



**Tıp Fakültesi**

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

**MULTİPL MYELOM NEDENİYLE OTOLOG KÖK  
HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDAKİ  
İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aygün Aliyeva**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL -2021**



**Tıp Fakültesi**

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

**MULTİPL MYELOM NEDENİYLE OTOLOG KÖK  
HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDAKİ  
İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aygün Aliyeva**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ayşe Tülin Tuğlular**

**İSTANBUL -2021**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki desteği, bilgisi ve tecrübesi doğrultusunda beni en güzel şekilde yönlendiren tez hocam Prof Dr. AYŞE TÜLİN TUğLULAR' a teşekkür ederim.

Ayrıca hiçbir yardımı benden esirgemeyen, tecrübeleriyle bize yol gösteren Doç.Dr. Tayfur Toptaő ve Dr. Fatma Arıkan ve Öztürk'e teőekkürlerimi iletirim.

Asistanlık eğitimim boyunca sürekli bir arada olduğumuz desteklerini benden esirgemeyen değerli eőkidemlerime, Dr. Gülhar Süleymanova, Dr. Lamia őeker, Dr. Yasin Yıldız, Dr. Zeynep Mercancı, Dr. Özlem Alhan, Dr. Ceren Uzunoğlu, Dr. İrem Nida, Dr.Naime Avőar, Dr. İsmail Nazlı, Dr. Erkam Kocaalan'a teőekkürlerimi sunarım.

Dört yıllık uzun bir süreçte arkadaşlığını, sevgilerini, desteklerini benden esirgemeyen canım arkadaşlarım Aysel İbrahimli, Aynure Rüstemezade, Duygu Vezir'e

Öğretmenim olan, bir an bile benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili canım annem Hanımzer Bayramov'a ve varlığı ile hayatıma anlam katan ,her zaman desteği ile yanımda olan değerli eőim Adem ően'e

En içten dileklerle; TEŞEKKÜR EDERİM

**AYGÜN ALİYEVA**

Nisan 2021, İstanbul

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR.....  | ii  |
| İÇİNDEKİLER.....   | iii |
| TABLO LİSTESİ.....                                       | v   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                       | vi  |
| KISALTMALAR LİSTESİ.....                                 | vii |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                    | 3   |
| 2.1. Tanım.....  | 3   |
| 2.3 Etiyoloji.....                                       | 4   |
| 2.4 Patogenezi ve Patobiyolojisi.....                    | 4   |
| 2.5 Klinik Bulgular.....                                 | 8   |
| 2.5.1 Kemik ağrısı.....                                  | 9   |
| 2.5.2 Anemi.....   | 9   |
| 2.5.4 Hiperkalsemi.....                                  | 10  |
| 2.5.6 Nörolojik bulgular.....                            | 11  |
| 2.5.7 Hiperviskozite.....                                | 11  |
| 2.7 Risk Belirleme ve Evreleme.....                      | 16  |
| 2.8 Ayırıcı tanı.....                                    | 19  |
| 2.8.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammapati (MGUS)..... | 19  |
| 2.8.2. Smoldering multipl Myelom.....                    | 19  |
| 2.8.3 Primer Amiloidoz.....                              | 20  |
| 2.8.4 Waldenström Makroglobulinemisi.....                | 20  |
| 2.8.5 POEMS Sendromu.....                                | 21  |
| 2.9 Tedavi.....  | 21  |
| 2.9.1 Transplant Uygun Hastalar.....                     | 23  |
| 2.9.4 İdame Tedavisi.....                                | 27  |
| 2.9.5 Relaps Multipl Myelom.....                         | 28  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                  | 32  |
| 3.1 Gereç ve Yöntem.....                                 | 32  |
| 3.2 İstatistiksel Analiz.....                            | 33  |
| 4. BULGULAR.....   | 34  |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....                                | 44  |

|                |    |
|----------------|----|
| KAYNAKÇA.....  | 50 |
| 6. EKLER.....  | 56 |
| 6.1 BEYAN..... | 56 |



## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo 1. Myelom ilişkili Myelom öncülü durumların tanı kriterleri .....                                   | 14 |
| Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE) .....   | 14 |
| Tablo 3. Güncel Risk Belirleme Sistemler.....   | 17 |
| Tablo 4. Myelomun risk sınıflandırması.....   | 18 |
| Tablo 5. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati, Smoldering Multipl Myelom ve Multipl Myelom Ayırımı ..... | 19 |
| Tablo 6. IMWG Yanıt Kriterleri .....  | 29 |
| Tablo 7. Çalışma gruplarına göre demografik veriler .....   | 33 |
| Tablo 8. Çalışma gruplarına göre genetik özellikler .....   | 33 |
| Tablo 9. Çalışma gruplarına göre klinik özellikler .....  | 34 |
| Tablo 10. Çalışma gruplarına göre non-hematolojik yan etkiler .....                                       | 35 |
| Tablo 11. Çalışma gruplarına göre hematolojik yan etkiler.....  | 35 |
| Tablo 12. Çalışma gruplarına göre ISS evreleri.....   | 36 |
| Tablo 13. Çalışma gruplarına göre indüksiyon tedavisi sonrası yanıt verileri.....                         | 37 |
| Tablo 14. Çalışma gruplarına göre okit sonrası yanıt verilerinin incelenmesi.....                         | 37 |
| Tablo 15. Çalışma gruplarına göre nüks ve sağkalım verileri .....   | 37 |
| Tablo 16. Çalışma gruplarına göre laboratuvar verileri .....  | 39 |
| Tablo 17. Çalışma gruplarına göre hastalısız sağkalım sürelerinin karşılaştırılması .....                 | 40 |
| Tablo 18. Çalışma grubunda ortalama sağkalım süresi .....   | 41 |

