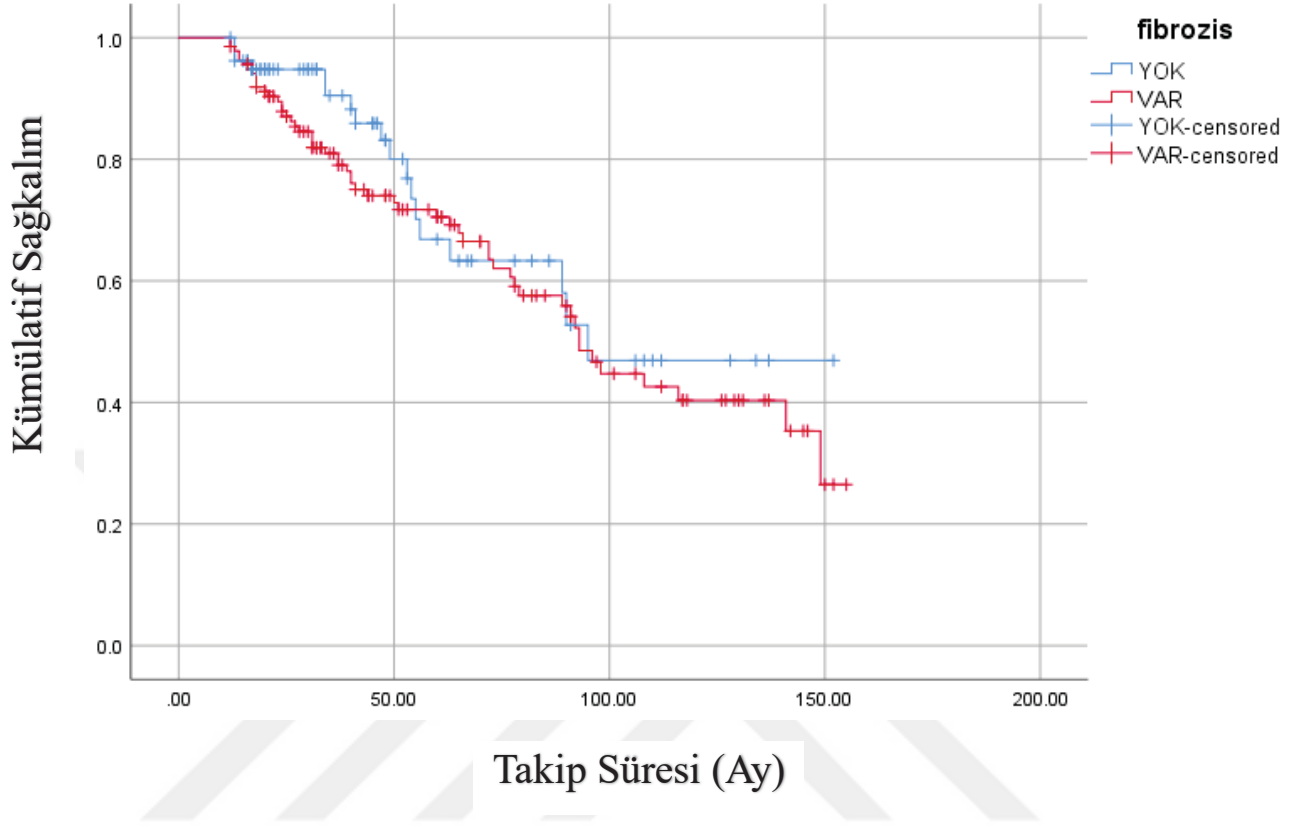


Şekil 1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Hastaların Genel Sağkalım Analizi



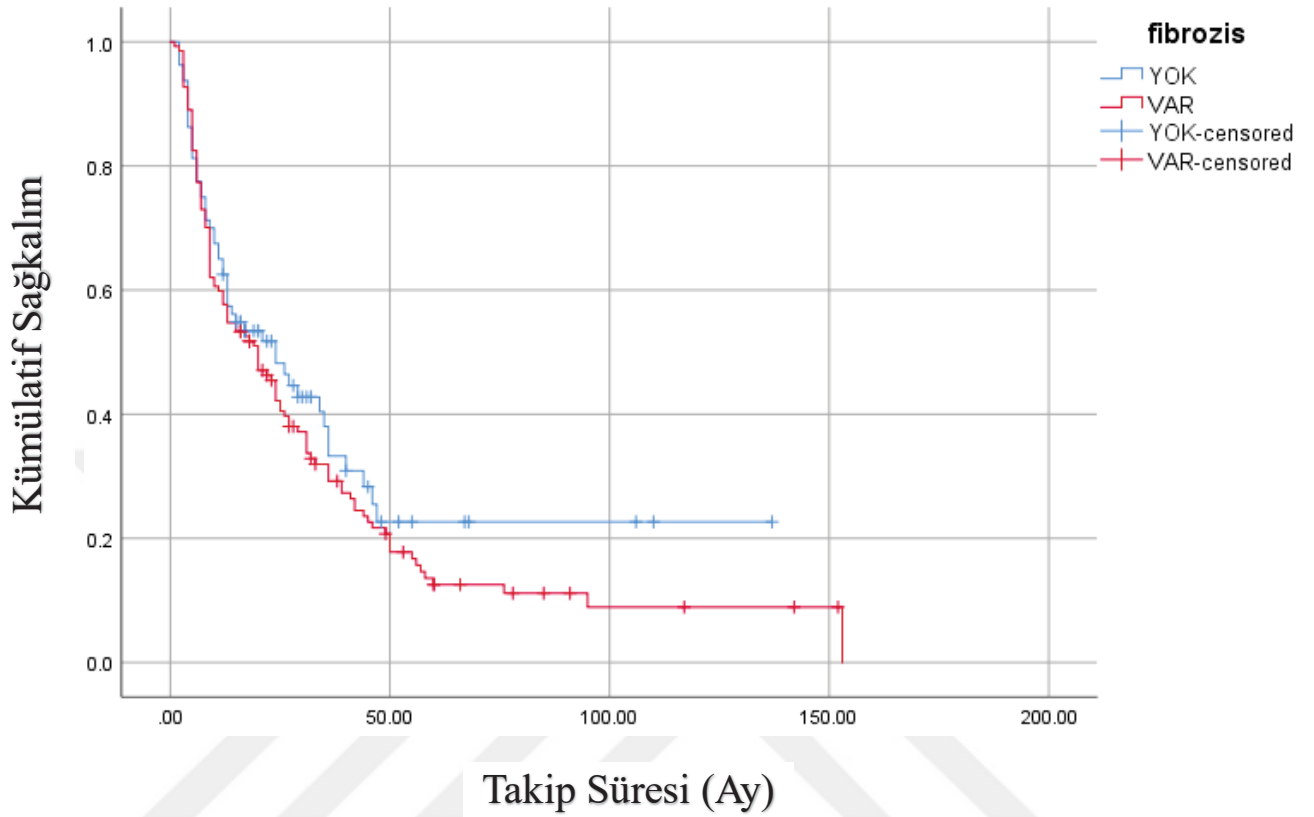
Şekil 2. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Hastaların Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Tüm popülasyonu tanı anındaki kemik iliği fibrozu varlığına göre ayırdığımızda ortalanca OS değeri fibrozis olmayan grupta 95 ay, fibrozis olan gruptaysa 93 ay (CI %95 83.8-102.1) olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.346$).



Şekil 3. Fibrozis Varlığına Göre Genel Sağkalım Analizi

Fibrozise göre alt gruplara ayırarak progresyonsuz sağkalım açısından baktığımızda PFS fibrozisi olmayan grupta ortalama 24 ay (CI %95 11.09-26.90) , fibrozisi olan gruptaysa 20 ay (CI %95 13.48-26.51) olarak hesaplandı. Anlamlı fark saptanmadı ($p=0.286$).