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:**Multipl Myelom'un patogenezi: Multipl Myelom (MM) hücreleri adezyon molekülleri ile kemik iliği stromal hücreleri ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşir ve adezyon aracılıklı sitokin salınımını başlatır. Bu sitokinler büyüme, yaşamı devam ettirme ve antiapoptotik etkileri ortaya çıkarır..... 5
- Şekil 2:**Multipl Myelomda kemik lezyonları. Kafatasında osteolitik "zımba ile delinmiş lezyonlar" bulunur..... 9
- Şekil 3.** Serum protein elektroforezi ve immunfiksasyon örnekleri ..... 12
- Şekil 4.** MM'li hastaların serum protein elektroforezinin dansitometrede değerlendirilmesi 13

## KISALTMALAR LİSTESİ

MM: Multipl Myelom

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group

FDG: Floro Deoksiglukoz

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

OKİT: Ototog Kök Hücre Transplantasyonu

HDT: Yüksek Doz Tedavi

Pİ: Proteazom İnhibitörleri

İMİD: İmmünomodülatör İlaçlar

OS: Genel Sağlıkım

PFS: Progresyonsuz Sağlıkım

MGUS: Anlamı Bilinmeyen Monoklonal Gamopati

SMM: Smoldering Multipl Myelom

WM: Waldenström Makroglobulinemisi

KİSH: Kemik İliği Stromal Hücreleri

ESM: Ekstraselüler Matriks

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Tip-I

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

SHBBF-1  $\alpha$ : Stromal Hücrelere Bağlı Büyüme Faktörü-1 $\alpha$

İFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IgM: İmmünoglobulin M

M proteini: Monoklonal Protein

IMWG: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu

FLC ratio: Serbest Hafif Zincir Oranı

SPEP: Serum Protein Elektroforezi

UPEP: İdrar Protein Elektroforezi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

ISS: Uluslararası Skorum Sistemi

VTD: Bortezomib-Talidomid-Deksametazon

VCD: Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon

VRD: Bortezomib- Lenalidomid –Deksametazon

VAD: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon

VD: Bortezomid-Deksametazon

KRD: Karfilzomib - Lenalidomid – Deksametazon

CR: Tam Yanıt

VGPR: Çok İyi Parsiyel Yanıt

PR: Parsiyel Yanıt

## ÖZET

**Amaç:** Multipl Myelom tüm kanserlerin % 1'ini ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık% 10'unu oluşturur. Multipl Myelom hastalarında otolog kök hücre naklinden önce farklı indüksiyon tedavileri uygulanmaktadır. Bu tedavilerin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerinde etkileri arasında farklılıklar görülmektedir. Biz de bu çalışmamızda Multipl Myelom tanısı almış ve otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda verilen değişen indüksiyon tedavilerini kıyaslamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2006-2020 yılları arasında Marmara Üniversitesi Hematoloji bilim dalında tedavisi yapılan Multipl Myelom tanısı almış otolog kök hücre nakli yapılan 18 yaşından büyük 111 hasta retrospektif olarak dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerindeki bilgileri taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların aldıkları indüksiyon tedavileri, tedavi yanıtları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alınmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan hastalardan otolog kök hücre nakli öncesinde 19 hasta Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon (VAD), 48 hasta Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon (VCD) , 30 hasta Bortezomib, Deksametazon (VELDEX) ve 14 hasta ise Bortezomib, Talidomid, Deksametazon (VTD) indüksiyon tedavisi almıştır. Tedavilere göre yanıtlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. VCD alan hasta grubunda anemi ( $p=0.002$ ), hiperkalsemi ( $p=0.037$ ) ve beta 2 mikroglobulin ( $\beta 2MG$ )( $p=0.018$ ) yüksek saptanmıştır. VCD alan hasta grubunda PFS süresinin VTD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, diğer gruplar arası ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ( $p=0.048$ ). Araştırma grupları arasında her bir grup için yeterli sayıda ölüm ve sağkalım durumu bulunmadığından genel sağkalım süresi karşılaştırılamamıştır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama sağkalım (OS ) süresi 160 ay olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Multipl Myelom hastalarında otolog kök hücre nakli öncesinde VAD, VELDEX, VTD ve VCD tedavi grupları karşılaştırıldığında VCD grubunda hastaların PFS süresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, indüksiyon tedavisi, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım



## ABSTRACT

**Background:** Multiple Myeloma accounts for 1% of all cancers and approximately 10% of all hematological malignancies. Different induction therapies are used in patients with Multiple Myeloma. Differences are seen between the effects of these treatments on progression-free survival and overall survival.

**Aim:** In our study, we aimed to compare the results of induction therapy in patients diagnosed with Multiple Myeloma and underwent autologous stem cell transplantation.

**Materials and Methods:** One hundred eleven patients over the age of 18 who received autologous stem cell transplantation diagnosed with Multiple Myeloma, who were followed up and treated in the Hematology Clinic of Marmara University Hospital between 2006 and 2020, were included in the study by retrospectively scanning their files and information on the hospital information system. Induction treatments, treatment responses, progression-free survival and overall survival were evaluated. Statistical significance level was taken as  $p < 0.05$ .

**Results:** Among the patients included in our study, before autologous stem cell transplantation, 19 patients received Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone (VAD), 48 patients received Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone (VCD), 30 patients received Bortezomib, Dexamethasone (VELDEX) and 14 patients received Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone (VTD) as induction therapy. When the responses to the treatments were evaluated, no significant difference was found between the groups. Anemia ( $p=0.002$ ), hypercalcemia ( $p=0.037$ ) and beta 2 microglobulin ( $\beta 2MG$ ) ( $p=0.018$ ) were found to be significantly higher in VCD group ( $p < 0.05$ ). It was shown that the PFS (progression-free survival) time was significantly higher in the patient group receiving VCD compared to the VTD group, and there was no statistically significant difference between the other groups in dual comparisons ( $p=0.048$ ). The mean survival (OS) of the patients included in the study was found to be 160 months.

**Conclusion:** When VAD, VELDEX, VTD and VCD treatment groups were compared before autologous stem cell transplantation in patients with Multiple

Myeloma, PFS duration of patients in VCD group was found to be longer compared to the other groups.