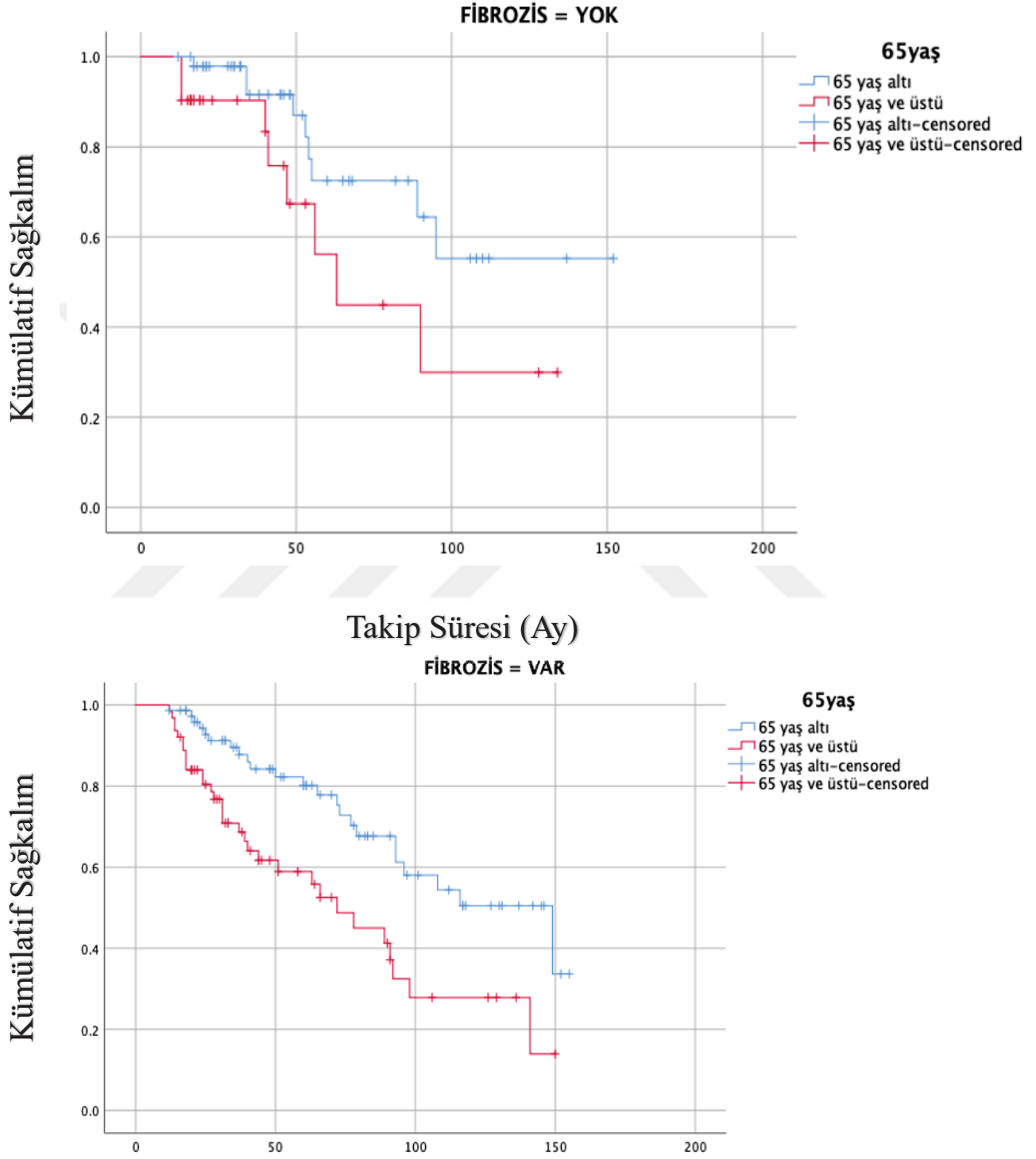


Şekil 4. Fibrozis Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Analizi

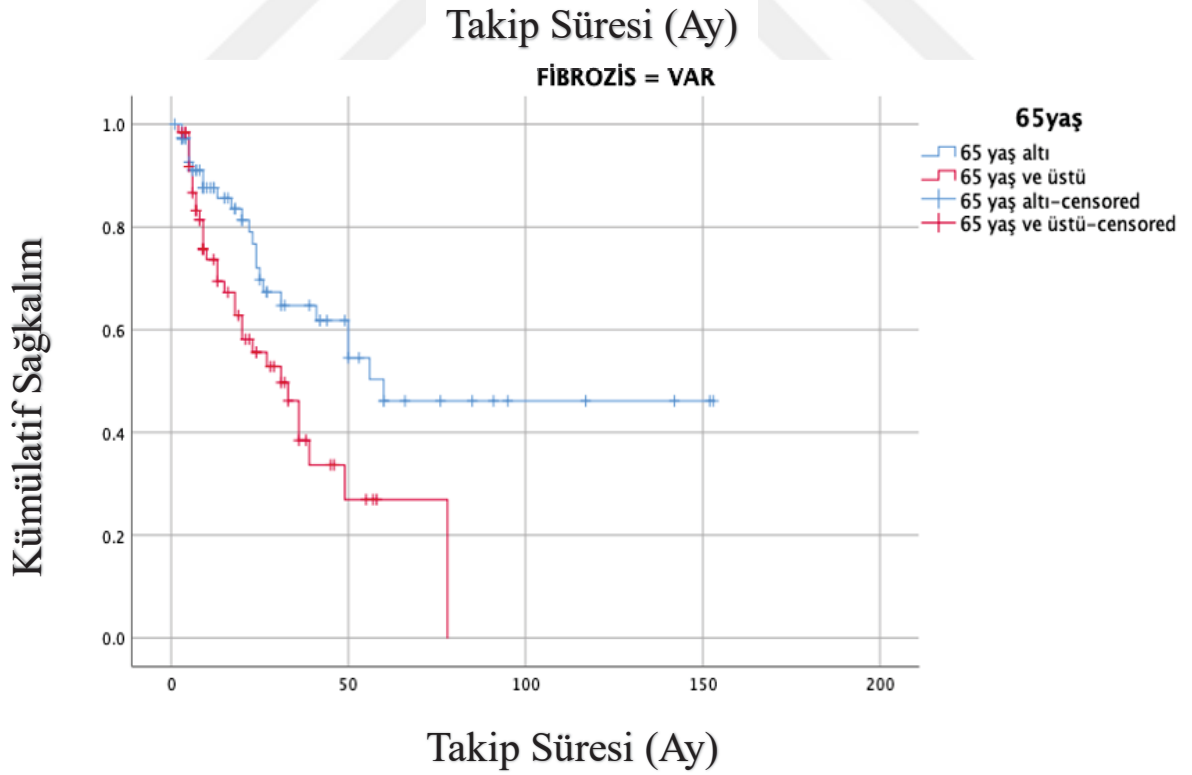
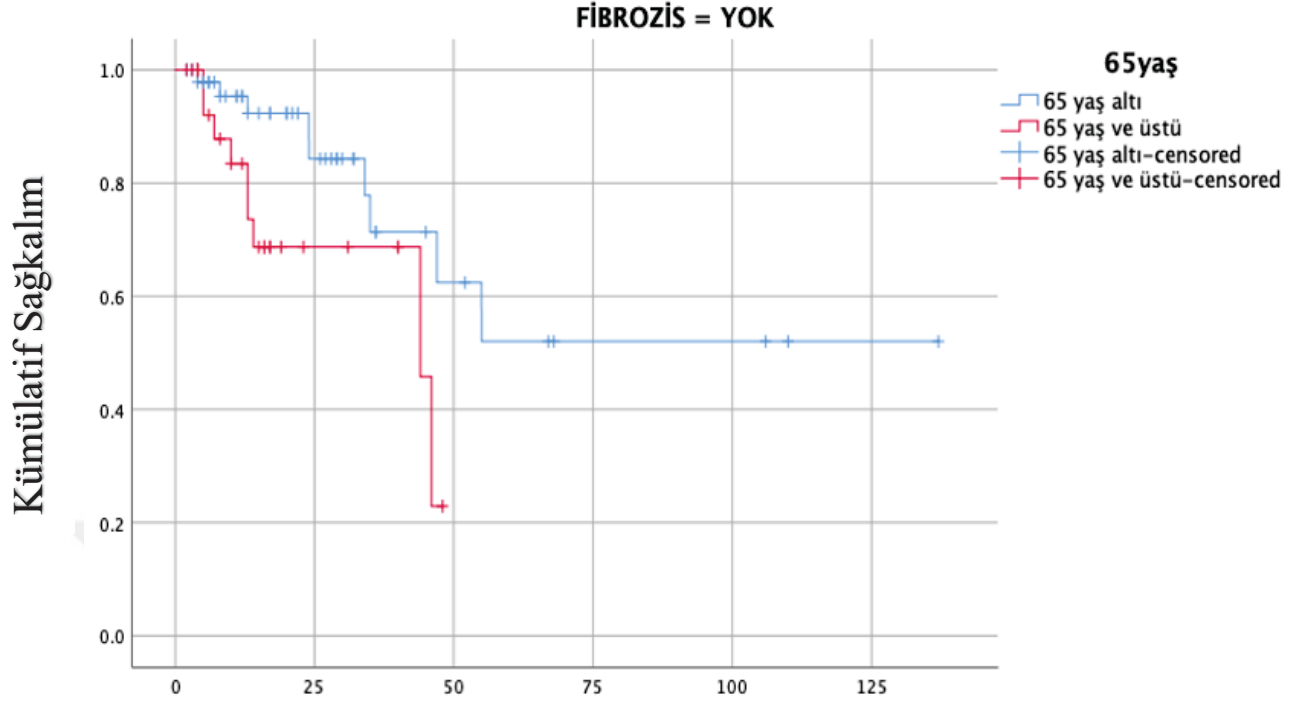
Fibrozisi olan ve olmayan grubu kendi içinde 65 yaş sınırı oluşturarak iki alt gruba ayırıp hem genel sağkalım, hem de progresyonsuz sağkalım için analiz ettiğimizde genel sağkalım adına fibrozisi olan grupta anlamlı bir fark varken (65 yaş altı için ortalama OS 149 ay, 65 yaş üstü için 72 ay, $p=0.001$), fibrozisi olmayan grupta sonuçlar (65 yaş altı grupta yeteri kadar olay gerçekleşmediğinden ortalama OS hesaplanamadı, 65 yaş üstü içinse 63 ay) anlamsız olarak kabul edildi ($p=0.057$). Sonuçta toplam sağkalım fibrozu olan 65 yaş üstü grupta 65 yaş altı gruba göre daha kısa bulundu (Şekil 5).