**Keywords:** Multiple Myeloma, induction therapy, progression free survival, overall survival



## 1.GİRİŞ

Multipl Myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı M proteinlerin serum ve/veya idrarda bulunmaları ve litik kemik lezyonları anemi hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır [1, 2]. Multipl Myelom, tüm kanserlerin% 1'ini ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık % 10'unu oluşturur [3, 4]. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 60-70 yaşlarında en yüksek noktaya ulaşır [5, 6].

MM tanısı uç organ hasarına kanıt oluşturacak kemik lezyonlarının, serum kalsiyum artışının ( $\geq 11,5$  g/dL), böbrek yetersizliğinin ( $\geq 2$  mg/dL serum kreatinin değeri) ya da aneminin ( $\leq 10$  g/dL ya da normalin 2 g/dL altında hemoglobin değeri) gösterilmesi ve monoklonal protein (M-proteini) varlığı ve/veya kemik iliği içinde (hüresel kemik iliğinin  $\geq 10$ ) belirgin plazma hücresi artışının tespit edilmesi ile konulur. Kemik hastalığı morbiditenin ana nedenidir ve rutin iskelet radyografileri, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya floro-deoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografik ve PET / BT ile tespit edilebilir [7]. MM tanısı konulan hastalarda tedavi kararını belirleyen en önemli faktör hastanın otolog kök hücre adayı olup olmadığının belirlenmesidir [8]. 65 yaş altındaki kronik hastalığı olmayan MM hastalarında tedaviye indüksiyon tedavisi ile başlanması ve ardından otolog kök hücre nakli (OKİT) yapılması önerilmektedir[9]. Powles, Barlogie ve Mcelwain'in çalışmasından otuz yıl sonra yüksek doz tedavi (HDT) kavramının ve ardından OKİT tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra, nakil gençlerde ve seçilmiş uygun yaşta hastalarda yeni teşhis edilen Multipl Myeloma tedavisi için standart olmaya devam etmektedir [10-12]. Uygun hastalarda otolog kök hücre nakli yanı sıra proteazom inhibitörleri (PI'ler) ve immünomodülatör ilaçlar (İMİD'ler) gibi birkaç ajanların dahil edilmesi son 10 yılda Multipl Myelomlu (MM) hastalarda genel sağkalımı önemli derecede artırmıştır [13-15]. Bir PI ve bir İMİD içeren 3 ilaçlı indüksiyon rejimi ve ardından OKİT alan hastalarda 4 yıllık OS oranı %80'i aşmaktadır [16].

Bu bilgiler ışığında Hematoloji polikliniğimizde takip edilen Multipl Myelom tanısı konulmuş ve kullanılan indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli için uygun görülen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların indüksiyon tedavilerini yanıt

oranlarını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Multipl Myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücre artışı ve bu hücrelerin salgıladığı Monoklonal proteinlerin serum ve/veya idrarda bulunmaları ve litik kemik lezyonları ile karakterize bir hastalıktır. Tarihte kayıtlara geçen ilk Myelom vakası Samuel Solley tarafından 1844 yılında bildirilen Sarah Newbury'dir. 1945'de İngiliz Profesör Henry Bence Jones'un idrarda anormal protein olan Bence-Jones proteinürisini tanımlaması MM konusundaki bilimsel çalışmaları hızlandırmıştır. Rustizky çoklu kemik tümörü olan bir hasta için 1873 yılında "Multipl Myeloma" terimini kullanmıştır [17].

MM tanısı kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi ve immünohistokimyasal incelemenin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulgular ile konur.

### **2.2 Epidemiyoloji**

MM, ABD'deki tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'undan biraz fazlasını oluşturur [18]. Tedavi edilemez bir hastalıktır ve hematolojik maligniteden ölümlerin yaklaşık %20'sinin ve tüm kanserlerden ölümlerin %2'sinin nedenidir [19]. Hastalık insidansı 100.000'de 5 ile 7 arasında değişmektedir. Tanı alan hastalarda ortalama tanı yaşı 66-70 olup hastaların %37'si 65 yaş altında; yalnızca %2'si 40 yaş altındadır. Hastalık siyah ırkta diğer ırklara oranla

daha fazla görülmektedir. ABD' de yıllık insidans 100.000 kişide 4 'tür, benzer bir insidans Avrupa'da ve Türkiye de bildirilmiştir [20].

### 2.3 Etiyoloji

Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. MM çiftçilerde, dericilerde ve benzin ürünlerine maruz kalanlarda, ağaç doğrama işi ile uğraşanlarda normal popülasyona göre daha sık saptanır. Hastalığın çeşitli nedenlerle olan ilişkisi araştırılmış olup iyonize radyasyon, tarım ve metal işlerinde uğraşma, saç boyaları, pestisidler, aflatoksin, benzene maruziyet ve bazı ilaçların (phenytoin, phenobarbital, diazepam, vs.) bu hastalık ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Atom bombası faciasından kurtulanlarda, yüksek doz radyoterapi alan kişilerde MM insidansı yüksek saptanmıştır[21]. Bir çalışmada MM insidansının 4 kat artmış olduğu bildirmiştir[22]. Aile öyküsü ve hastalık ilişkisi üzerine yapılan 1027 hastayı içeren bir çalışmada MM hastalarının 1. dereceden akrabalarında kanser öyküsü %42 oranında saptanmıştır.

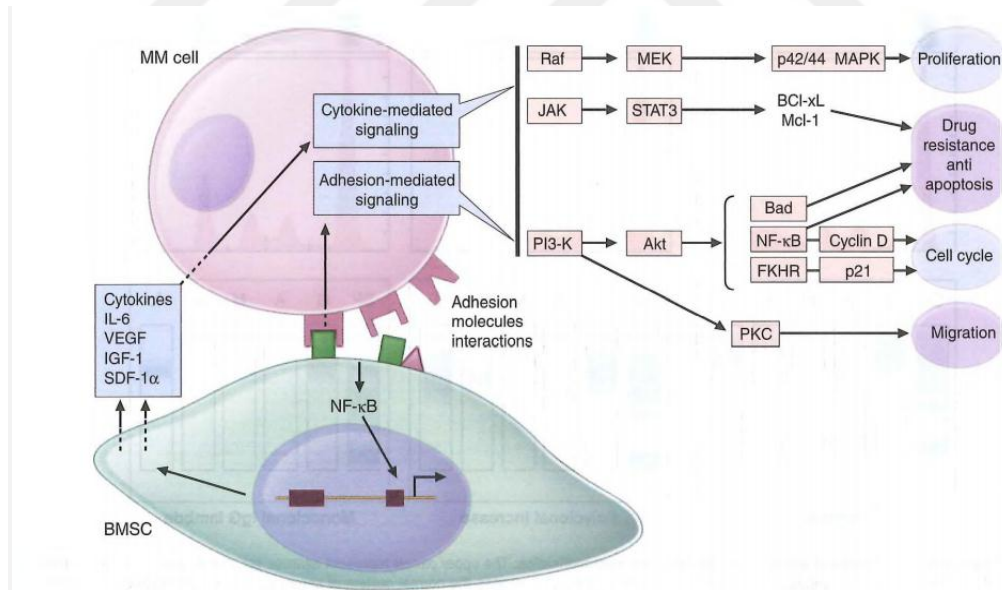
Yapılan bazı çalışmalarda da ikinci veya 3. derece akrabalarda MM riskinin artmadığı bildirilmiştir[23]. Myelomlu hastalarda çeşitli kromozom anormallikler mevcuttur; hiperdiploidi, 17p13 delesyonu, 13q14 delesyonu ve 11 q anormallikleri ön plandadır.  $t(11;14)(q13;q32)$  ve  $t(4;14)(p16;q32)$  en sık görülen translokasyonlardır. K-ras, N-ras, ve B-raf mutasyonları en sık saptanan mutasyonlar olup hastaların %40'ından fazlasında saptanmıştır.

### 2.4 Patogenezi ve Patobiyolojisi

MM' nin patobiyolojisi, plazma hücresi kaynaklı malign klonun replikasyonuna yol açan kompleks bir süreçtir. Bu yoldaki adımların bazıları aydınlatılabilse de çoğu

halen bilinmemektedir. Genellikle tüm MM vakalarının premalign plazma hücresi proliferatif bozukluğu olan önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS)'den kaynaklandığı bilinmektedir[24].

Multipl Myelom (MM) patogenezi; Myelom hücreleri yüzeylerinde bulunan adezyon molekülleri, kemik iliği stromal hücreleri (KİSH) ve ekstraselüler matrikse (ESM) bağlanarak kontrolsüz hücre büyümesi, ilaç direnci ve kemik iliği migrasyonuna neden olarak rol oynamaktadır. Bu durum Myelom hücreleri - KİSH direkt bağlantısına ya da IL-6, insülin benzeri büyüme faktörü tip-I (IGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve stromal hücrelere bağlı büyüme faktörü-1 $\alpha$  (SHBBF-1  $\alpha$ ) gibi sitokinlere bağlı şekilde gelişmektedir. Myelom hücrelerinin büyümeleri, ilaca karşı dirençleri ve migrasyonları sırasıyla Ras/Raf/mitojen ile aktive edilen protein kinaz, PI3K/Akt ve protein kinaz C sinyal kaskadları ile oluşmaktadır [25] [Şekil 1].



**Şekil 1:**Multipl Myelom'un patogenezi: Multipl Myelom (MM) hücreleri adezyon molekülleri ile kemik iliği stromal hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinleri ile etkileşir ve adezyon aracılıklı sitokin salınımını başlatır. Bu sitokinler büyüme, yaşamı devam ettirme ve antiapoptotik etkileri ortaya çıkarır.

Bazı sitogenetik anomalilerin MGUS ve MM gelişiminde plazma hücre klonunun oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Sitogenetik değişikliklere yol açan

olaylar değişik olsa da en muhtemel süreç antijenik stimulasýona anormal plazma hücre yanıtıdır[26]. Antijenik uyarının, plazma hücrelerinde neden anormal, proliferatif bir sinyal oluşturmuş olduğu net olarak bilinmese de bu plazma hücrelerinin proliferatif hızındaki artış standart tamir mekanizmalarından kaçan kromozomal hasar riskinde artış ile sonuçlanır. Sonuçta ortaya çıkan kromozom değişiklikleri tek tip immunglobulin üretiminden sorumlu olan 17 plazma hücre klonunun oluşumuna yol açar.

Pek çok DNA bozukluğu olduğundan dolayı MM gelişiminde genetik yatkınlık önemlidir. İmmatür B hücrelerinin matür plazma hücreleri olması sırasında olan birden fazla DNA kırılması sebebiyle, B hücreleri genetik olarak instabil olur. B hücrelerinin kromozomal translokasyonlar, onkogen aktivasyonu ve mutasyonlar sonucu plasmablastlara dönüştüğü düşünölmektedir.

MM'nin patogenezi sitogenetik ve moleküler genetik fonksiyonları, sitokin salınımı, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu üzerine yapılan çalışmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Hastalıkta sitogenetik çalışmalar belirgin güçlük göstermekle birlikte kromozomal bozukluklar olguların %30-50'sında gösterilebilmektedir[27]. En sık görölen anormallikler monozomi 13, trizomi 9, tetrazomi 9'dur. Bundan başka trizomi 3, 5, 15, monozomi 16'da görölmektedir. Yapısal anormallikler içinde en sık rastlanan translokasyon; t(4;14) (q24;q32) ve t(11;14) (q13;q32)'dir. Protoonkogenler olarak 8q24, cmyc ve 11q13 ise bcl-1 oluşturmaktadır. 14q32'de Ig ağır zincir geninin lokusudur[27]. MM vakalarının %30-50'unda 14q+ anormalliği görönmektedir [28]. MM'lerin 50%'sinde Ras gen aktivasyonu (N-ras ve K-ras) görölmekte olup artmış c-myc düzeyi ise 90%'dır [29]. K-ras mutasyonu ile sağkalım arasında doğruca bir ilişki olduğunu çalışmalar göstermektedir[30]. Nüks olan kemik iliği olgularında K-ras ve N-ras onkogenlerinin nokta mutasyon varlığı saptanırken[31], ekstremiteler Myeloma nüksünde ise p53 nokta mutasyonları saptanmıştır [32]. Kemik iliği adezyonunda normal plazma hücrelerinde adezyon molekülleri ve sitokinlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir.