Progresyonsuz sağkalım için baktığımızda hem fibrozisi olan grupta (sırasıyla ortalama PFS 60 ve 31 ay $p=0.007$), hem de fibrozis olmayan grupta (65 yaş altı grupta

yeterince olay oluşmadığından ortalama PFS hesaplanamadı, 65 yaş üstü grup için 44 ay, $p=0.035$) istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (Şekil 6).



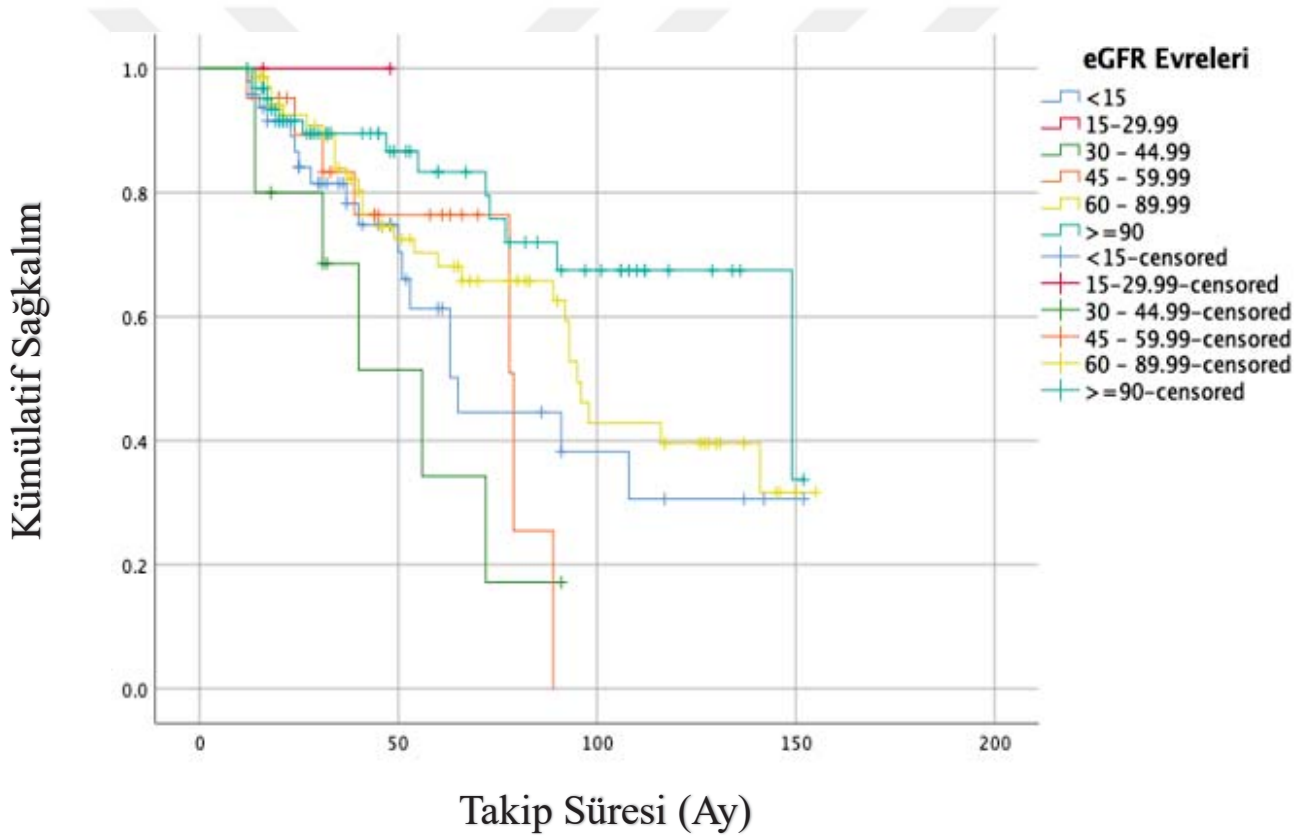
Şekil 5. Yaşa Göre Ayrılmış Fibrozis Altgruplarının Genel Sağkalım Analizleri



Şekil 6. Yaşa Göre Ayrılmış Fibrozis Altgruplarının Progresyonsuz Sağkalım Analizi

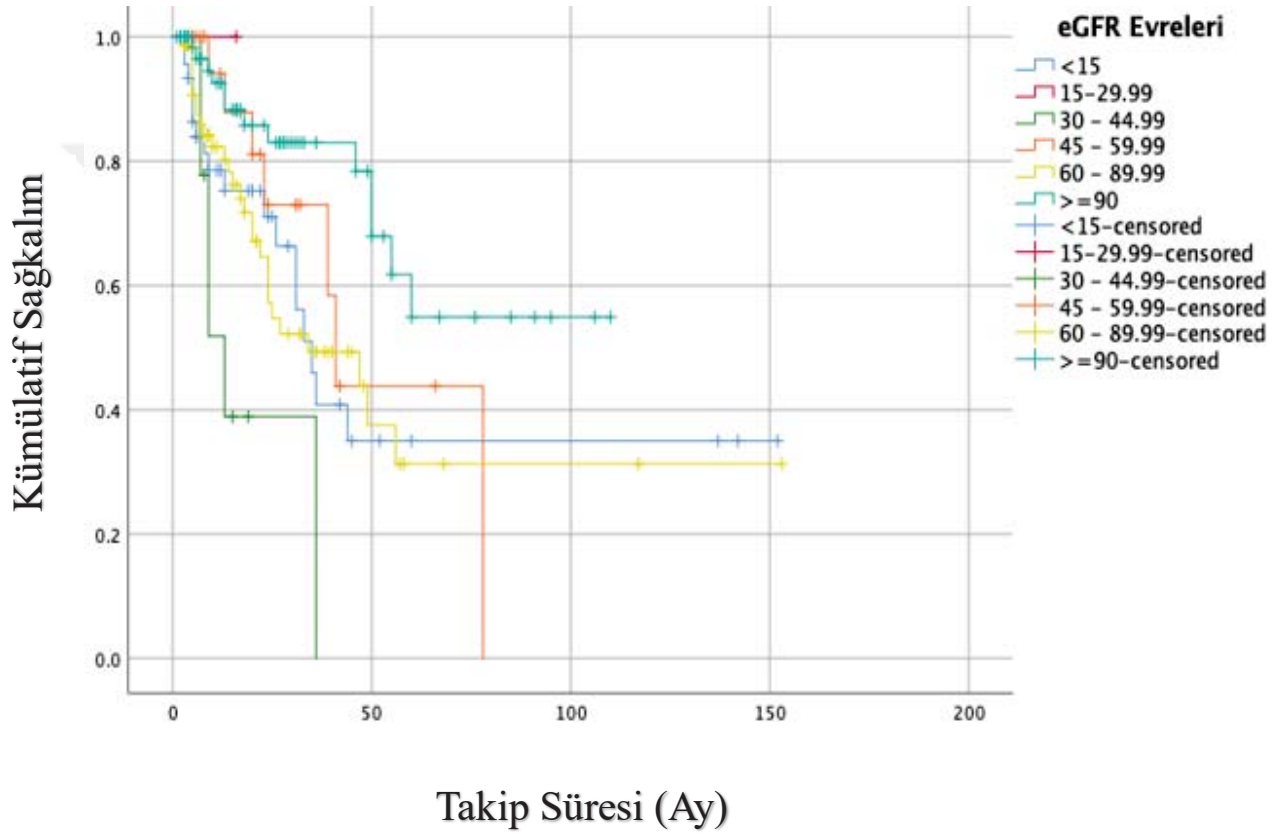
Tanı anında bakılan kreatinin değeri baz alınarak 2021 CKD-EPI denkleminde göre hesaplanan tahmin edilen Glomerül Filtrasyon Hızı (eGFR) göz önünde bulundurularak bakıldığında istatistiksel açıdan eGFR değeri yükseldikçe genel popülasyonda beklenen OS’de de artış olduğu görüldü ($p=0.016$).

Ayrıca eGFR değerleri baz alınarak hastaları gruplara ayırdığımızda 30-44.9 ml/dk/m² ile >90 ml/dk/m² grubu arasında OS değerlerinde (56 ± 13.6 ve 149 ± 42.3) istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark olduğu görüldü (Bonferroni düzeltmesi ile $p=0.002$)



Şekil 7. eGFR Değerlerine Göre Genel Sağkalım Analizi

PFS açısından baktığımızda eGFR'nin >90 ml/dk/m2 olduğu grupta sadece 44.9-59.9 ml/dk/m2 grubuyla istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmezken diğer eGFR gruplarına göre PFS değerinde anlamlı fark saptandı ($p=0.008$, $p=0.000$, $p=0.003$ (yeterli sayıda hasta olmadığından 15-29.9 ml/dk/m2 grubu dışarıda bırakılmıştır)).

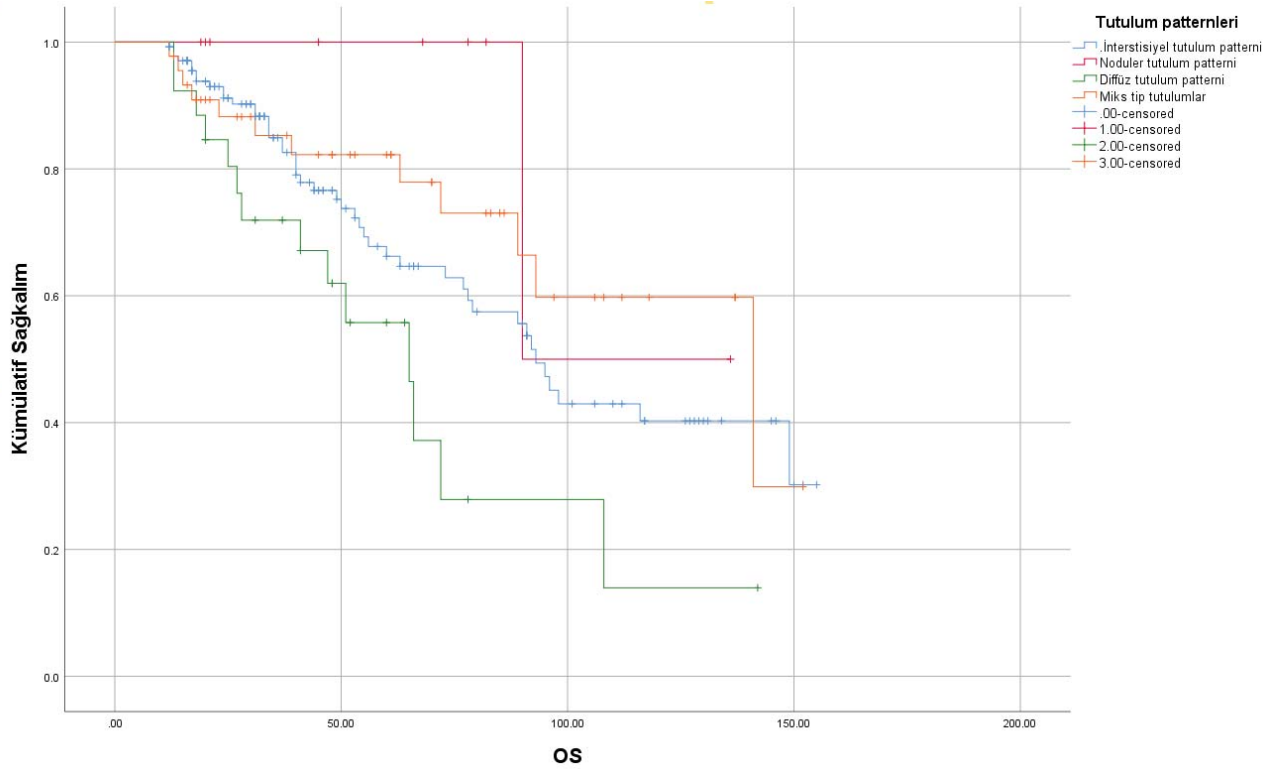


Şekil 8. eGFR Değerlerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Fibrozis olan ve olmayan gruplarda eGFR değerine baktığımızda OS ve PFS için anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.291$, $p=0.087$).

Kemik iliğinde plazma hücrelerinin morfolojik tutulum paternleri incelendiğinde %12 (n=26) hastada diffüz patern görüldü. Bu tutulum paterni OS ve PFS açısından

değerlendirildiğinde tek değişkenli analizlerde belirgin olarak daha kısa progresyonsuz sağkalım (9 aya karşın 20, 21 ve 33 ay) ($p=0.079$) ve genel sağkalım (65 aya karşın 90 , 93 ve 141 ay) ($p=0.021$) ile ilişkili bulundu. Diffüz infiltrasyon paterninin çok değişkenli analize dahil edildiği durumda bu infiltrasyonun OS açısından bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü ($p=0.005$).



Şekil 9. Plazma Hücre Tutulum Paternlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Fibrozu olan grubu diffüz tutulum paterni gösteren ve diğer tutulum paterni olan hastalar diye gruplara ayırıp değerlendirdiğimizde fibrozu olan hastalar içinde de diffüz tutulum paterninin daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. Diffüz tutulum paterni olan hastalarda OS 65 ay (95% CI: 45-84), diğer paternlere sahip hastalarda OS 96 ay (95% CI: 61-130) ($p=0.033$) hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım süresi de diffüz infiltrasyon paterninde belirgin kısa olsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (9 aya karşın 20 ay, $p=0.249$).

ISS evrelerinin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde tüm popülasyonda ISS I olan hastaların OS ve PFS değerlerinin daha iyi olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.031$ ve $p=0.029$).

Fibrozu değerlendirdiğimizde tek faktörlü analizde genel sağkalım için $p=0.046$, PFS için ise $p=0.05$ bulunarak anlamlı sonuç elde edilse de bu iki grup ISS de dahil edilerek karşılaştırıldığında OS ve PFS üzerinde fibrozun istatistiksel olarak anlamlı bir fark etki göstermediği saptandı.

R-ISS evrelerinin genel grupta sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde tüm popülasyonda R-ISS I olan hastaların OS ve PFS değerlerinin daha iyi olduğu görüldü OS için $p=0.550$, PFS için $p=0.054$.

Fibrosis faktörü R-ISS evreleri dahil edilerek değerlendirildiğinde OS için $p=0.527$, PFS için $p=0.088$ olarak bulundu.

FISH ile saptanan 1q21.3 kazanımının genel popülasyonda OS ve PFS için, PFS üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü ($p=0.048$ $p=0.049$).

13q delesyonunun OS ve PFS üzerinde etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.8$ ve $p=0.051$).

Hastalar transfüzyon ihtiyacı açısından değerlendirdiğinde ES alan grubun, trombosit transfüzyon ihtiyacı gelişen gruba göre OS ve PFS'sinin daha kötü olduğu gösterilmiştir (OS için $p=0.003$, PFS için $p=0.001$).

ES transfüzyonu ihtiyacı olan fibrotik ve fibrotik olmayan hastalar değerlendirildiğinde ES transfüzyon ihtiyacının sadece fibrozu olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı OS ve PFS farkı yarattığı görüldü (OS için fibrosis olmayan grupta $p=0.396$, fibrozu olan grupta $p=0.008$, PFS için ise sırasıyla $p=0.062$ ve $p=0.034$). Hastalık seyri boyunca sadece trombosit transfüzyonu ihtiyacı olanlarda belirgin OS veya PFS değişikliği gözlenmedi $p > 0.05$.