MM patogenezindeki en önemli sitokin IL-6'dır. IL-6'nın "transducing" proteini olan gp130'un MM hücrelerinde eksprese ediliyor olması MM patogenezinde

rolü olabileceğini düşündürmektedir [33]. Birçok MM hücresinde interferon (IFN) gama reseptörü ve FasAg/APO-1'de saptanmıştır. MM hücreleri doğal olarak IL-6 salgılamakta ve hemde da IL-6R'ü taşımaktadır [34]. MM hastalığında izlenen kemik ağrıları, fraktürler, osteoporozis ve hiperkalseminin oluşmasında IL-6 birincil derecede rol oynar.

Myelom hücrelerinde IL-6 VEGF ekspresyonu ve sekresyonunu uyarır. VEGF Myelom ve plazma hücreli lösemi hücrelerinin büyüme ve göçünü başlatır, IL-6 üretimi kemik iliği stromal hücrelerinde artar ve sonuç olarak kemik iliği anjiogenezini artırır. TNF alfa Myelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücrelerinden salınmakta olup kemik hastalığı olan Myelom hastalarında daha fazla bulunmuştur. TNF alfa, NF kappa B'yi aktive etmesi sonucunda Myelom hücrelerindeki bazı adezyon moleküllerini ligandların ekspresyonu upregule olunur ve kemik iliği stromal hücrelerine Myelom hücrelerinin bağlanmasını artırarak sağkalımı destekler ve apoptotik uyarana karşı koruma sağlar. NF-kB proteinleri radyasyon maruziyeti, serbest radikaller, çeşitli bakteriyel ve viral antijenler, sitokinler ve kemokinler gibi grupların aktivasyonlarına neden olabilirler[35]. Serumda IL-6 düzeyi artmış olan MM hastalığında osteolitik kemik lezyonlarına sık rastlanmaktadır [36].

İnterleukin(IL)-1'in IL-6 gibi tümör gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir[37]. IL-1b'nin intraselüler aktivasyonu NF-kB yolağında aktivasyona neden olur[38]. MM da dahil olmak üzere birçok tümörün patogenezindeki NF-kB aktivitesinde artışın rolü olduğu gösterilmiştir [38].

## 2.5 Kinik Bulgular

MM zengin klinik bulguları olan bir hastalıktır. MM hastalarının bir kısmı, plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu veya immüoglobülin birikimi nedeniyle böbrek hasarına bağlı belirti ve semptomlar ile saptanabilmektedir. Kemik yıkımı yapan osteoklast aktivasyonuna bağlı olarak kemik ağrısı ve patoloji kırıklar hastaların en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. MM tanısı alan 1027 hastada yapılan tek kurumluk retrospektif bir çalışmada aşağıdaki bulgu ve belirtiler saptanmıştır [39]:

- Anemi - % 73
- Kemik ağrısı - % 58
- Yüksek kreatinin - % 48
- Yorgunluk / genel zayıflık - % 32
- Hiperkalsemi - % 28
- Kilo kaybı - %24
- Parestezi -%5
- Hepatomegali-%4
- Lenfadenopati -%1
- Ateş -%0,7

Hastaların %7'sinde ekstramedüller plazmasitom tanı anında ve %6'sında hastalık seyrinde saptanabilir.

### 2.5.1 Kemik ağrısı

Hastaların yaklaşık % 60'ında kemik ağrısı vardır. Myelom plazma hücrelerinden çeşitli sitokinlerin (IGF, TNF- alfa, IL-6, IL1B vb) salınımı ile stromal hücrelerden RANKL salınımının tetiklenmesine neden olabilir. Lokalize ya da yaygın iskelet sistemi ağrılarının eşlik ettiği kemik tutulumları karakteristiktir.

Kemik lezyonları hastaların %93'ünde multipl, %3'ünde ise tek lezyon olarak görülmektedir. Genellikle kafatası, vertebra, kalvikula, pelvis gibi yassı kemikleri tutar. Genellikle kemik ağrıları kaburga ve sırtta, kemik kırıkları ise omurga kemiklerinde görülür. Lokalize kemik lezyonları büyüyebilir, özellikle kafatası, klavikula ve sternumda kitlesel lezyonlara neden olabilir[Şekil 2].



**Şekil 2:** Multipl Myelomda kemik lezyonları. Kafatasında osteolitik "zımba deliği" lezyonlar (Harrison Principles of Internal Medicine 20' baskısından alınmıştır)

### 2.5.2 Anemi

MM hastaların yaklaşık %80'nde anemi mevcuttur. Sıklıkla normositik normokrom anemi (hemoglobin  $\leq 12$ g/dL) görülmektedir. Anemi, kemik iliğinin tümör hücreleriyle infiltre olması nedeniyle hematopeizin inhibasyonu sonucu oluşur. Tanı

sırasında %73 hastada, hastalık seyrinde ise %97 oranında rastlanır. Granülositopeni ve trombositopeni nadir görülmektedir. MM hastalarının bir kısmında B12 (<200 ng/L) eksikliğine bağlı megaloblastik anemi görülmektedir[40].