5.TARTIŞMA

MM genel olarak yaşlı bireylerin hastalığıdır. Kırk yaş altında çok nadirdir. Ortanca tanı yaşı 65 ila 74 arasında değişmektedir. Kyle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortanca tanı yaşı 66 olarak bulunmuştur [29]. Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama ve ortanca tanı yaşları sırasıyla 62.3 ve 63 olarak bulunmuş olup literatüre yakın verilerdir.

Bladé ve ark.'nın yaptığı çalışma 40 yaş altında tanı alan hastaları tüm hastaların yaklaşık %2'sini, 30 yaş altında tanı alanların ise %0.3'ünü oluşturduğunu ortaya koymuştur [59]. Bizim çalışmamızda 40 yaş altında tanı alan hasta oranı %1.8 olarak bulunmuş, 30 yaş altında tanı alan hasta ise bizim çalışmamızda yer almamıştır.

Kyle ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların tanı anında yaklaşık olarak %73'de anemi, %48'de kreatinin yüksekliği ve %28'de hiperkalsemi saptanmıştır [29]. Bizim çalışmamızda da literatürle aynı ve yakın olarak anemi %75, kreatinin yüksekliği %37 (buraya akut böbrek hasarları ve eGFR 60 ml/dk/1.73 m² altında olanlar dahil edildi) , hiperkalsemi ise %25 oranında saptandı.

MM'de tanı anında kemik iliği fibrozu varlığının yapılan çalışmalarda %8-57 arasında değiştiği görülmüştür [60], [61]. Bizim çalışmamızda tanı anında kemik iliği fibrozu olan hasta oranı %63 olarak literatürdeki verilere yakın sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda kemik iliği fibrozu olanlarda ortanca OS 93 ay (%95 CI 83-102), fibroz olmayan gruptaysa 95 ay (%95 güven aralığı bu grupta takip süresinde yeteri kadar ölüm hadisesi yaşanmadığından hesaplanamadı) olarak bulundu. Ortanca PFS fibrozis varlığına göre belirgin farklılık gösterse de (sırasıyla fibrozis olan ve olmayan grupta 20 ay (%95 CI 13.4-26.5) ve 24 ay (%95 CI 11-36.9) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.286$). Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalarda yeni tanı multipl myelomlarda kemik iliği fibrozunun saptanmasının OS ve PFS'ye istatistiksel olarak anlamlı etki etmediğini gösteren çalışmalarla birlikte, anlamlı olarak OS ve PFS'de kısalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [62], [63]. Fibrozun sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmayı incelediğimizde aslında gruplar ISS evresine göre yeniden düzenlendiğinde fibroz varlığının sağkalım üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Fibrozu var olan hastalar genelde ileri evre ISS'ye sahip oldukları için sağkalım üzerine etkili olarak değerlendirilmiştir. Aynı ISS evresine sahip fibrozu olmayan yeni tanı multipl myelom hastalarıyla karşılaştırıldığında OS ve PFS değerleri istatistiksel anlamda farklılık göstermemektedir [62]. Bizim çalışmamızda fibrozis sağkalım üzerine etkili bir faktör olarak gösterilmese de, fibrozisi olmayan hastalar istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla ISS evre 1 olma eğilimine sahip bulunmuştur ($p=0.047$).

Tanı anında ekstramedüller hastalığın sıklığı değerlendirme yöntemlerinin hassasiyeti ve tanımdaki karmaşa nedeniyle tam olarak bilinmiyor olsa da, bazı büyük çaplı çalışmalarda %5 civarında bir oranın olduğu, hastalık seyri boyunca ise bu oranın yükseldiği gösterilmiştir [63]. Varettoni ve arkadaşlarının 2000-2007 yıllarını kapsayan 1003 MM tanılı hastayla yapılan çalışmada %13, Montefusco ve arkadaşlarının 2332 hasta ile yaptığı çalışmada ise MM tanılı hastalar arasında %11.4 oranında EMH saptanmıştır [30], [66]. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve kolay ulaşılır hale gelmesi tanıda EM hastalık sıklığını artıran nedenlerin başında gelmektedir. Bizim çalışmamızda da tanı anında yaklaşık %12 hastada ekstramedüller hastalık olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda kemikle iştiraki olmayan tutulumlar ekstramedüller hastalık olarak kabul edilmiştir. Koshiishi ve arkadaşlarının Japonya'da 91 yeni tanı MM hastası ile yaptıkları çalışmada kemik iliği fibrozisinin varlığının EM hastalık riskini belirgin oranda artırdığı gösterilmiştir [63]. Bizim çalışmamızdaysa fibrozise göre ayrılan alt gruplar arasında oransal olarak fark görülse de (fibrozis olmayan grubun %18.7'sinde, fibrozis olan grubun ise %13.1'inde) istatistiksel açıdan herhangi bir grup anlamlı olarak farklı çıkmamıştır ($p=0.092$). Çalışmamızda fibroz varlığı artmış EM hastalık ile ilişkili bulunmamıştır.

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı 1027 hastalık çalışmada hemoglobin değerinin tanı anında ortalama olarak 10.9 g/dL (aralık 2.7-17.1 g/dL) olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre tanı anında yaklaşık %73 hastada anemi mevcutken, hastalık seyri boyunca herhangi bir zamanda anemisi olan hasta oranı %93'e kadar yükselmektedir [29]. Bizim çalışmamızda da fibrozise göre ayırmadan önce ortalama ve ortalama tanı anı hemoglobin değerleri sırasıyla 10.54±2.31 g/dL (aralık 2.7-18.6 g/dL) ve 10.6 g/dL olarak bulunmuş ve literatürdeki bulgularla benzer olarak değerlendirilmiştir. Paul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada laboratuvar değerlerle fibrozis varlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır [62].

Bizim çalışmamızdaysa fibrozis varlığında tanı anında ortalama hemoglobin değeri 10.18 ± 2.23 g/dL, fibrozis olmayan grupta ise bu değer ortalama 11.14 ± 2.32 g/dL'dir. Bu farklılık aynı zamanda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$). Cox regresyon analiziyle incelediğimizde hemoglobin değeri azaldıkça OS'de anlamlı bir kısılma olduğu görülmüştür ($p < 0.001$, HR 0.789, %95 CI 0.700-0.899). Hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analizde hemoglobin ile OS arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Hemoglobin değeri ile PFS arasında ilişki ise anlamlı bulunmamıştır ($p=0.064$).

Hastaları kan ürünü transfüzyon ihtiyacı açısından değerlendirdiğimizde anlamlı sonuçlarla karşılaştık. Kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı değerlendirilirken hastaların OKHN döneminde yapılan transfüzyonları dahil edilmemiştir. Liping ve arkadaşlarının 181 yeni tanı multipl myelom hastasında yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde transfüzyon ihtiyacının OS ile ilişkisiz bulunmasına karşın, PFS'de anlamlı bir kısılma yaptığı görülmüştür. Çok değişkenli analizdeyse PFS ile de transfüzyon ihtiyacı arasında ilişki olmadığı da belirtilmiştir [67]. Bizim çalışmamızda fibroz varlığı ile transfüzyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Tüm popülasyonda hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli analizde kan ürünü transfüzyon ihtiyacı gelişen hastaların OS ve PFS değerlerinde kısılma olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Alt gruplara ayırarak incelediğimizde fibrozu olan grupta ES transfüzyon ihtiyacı belirgin OS ve PFS kısılgı ile ilişkili bulunmuştur ($p=0.008$), fibrozis olmayan grupta ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0.396$).

Danimarka'da Sorrig ve arkadaşları tarafından 2005-2013 yılları arasında yürütülen ve 2558 yeni tanı MM hastasının dahil olduğu çalışmanın verilerine göre tanı anında yaklaşık %90 hastada immünparalizi olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre immünparalizi eşlik etmesi OS ve PFS açısından bağımsız bir risk faktörü oluşturmamaktadır, fakat kantitatif immünparalizi (etkilenmeyen immunoglobülin değerinin en az normalin en düşük değerinden %25 azalması gerekmektedir) OS ile ilişkili bulunmuştur. İmmünparalizi PFS üzerinde de aynı etkilere sahiptir [68]. Bizim çalışmamızda tanı anında immünparalizi yüzdesi yaklaşık olarak %85 olarak bulunmuştur. Fibroz olan grup ile, diğer grup arasında immünparalizi açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tüm popülasyona baktığımızda PFS üzerinde immünparalizin anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. OS açısından değerlendirdiğimizde

yine anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. OS ile immunparalizi varlığının ilişkisinin saptanmamasında çalışmaya dahil olan ve immunparalizin eşlik etmediği hastalarda gelişen olay oranının az olması Kaplan-Meier testinin anlamsız sonuçlanması etkili olmuştur.

Translokasyon t(4;14), t(14;16) ve t(14;20) varlığı kötü prognozla ilişkilidir ve bu translokasyonların varlığında yüksek riskli hastalık terimi kullanılmaktadır [68]. Bunlara ek olarak del17p ve 1q kazanımı olan hastaların da standart tedavi seçenekleri ile azalmış sağkalımının olduğu gösterilmiştir [50], [51]. Bizim çalışmamızda da FISH bakılabilen 159 hastadan 18'inde yüksek riskli sitogenetik değişiklikler pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda del17p, t(4;14) ve t(14;16) R-ISS evrelemesine de dahil olan yüksek riskli sitogenetik değişiklik olarak kabul edilmiştir. FISH ile yüksek risk ihtiva eden hastaları değerlendirdiğimizde fibrozisin varlığının yüksek riskli sitogenetik değişikliklerle ilişkili olmadığı görülmüştür. Literatüre baktığımızda çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlarla karşılaşmaktayız [63]. Son zamanlarda tedavi hedefi olarak kullanımı konusunda çalışmalar yürütülen 1q21.3 kazanımı varlığı çalışmamızda literatüre oranla çok daha az karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda 159 hastanın sadece 26'sında pozitiflik saptanmıştır. Bu oran hastaların %16'sına denk gelmektedir. Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı hastalarda yaklaşık %40 oranında, nüks ve dirençli hastalarda %70 oranında pozitiflik saptandığı bildirilmiştir [69]. 1q21.3 kazanımı yapılan çalışmalarda kötü prognoz, hastalık progresyonu ve tedavi direnci ile ilişkili bulunmuştur [70]. Çalışmamızda da 1q kazanımı olan hastalar diğer grupla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak OS ve PFS süresinde kısalma görülmüştür. Ortanca PFS kazanımı olan grupta 9 ay iken (%95 CI 2.75-15.24 ay), negatif olan grupta 22 ay (%95 CI 11.8-32.1 ay) olarak görülmüştür. OSde 1q21.3 kazanımı olan grupta ortalama 61 ay (%95 CI 46.9-75.9 ay), negatif grupta 111 ay (%95 CI 98.6-111.7 ay) olarak hesaplanmıştır. Tedaviye yanıt açısından baktığımızda çalışmamızda 1q21.3 kazanımı ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamıza dahil olan 217 hastanın %70'i (n=151) Pİ temelli, %18'i (n=40) diğer rejimleri, %11'i (n=24) Pİ+İmid temelli rejimleri ve sadece %1'i (n=2) İmid temelli rejimleri ilk sıra veya indüksiyon tedavisi sırasında almıştır. Bu oranlar Koshiishi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir [63]. 'Novel' ilaçlara kadar

ilk sıra tedavi tercihi VAD rejimi idi. Çalışmamıza dahil olan 28 hasta bu rejimi ilk sıra veya indüksiyon tedavisi olarak almıştır. Merkezimizdeki verilere ve literatüre baktığımızda güncel pratikte fibrozisi olan veya olmayan grup arasında tercih edilen indüksiyon/ilk sıra tedavi rejimi açısından fark bulunmamıştır. Tedavi yanıtlarını incelediğimizde VGPR ve daha iyi yanıt oranı fibrozis olmayan grup ve olan grup için sırasıyla % 43.8 ve % 39.4 olarak bulunmuştur ($p=0.176$). Bu hastalarda kemoterapi sonrası yeniden değerlendirme için yapılan kemik iliği biyopsilerine baktığımızda (buraya ya nakil öncesi yapılan ya da 100. gün yanıtı değerlendirme için yapılan biyopsiler dahil edilmiştir) fibrozis derecesinde gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Toplamda 114 hastadan tedavi sonrası yeniden değerlendirme için kemik iliği biyopsisi alınmıştır. Bu hastalardan 61'i tanı anında fibrozis saptanan hastalar, 53'ü ise tanı anında fibrozis olmayan hastalar idi. Paradoksal olarak tanı anında kemik iliği fibrozisi görülmeyen 53 hastanın altısında 1.derece fibrozis kemoterapi sonrası saptanmıştır. Fibrozisi olan hastaların ise 44'ünde fibrozis tamamen kaybolmuştur ($p=0.008$).

Plazma hücrelerinin kemik iliğinde morfolojik tutulum paternlerinin etkileri açısından literatüre baktığımızda diğer tutulum paternlerine göre diffüz tutulum paterninin daha kısa genel sağkalımla ilişkili olduğunu bazı çalışmalarda görüyoruz [71]. Bizim çalışmamızda da diffüz tutulum paterni olan 26 hastanın hem genel sağkalım, hem de progresyonsuz sağkalım sürelerinin belirgin kısa olduğu görüldü. Diffüz infiltrasyon paterni ağırlıklı olarak fibrozu olan hastalarda görüldüğü için (%85, $n=22$) fibrolu hastalar da infiltrasyon paternlerine göre değerlendirildi. Diffüz tutulum paterni olan fibrozlu hastaların diğer plazma hücre tutulum paternleri gösteren hastalara göre de daha kısa OS ve PFS sürelerine sahip olduğu hesaplanmıştır. Bu açıdan baktığımızda diffüz tutulum paterninin fibrozdan bağımsız olarak sağkalımı öngörebildiği söylenebilir.

Otolog kök hücre nakline uygunluk her yeni tanı multipl myelom için tedaviye başlarken değerlendirilmesi gereken önemli bir ölçüttür ve tedavi şeması bu karara göre şekillenmektedir. Çalışmamıza dahil olan hastalardan 119'unda OKHN gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan sadece birinde tandem OKHN gerçekleştirilmiş, yedi hastadaysa progresyon veya nüks sonrası ikinci kez OKHN yapılmıştır. Çalışmamızda fibrozisi olan grubun 65 hastasına OKHN yapılabildiği, fibrozis olmayan grupta bu sayı 54 idi. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). Bu durum

çalışmamıza dahil olan fibrozisli hastaların nakil için uygun bulunmaması, ya da indüksiyon tedavilerine olan yanıtlarının yeterli olmaması ile açıklanabilir.

Toplanan CD34 pozitif kök hücre sayısı, mobilizasyon ve nakil sonrası nötrofil ve trombosit engraftman günleri açısından baktığımızda da fibrotik olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.179$, $p=0.471$, $p=0.440$ ve $p=0.118$). 100. gün yanıtları değerlendirdiğimizde fibrozis olmayan grupta iki, fibrozis olan grupta yedi erken nüks saptansa da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.416$). Diğer yanıt oranlarında da iki grup arasında fark görülmemiştir.

Liping ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 yaş ve üzerinde olmak OS açısından anlamlı bir farklılık yaratmakla birlikte, bu durumun PFS üzerinde etkili olduğu gösterilmemiştir [66]. Bizim çalışmamızda da fibroza göre ayrılmış grupları 65 yaş üzeri ve altı olarak değerlendirdiğimizde fibrozis olan grupta 65 yaş üzerinde OS açısından anlamlı olarak bir kısalık saptanmıştır (65 yaş altı için ortalama OS 149 ay, 65 yaş üstü içinse 72 ay, $p=0.001$). Bizim çalışmamızda Liping ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak her iki grupta da 65 yaş ve üzerinde olmak PFS açısından anlamlı bir kısalmayla sonuçlanmıştır (fibrozis olan grupta $p=0.007$, fibrozis olmayan grupta ise $p=0.035$).

Kreatinin değeri literatüre baktığımızda OS ile ilişkili bulunmuştur [67]. Çalışmamızda tek değişkenli sağkalım analizinde kreatinin değeri ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Buna mukabil tanı anında bakılan kreatinin değeri temel alınarak 2021 CKD-EPI denkleminde göre hesaplanan tahmin edilen Glomerül Filtrasyon Hızı (eGFR) göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel açıdan eGFR değeri yükseldiğinde OS'de de artış görülmüştür ($p=0.016$). Hem OS, hem de PFS eGFR değerinin 90 ml/dk/1.73m² üzerinde olması ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda aynı zamanda ISS ve R-ISS evrelerinin de OS ve PFS üzerinde etkileri değerlendirilmiştir. ISS evrelerinin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde tüm popülasyonda ISS I olan hastaların OS ve PFS değerlerinin daha iyi olduğu hesaplanmıştır (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.029$). Fibrozis faktörü ile değerlendirdiğimizdeyse tekfaktörlü analizde genel sağkalım için $p=0.046$, PFS için ise $p=0.05$ ile anlamlı sonuç elde edilse de

ikili karşılaştırılma yapıldığında (fibrozis varlığı ve ISS evreleri) bütün durumlarda $p > 0.05$ olarak sonuçlandı.