### **2.5.3 Böbrek hastalığı**

Myelomlu hastaların %25'inde böbrek yetmezliği bulunur ve kreatinin düzeyleri 2 mg/dL'nin üzerindedir. MM hastaların ikinci en sık ölüm nedeni olarak gösterilmiştir. MM hastalarda böbrek yetmezliği tanı sırasındaki ilk bulgu olabilmektedir [41].

Hiperkalsemi böbrek yetmezliği en sık nedenlerinden biri olup, ikinci en sık neden hafif zincir ekskresyonu ile birlikte olan tubuler hasardır. Myelomdaki diğer böbrek yetmezliği nedenleri arasında dehidratasyon, hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperviskozite, kullanılan ilaçlar, AL amiloidozis, cast nefropatisi, tubul fonksiyon bozuklukları ve interstisyel nefrit gibi birçok durumlar gözlenmektedir.

### **2.5.4 Hiperkalsemi**

MM' da artmış osteoklastik aktivite sonucu olarak hiperkalsemi oluşabilir. Tanı anında MM'li hastaların %28 de hiperkalsemi bulunur. Monoklonal proteinin kalsiyum ile bağlanması nedeniyle serumda kalsiyum seviyesi yüksek olabilir, bu nedenle hastada hiperkalsemi semptomu yoksa iyonize kalsiyum bakılmalıdır[42].

### **2.5.5 Enfeksiyon**

MM'li hastalarda en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Hastaların genellikle %25'inde tekrarlayan enfeksiyonlar bulunur. Enfeksiyon yatkınlığına neden olan birçok faktör vardır. İmmün disfonksiyon, lenfosit fonksiyonun bozulması, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanması ve hipogamaglobülinemi enfeksiyona yatkınlığın nedenleridir. En sık Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae ve üriner sistemde Escherichia coli ve diğer gram negatif mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlar görülür. Tedavi döneminde hastanın steroid gibi ajanların kullanması immün yanıtın baskılanmasına ve enfeksiyona yatkınlığa neden olur.

### **2.5.6 Nörolojik bulgular**

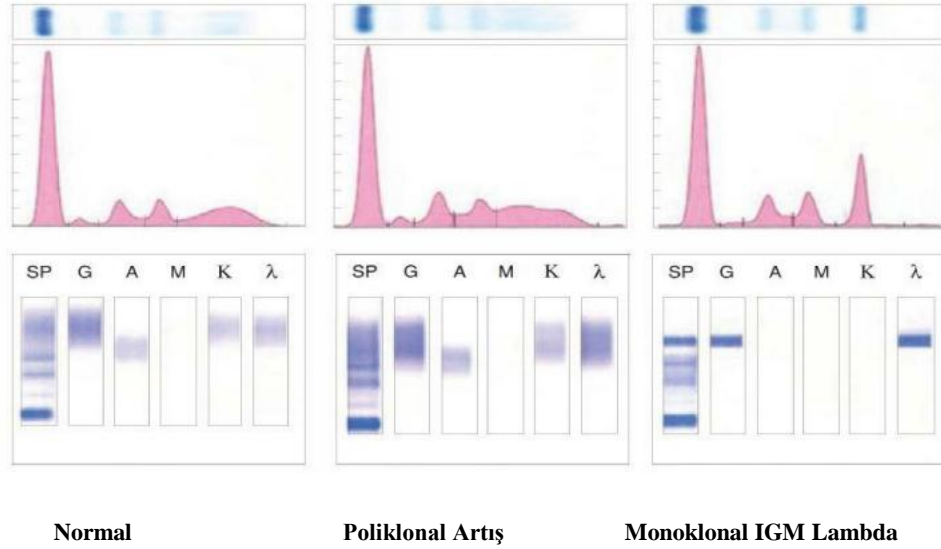
MM' da primer hastalığa bağlı olarak osteolitik lezyonlar sonucu oluşan kompresyon kırıkları sinir dokusuna etki ederek spinal kord basısı nedeniyle nörolojik semptomlara neden olabilir. En sık görülen nörolojik komplikasyonlar torakal ve lumbosakral bölgelerde gelişen radikülopatilerdir. Spinal kord basısı %5 sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Parestezi, her iki alt ekstremitede güç kaybı, inkontinans gibi belirtiler görülür.

### **2.5.7 Hiperviskozite**

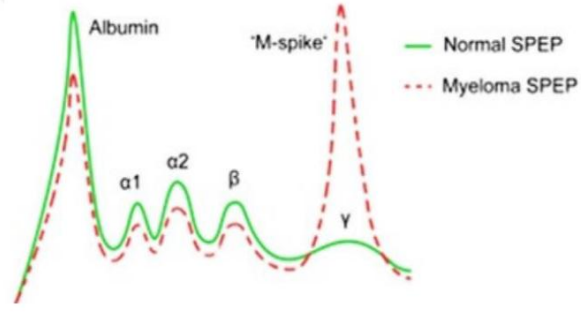
İmmünoglobulin M (IgM) artışı ile gelişen nadir görülen hiperviskozite vakaları bildirilmiştir[3]. Genellikle ciltte ve mukozalarda kanamalar, bulanık görme, nörolojik semptomlar, nefes darlığı, kalp yetmezliğine neden olur.

## 2.6 Tanı ve Tanı Yöntemleri

MM'li hastaların büyük çoğunluğunda (%97) Myelom hücrelerinde üretilen ve kana ve idrara salınan monoklonal protein (M proteini) gösterilmiştir. M proteinini serum ve 24'lik saatlik idrarda protein elektroforezi ile saptanır. İmmünoфикsasyon elektroforezi ise daha duyarlı bir yöntemdir. Sağlıklı insanlarda normal Ig'ler gamma bölgesinde geniş tabanlı ve düzensiz bir bant (Poliklonal bant) oluşturur. Albumin,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  bölgesinde zirveler görülür [Şekil 3]. Aksine MM'li hastalarda ise  $\gamma$  bölgesinde aşırı Ig'nin göstergesi olan belirgin albümin(alb)inkine benzer M komponenti denilen dar ve yüksek M pik, monoklonal bant görülür [43][Şekil 4].