Aslında prognostik bir evreleme sistemi olan R-ISS evrelerinin çalışmamızda OS ve PFS ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisinin bulunmayışı yeteri kadar hastada R-ISS evresini belirleyememiz ve dolayısıyla evrelere göre grupları ayırdığımızda Kaplan-Meier eğrisinde yeteri kadar olayın olmaması ile ilişkilendirilebilir.



6. SONUÇ

Son yıllarda kemik iliği mikroçevresinin hem tedaviye yanıt, hem de myelom hücresinin klonal gelişiminin yanı sıra ilaç direnci açısından da ciddi rol oynadığı gösterilmiştir. Bu açıdan bakıldığında kemik iliği fibrozunun bu etkilerinin var olup olmaması durumunun net bir şekilde ortaya konması gerekmektedir. Hala literatürde MM’de fibrozis varlığının etkileri konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Biz çalışmamızda fibrozis varlığının sağkalım üzerinde bağımsız bir etken olup olmadığını saptamayı hedeflemiştik. Fibrozis varlığı sağkalım ile bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmasa da plazma hücre tutulum paterni ve daha derin anemi fibrozis varlığı ile yakından ilişkili bulunmuştur. Ayrıca fibrozdan bağımsız olarak tüm hasta grubunda sağkalımla ilişkisi gösterilen eGFR değeri, 1q21.3 kazanımı, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı, hemoglobin değeri ve ileri yaş ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu veriler myelom prognozunun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Prognostik evreleme sistemlerine bu parametrelerin dahil edilmesi için bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKÇA

- [1] D. Kazandjian, "Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy," *Semin Oncol*, vol. 43, no. 6, pp. 676–681, Dec. 2016, doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
- [2] B. M. Weiss, J. Abadie, P. Verma, R. S. Howard, and W. M. Kuehl, "A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients," *Blood*, vol. 113, no. 22, pp. 5418–5422, May 2009, doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
- [3] R. A. Kyle, T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, D. R. Larson, M. F. Plevak, and L. J. Melton, "Long-term Follow-up of 241 Patients With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: The Original Mayo Clinic Series 25 Years Later," *Mayo Clin Proc*, vol. 79, no. 7, pp. 859–866, Jul. 2004, doi: 10.4065/79.7.859.
- [4] B. Barlogie *et al.*, "Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3," *Br J Haematol*, vol. 138, no. 2, pp. 176–185, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06639.x.
- [5] A. Palumbo *et al.*, "Bortezomib As Induction Before Autologous Transplantation, Followed by Lenalidomide As Consolidation-Maintenance in Untreated Multiple Myeloma Patients," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 5, pp. 800–807, Feb. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.22.7561.
- [6] S. V. Rajkumar *et al.*, "Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial," *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 1, pp. 29–37, Jan. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
- [7] S. K. Kumar *et al.*, "Bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide combination for newly diagnosed multiple myeloma: phase 1 results from the multicenter EVOLUTION study," *Leukemia*, vol. 24, no. 7, pp. 1350–1356, Jul. 2010, doi: 10.1038/leu.2010.116.
- [8] P. Moreau *et al.*, "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 28, pp. iv52–iv61, Jul. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx096.
- [9] L. Di Marzo *et al.*, "Microenvironment drug resistance in multiple myeloma: emerging new players," *Oncotarget*, vol. 7, no. 37, pp. 60698–60711, Sep. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10849.
- [10] S. Berardi *et al.*, "Multiple Myeloma Macrophages: Pivotal Players in the Tumor Microenvironment," *J Oncol*, vol. 2013, pp. 1–6, 2013, doi: 10.1155/2013/183602.
- [11] Y. Kawano *et al.*, "Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma," *Immunol Rev*, vol. 263, no. 1, pp. 160–172, Jan. 2015, doi: 10.1111/imr.12233.
- [12] A. Romano *et al.*, "Immunological Dysregulation in Multiple Myeloma Microenvironment," *Biomed Res Int*, vol. 2014, pp. 1–10, 2014, doi: 10.1155/2014/198539.

- [13] D. Ribatti, M. Moschetta, and A. Vacca, "Microenvironment and multiple myeloma spread," *Thromb Res*, vol. 133, pp. S102–S106, May 2014, doi: 10.1016/S0049-3848(14)50017-5.
- [14] W. Matsui *et al.*, "Clonogenic Multiple Myeloma Progenitors, Stem Cell Properties, and Drug Resistance," *Cancer Res*, vol. 68, no. 1, pp. 190–197, Jan. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3096.
- [15] P. Corradini, M. Boccadoro, C. Voena, and A. Pileri, "Evidence for a bone marrow B cell transcribing malignant plasma cell VDJ joined to C mu sequence in immunoglobulin (IgG)- and IgA-secreting multiple myelomas.," *J Exp Med*, vol. 178, no. 3, pp. 1091–1096, Sep. 1993, doi: 10.1084/jem.178.3.1091.
- [16] W. Matsui *et al.*, "Characterization of clonogenic multiple myeloma cells," *Blood*, vol. 103, no. 6, pp. 2332–2336, Mar. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-09-3064.
- [17] L. M. Pilarski and G. S. Jensen, "Monoclonal circulating B cells in multiple myeloma. A continuously differentiating, possibly invasive, population as defined by expression of CD45 isoforms and adhesion molecules.," *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 6, no. 2, pp. 297–322, Apr. 1992.
- [18] M. Ichimaru, T. Ishimaru, M. Mikami, and M. Matsunaga, "Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow.," *J Natl Cancer Inst*, vol. 69, no. 2, pp. 323–8, Aug. 1982.
- [19] M. Iwanaga *et al.*, "Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors," *Blood*, vol. 113, no. 8, pp. 1639–1650, Feb. 2009, doi: 10.1182/blood-2008-05-159665.
- [20] D. L. Preston *et al.*, "Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987.," *Radiat Res*, vol. 137, no. 2 Suppl, pp. S68-97, Feb. 1994.
- [21] E. B. Lewis, "Leukemia, Multiple Myeloma, and Aplastic Anemia in American Radiologists," *Science (1979)*, vol. 142, no. 3598, pp. 1492–1494, Dec. 1963, doi: 10.1126/science.142.3598.1492.
- [22] D. A. Riedel and L. M. Pottern, "The epidemiology of multiple myeloma.," *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 6, no. 2, pp. 225–47, Apr. 1992.
- [23] B. Oben *et al.*, "Whole-genome sequencing reveals progressive versus stable myeloma precursor conditions as two distinct entities," *Nat Commun*, vol. 12, no. 1, p. 1861, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-22140-0.
- [24] R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2023," *CA Cancer J Clin*, vol. 73, no. 1, pp. 17–48, Jan. 2023, doi: 10.3322/caac.21763.
- [25] "<https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/key-statistics.html>."
- [26] A. J. Waxman *et al.*, "Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study," *Blood*, vol. 116, no. 25, pp. 5501–5506, Dec. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-07-298760.

- [27] S. Huang *et al.*, "Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan," *Cancer*, vol. 110, no. 4, pp. 896–905, Aug. 2007, doi: 10.1002/cncr.22850.
- [28] "<https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/causes-risks-prevention/what-causes.html>."
- [29] R. A. Kyle *et al.*, "Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma," *Mayo Clin Proc*, vol. 78, no. 1, pp. 21–33, Jan. 2003, doi: 10.4065/78.1.21.
- [30] M. Varettoni, A. Corso, G. Pica, S. Mangiacavalli, C. Pascutto, and M. Lazzarino, "Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients," *Annals of Oncology*, vol. 21, no. 2, pp. 325–330, Feb. 2010, doi: 10.1093/annonc/mdp329.
- [31] J. Bladé, C. Fernández de Larrea, L. Rosiñol, M. T. Cibeira, R. Jiménez, and R. Powles, "Soft-Tissue Plasmacytomas in Multiple Myeloma: Incidence, Mechanisms of Extramedullary Spread, and Treatment Approach," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 28, pp. 3805–3812, Oct. 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
- [32] R. Baz, C. Alemany, R. Green, and M. A. Hussein, "Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias," *Cancer*, vol. 101, no. 4, pp. 790–795, Aug. 2004, doi: 10.1002/cncr.20441.
- [33] M. J. Cline and N. I. Berlin, "Studies of the anemia of multiple myeloma," *Am J Med*, vol. 33, no. 4, pp. 510–525, Oct. 1962, doi: 10.1016/0002-9343(62)90262-0.
- [34] E. A. Angelova *et al.*, "IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases," *Hum Pathol*, vol. 84, pp. 321–334, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.humpath.2018.09.008.
- [35] A. Dispenzieri *et al.*, "Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma," *Blood*, vol. 111, no. 2, pp. 785–789, Jan. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-08-108357.
- [36] J. T. Larsen, S. K. Kumar, A. Dispenzieri, R. A. Kyle, J. A. Katzmman, and S. V. Rajkumar, "Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma," *Leukemia*, vol. 27, no. 4, pp. 941–946, Apr. 2013, doi: 10.1038/leu.2012.296.
- [37] J. R. Mikhael *et al.*, "Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013," *Mayo Clin Proc*, vol. 88, no. 4, pp. 360–376, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [38] S. V. Rajkumar *et al.*, "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma," *Lancet Oncol*, vol. 15, no. 12, pp. e538–e548, Nov. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [39] S. V. Rajkumar, G. Merlini, and J. F. San Miguel, "Haematological cancer: Redefining myeloma," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 9, no. 9, pp. 494–6, Sep. 2012, doi: 10.1038/nrclinonc.2012.128.

- [40] S. V. Rajkumar, D. Larson, and R. A. Kyle, "Diagnosis of smoldering multiple myeloma.," *N Engl J Med*, vol. 365, no. 5, pp. 474–5, Aug. 2011, doi: 10.1056/NEJMc1106428.
- [41] S.-Y. Huang *et al.*, "Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years.," *Cancer*, vol. 110, no. 4, pp. 896–905, Aug. 2007, doi: 10.1002/cncr.22850.
- [42] J. Thiele, H. M. Kvasnicka, F. Facchetti, V. Franco, J. van der Walt, and A. Orazi, "European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity.," *Haematologica*, vol. 90, no. 8, pp. 1128–32, Aug. 2005.
- [43] J. Hillengass *et al.*, "International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders," *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 6, pp. e302–e312, Jun. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2.
- [44] J. Hillengass *et al.*, "Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma.," *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 9, pp. 1606–10, Mar. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.5356.
- [45] E. Kastritis, L. A. Moulopoulos, E. Terpos, V. Koutoulidis, and M. A. Dimopoulos, "The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma.," *Leukemia*, vol. 28, no. 12, pp. 2402–3, Dec. 2014, doi: 10.1038/leu.2014.230.
- [46] M. Merz *et al.*, "Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma.," *Leukemia*, vol. 28, no. 9, pp. 1902–8, Sep. 2014, doi: 10.1038/leu.2014.75.
- [47] E. Campo *et al.*, "The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee.," *Blood*, vol. 140, no. 11, pp. 1229–1253, Sep. 2022, doi: 10.1182/blood.2022015851.
- [48] R. Alaggio *et al.*, "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.," *Leukemia*, vol. 36, no. 7, pp. 1720–1748, Jul. 2022, doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [49] P. R. Greipp *et al.*, "International staging system for multiple myeloma.," *J Clin Oncol*, vol. 23, no. 15, pp. 3412–20, May 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- [50] H. Avet-Loiseau *et al.*, "Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience.," *J Clin Oncol*, vol. 31, no. 22, pp. 2806–9, Aug. 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.46.2598.
- [51] P. Sonneveld *et al.*, "Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group," *Blood*, vol. 127, no. 24, pp. 2955–2962, Jun. 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- [52] A. Palumbo *et al.*, "Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.," *J Clin Oncol*, vol. 33, no. 26, pp. 2863–9, Sep. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

- [53] M. Binder *et al.*, "Prognostic implications of abnormalities of chromosome 13 and the presence of multiple cytogenetic high-risk abnormalities in newly diagnosed multiple myeloma," *Blood Cancer J*, vol. 7, no. 9, pp. e600–e600, Sep. 2017, doi: 10.1038/bcj.2017.83.
- [54] S. Kumar *et al.*, "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.," *Lancet Oncol*, vol. 17, no. 8, pp. e328–e346, Aug. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [55] B. G. M. Durie *et al.*, "International uniform response criteria for multiple myeloma.," *Leukemia*, vol. 20, no. 9, pp. 1467–73, Sep. 2006, doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
- [56] S. V. Rajkumar *et al.*, "Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1," *Blood*, vol. 117, no. 18, pp. 4691–4695, May 2011, doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
- [57] R. A. Kyle and S. V Rajkumar, "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.," *Leukemia*, vol. 23, no. 1, pp. 3–9, Jan. 2009, doi: 10.1038/leu.2008.291.
- [58] H. Teltschik *et al.*, "Treatment of graft failure with <scp>TNI</scp> -based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients," *Br J Haematol*, vol. 175, no. 1, pp. 115–122, Oct. 2016, doi: 10.1111/bjh.14190.
- [59] J. Bladé and R. A. Kyle, "Multiple Myeloma in Young Patients: Clinical Presentation and Treatment Approach," *Leuk Lymphoma*, vol. 30, no. 5–6, pp. 493–501, Jan. 1998, doi: 10.3109/10428199809057562.
- [60] T. Yu. Dolgikh, N. P. Domnikova, Yu. V. Tornuev, E. V. Vinogradova, and Yu. M. Krinitsyna, "Incidence of Myelofibrosis in Chronic Myeloid Leukemia, Multiple Myeloma, and Chronic Lymphoid Leukemia during Various Phases of Diseases," *Bull Exp Biol Med*, vol. 162, no. 4, pp. 483–487, Feb. 2017, doi: 10.1007/s10517-017-3645-x.
- [61] R. Bartl, B. Frisch, A. Fateh-Moghadam, G. Kettner, K. Jaeger, and W. Sommerfeld, "Histologic Classification and Staging of Multiple Myeloma: A Retrospective and Prospective Study of 674 Cases," *Am J Clin Pathol*, vol. 87, no. 3, pp. 342–355, Mar. 1987, doi: 10.1093/ajcp/87.3.342.
- [62] B. Paul *et al.*, "The impact of bone marrow fibrosis and JAK2 expression on clinical outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with immunomodulatory agents and/or proteasome inhibitors," *Cancer Med*, vol. 9, no. 16, pp. 5869–5880, Aug. 2020, doi: 10.1002/cam4.3265.
- [63] M. Koshiishi *et al.*, "Presence of bone marrow fibrosis in multiple myeloma may predict extramedullary disease," *Int J Hematol*, vol. 116, no. 4, pp. 544–552, Oct. 2022, doi: 10.1007/s12185-022-03373-1.
- [64] S. Z. Usmani *et al.*, "Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents.," *Haematologica*, vol. 97, no. 11, pp. 1761–7, Nov. 2012, doi: 10.3324/haematol.2012.065698.

- [65] V. Montefusco *et al.*, "Outcome of paraosseous extra-medullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs," *Haematologica*, vol. 105, no. 1, pp. 193–200, Jan. 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.219139.
- [66] L. Fan *et al.*, "Prognostic Significance of Blood Transfusion in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients without Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation," *Biomed Res Int*, vol. 2017, pp. 1–6, 2017, doi: 10.1155/2017/5462087.
- [67] R. Sørrig *et al.*, "Immunoparesis in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: Effects on overall survival and progression free survival in the Danish population," *PLoS One*, vol. 12, no. 12, p. e0188988, Dec. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0188988.
- [68] N. Abdallah *et al.*, "Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response," *Blood Cancer J*, vol. 10, no. 8, p. 82, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41408-020-00348-5.
- [69] J. Burroughs Garcia *et al.*, "Role of 1q21 in Multiple Myeloma: From Pathogenesis to Possible Therapeutic Targets," *Cells*, vol. 10, no. 6, p. 1360, Jun. 2021, doi: 10.3390/cells10061360.
- [70] J. Shaughnessy, "Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27 Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma," *Hematology*, vol. 10, no. sup1, pp. 117–126, Sep. 2005, doi: 10.1080/10245330512331390140.
- [71] R. Subramanian, D. Basu, and T. Dutta, "Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma," *Indian J Cancer*, vol. 46, no. 1, p. 40, 2009, doi: 10.4103/0019-509X.48594.