**Şekil 3.** Serum protein elektroforezi ve immünoфикsasyon örnekleri (Harrison Principles of Internal Medicine 20' baskısından alınmıştır)



Şekil 4. MM'li hastaların serum protein elektroforezinin dansitometrede değerlendirilmesi

Hastaların hemen hemen tamamında, MM tanısı konulmadan önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati mevcut olduğu kabul edilmektedir. Hastaların MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati), Smoldering (Asemptomatik) ve Semptomatik MM ayrımının yapılması gerekmektedir. 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından MM ve MM öncül durumların tanımı için kriterleri sunulmuştur[Tablo 1].

**Tablo 1. Myelom ilişkili Myelom öncülü durumların tanı kriterleri**

| MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)  | SMM (Smoldering Multipl myelom)  | Multipl myelom  |
|--|--|---|
| <p><b>IgM dışı MGUS (IgG &amp; IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Serum M (Monoklonal) Proteinini &lt;3 g/dL</li><li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı &lt;%10*</li><li>İdrar M proteini &lt;500 mg/24 saat</li></ul> <p><b>IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Serum M Proteinini IgM &lt;3 g/dL</li><li>Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu &lt;%10*</li><li>Lenfoplazmasitik süreçle bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması</li></ul> <p><b>Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Anormal Serum FLC Oranı (&lt;0,26 veya &gt;1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı &gt;1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı &lt;0,26 ) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır.)</li><li>İmmündefiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)</li><li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı &lt;%10*</li><li>İdrar M proteini &lt;500 mg/24 saat</li></ul> <p>ve</p> <p>Hiçbir myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi</p> | <p><b>Serum M Proteinini</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>≥ 3 g/dL veya</li><li>İdrar M Proteinini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya</li><li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı % 10-60* ve</li><li>Amiloidozun eşlik etmemesi ve</li></ul> <p>Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı ≥%10* veya</li><li>Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve</li></ul> <p>Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı:<br/>En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması (Tablo 2) veya<br/>En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması (Tablo 2)</p> |

Myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına üç yeni belirteç eklenmiştir. Bunlar SLiM kriterleri olarak adlandırılmaktadır. SLiM-kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MRI'de birden fazla 5 mm veya daha büyük fokal lezyon varlığı olması şeklinde tamamlanmıştır ve tedavi gerektiren Myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir [Tablo 2].

**Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)**

| <b>SLİM kriterleri</b>  | <b>CRAB belirti ve bulgular</b>   |
|---|---|
| <b>(S)</b> Kemik iliği klonal plazma hücre oranı >%60,<br><b>(Li)</b> Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100*,<br><b>(M)</b> Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı | <b>(C)</b> Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,<br><b>(R)</b> Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,<br><b>(A)</b> Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/ dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,<br><b>(B)</b> Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT' de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT' de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET' de artmış FDG tutulumu olması gerekmez. |

\* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır

Tanının değerlendirilmesinde kullanılacak testler şunlardır:

- Serumda serbest monoklonal hafif zincir (FLC) analizi
- Serum protein elektroforezi (SPEP), İmmünoфикsasyon ile immünoглобуlinlerin miktarının tayini
- Rutin idrar tahlili, idrar protein elektroforezi (UPEP) ve immünoфикsasyon için 24 saatlik idrar toplanması, serum FLC analizi
- IgG, IgA ve IgM immünoглобуlinlerin nefelometrik düzey tayini
- Periferik kan yayması incelemesi ve tam kan sayımı

- Serum hemogram, kalsiyum, kreatinin, albümin, total protein, LDH, beta-2 mikroglobulin ve C reaktif protein ölçümlerini içeren biyokimyasal tetkikler
- Plazma hücresi infiltrasyonu açısından kemik iliği incelemesi (aspirasyon ve/veya biyopsi)
- İmmünofenotipleme ve moleküler araştırma için kemik iliği materyalinden sitogenetik/FISH tetkiklerinin gönderilmesi
- Litik kemik lezyonu değerlendirilmesi (iskelet sisteminin radyolojik değerlendirilmesi; vertebra, pelvis, kafatası ve femur grafileri) için röntgen grafilerinin çekilmesi
- Semptomatik alanlar için MR (spinal kord kompresyonu) veya BT ile değerlendirmenin yapılması
- Semptomatik MM'un Smoldering MM ve MGUS'tan ayrılması için: Kemik iliği incelemesinde  $\geq 10\%$  plazma hücresi veya tespit edilen plazmasitomdan biyopsi yapılması
- End-organ hasarının varlığının (CRAB kriterleri: hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonları) değerlendirilmesi [44].

## 2.7 Risk Belirleme ve Evreleme

MM için birçok risk belirleme sistemi geliştirilmiş olup, bunlardan en çok kabul gören Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) olmuştur. Yakın zamanda laktat dehidrogenaz (LDH) ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde yenilenmiştir [revised ISS (R-ISS)] [Tablo 3].

MM' da riski belirleyen birkaç faktör ile mevcuttur. Bunlar arasında hastaya özgül faktörler (yaş, performans durumu, renal hastalık, ek hastalık gibi) ve hastalığa özgül faktörler (ISS evresi, sitogenetik anomalilerin varlığı gibi) olarak ayrılmıştır.

Mayo Klinik'te 1985 ve 1998 yılları arasında yapılan 1027 MM hastasını içeren bir çalışmada sağkalım için kötü prognostik belirteçler bu şekilde sıralanmıştır [39].

- Performans statüsü ECOG 3 veya 4
- Serum albümini  $\leq 3$ g/dl
- Serum kreatinini  $\geq 2$ mg/dl
- Trombosit sayısı  $\leq 150.000$
- Yaş  $\geq 70$
- Beta-2 mikroglobulin  $> 4$ mg/l
- Plazma hücre işaretleme indeksi  $\geq 1$
- Kalsiyum  $\geq 11$ mg/dl
- Hb  $\leq 10$ g/dl
- Kemik iliğinde plazma hücre yüzdesi  $\geq 50$

Hastalık biyolojisi hastalık prognozunun önemli belirleyicisi olup tedavi seçiminde de önemli rol almaktadır. Bundan dolayı Myelom tanısı alan her hastadan kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ve FISH ile risk sınıflandırılması yapılması gereklidir. Myelom hücrelerinde metafaz sayısının az olması nedeniyle, hastaların yalnız %20-30'unda kemik iliği plazma hücrelerinde karyotipleme ile sitogenetik anomaliler saptanır [45, 46]. Yeni tanı almış her hastada aşağıda belirtilen testlerin tercihen FISH ile çalışılması önerilmektedir [Tablo 4].

MM tanısı alan hastaların %15'inde t(14;16), t(14;20) veya del17p13 saptanır ve bu grup yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. Bu gruptaki hastalar standart tedavi almalarına rağmen ortalama sağ kalım 2-3 yıl civarındadır [47, 48]. t(14; 16) kötü prognostik sitogenetik anomalisi olan 223 hastayı içeren bir çalışmada progresyonsuz sağkalım 2 yıl, genel sağkalım 4 yıl olarak bildirilmiştir [49].

**Tablo 3.** Güncel Risk Belirleme Sistemler

| <b>Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1</b>   | <b>Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2</b>   |
|---|--|
| <p>1.Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <math>\leq 3,5</math> mg/l ve serum albümin düzeyi <math>\geq 3,5</math> g/dl</p> <p>2.ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması</p> <p>3.Serum B2 mikroglobin düzeyi <math>\geq 5,5</math> mg/L</p> <p>ISS' ye göre ortanca genel sağkalm:</p> <p>ISS evre 1: 62 ay</p> <p>ISS evre 2: 44 ay</p> <p>ISS evre 3: 29 ay</p> | <p><b>ISS evre gruplarına ek olarak</b></p> <p><b>İnterfaz FISH ile kromozomal anomaliler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı</li><li>•Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu</li></ul> <p><b>LDH</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi</li><li>•Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi</li></ul> <p><b>Yeni risk modellemesi (R-ISS)</b></p> <p><b>R-ISS evresi:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. ISS evre 1 ve İFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH</li><li>2. R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması</li><li>3. ISS evre 3'e ek olarak ya İFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı</li></ol> <p><b>R-ISS' ye göre ortanca genel sağkalm:</b></p> <p>R-ISS evre 1: Ortanca sağkalıma erişilememiş</p> <p>R-ISS evre 2: 83 ay</p> <p>R-ISS evre 3: 43 ay</p> |

**Tablo 4.** Myelomun risk sınıflandırması

| <b>Yüksek risk</b>  | <b>Standart risk</b>  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kompleks karyotipik anomali</li><li>▪ t(4;14), t(14;16), t(14;20)</li><li>▪ del 17p (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur)</li><li>▪ 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)</li><li>▪ Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profil</li><li>▪ 1p delesyonları</li><li>▪ Hipodiploidi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç)</li><li>▪ t (11; 14)</li><li>▪ t (6; 14)</li><li>▪ Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)</li></ul> |

## 2.8 Ayırıcı tanı

### 2.8.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammapati (MGUS)

MGUS, MM'dan ve Smoldering MM'dan kemik iliğindeki plazma hücresi yüzdesi ve M proteini miktarı ile ayrılır. Multipl Myeloma (MM) %1 oranında progresyon gösteren asemptomatik bir plazma hücre diskrazisidir. Multipl Myelomdan farkı serum M komponentinin 3gr/dl'den az, kemik iliğinde %10'dan az plazma hücresinin olduğu, litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve renal yetmezliğin eşlik etmediği asemptomatik bir durum olmasıdır.

### 2.8.2. Smoldering multipl Myelom

Smoldering Myelom (SMM) ilk defa 1980 tarihinde MGUS ve MM arası bir asemptomatik durum olarak bildirilmiştir. Serum M komponentinin  $\geq 3$  gr/dl'nin üzerinde ve kemik iliğinde  $>10$ 'dan fazla plazma hücresinin bulunduğu, litik lezyon, anemi, hiperkalsemi ve renal yetmezliğin eşlik etmediği asemptomatik bir durumdur [Tablo 5]. Tedavide izlem standart olarak kabul edilmiştir. Kesitsel bir

çalışmada SMM tanılı 127 hasta incelenmiş MM'a ilerleme yılda %3,3 oranında olduğu saptanmıştır [50].

**Tablo 5.** Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati, Smoldering Multipl Myelom ve Multipl Myelom Ayırımı

|                                   | <b>MGUS</b>    | <b>SMM</b>     | <b>MM</b> |
|-----------------------------------|----------------|----------------|-----------|
| <b>Serum M-protein</b>            | ≤3 g/dl        | >3 g/dl        | var       |
| <b>İdrar M-protein</b>            | <0,5g/ 24 saat | >0,5g/ 24 saat | +/-       |
| <b>Kemik iliği plazma hücresi</b> | <% 10          | >% 10-60       | >% 60     |
| <b>Kemik lezyonu</b>              | yok            | yok            | var       |
| <b>Anemi</b>                      | yok            | yok            | var       |
| <b>Böbrek yetmezliği</b>          | yok            | yok            | var       |
| <b>Hiperkalsemi</b>               | yok            | yok            | var       |

### 2.8.3 Primer Amiloidoz

Amiloidoz anormal şekilde katlanmış amiloid proteinlerin vücudun çeşitli organ ve dokularında ekstraselüler alanda fibriler şekilde birikmesi ile ortaya çıkan hastalıklardan biridir. Hastalar en çok böbrek, kalp, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulumla bağlı semptom ve bulgularla görülür. Tanı genellikle etkilenen dokuda kongo kırmızısı ile pozitif amiloid boyanmasının saptanması ile konulur. Kemik iliğinde plazma hücresi %20'nin altında olup, kemiklerde litik lezyon görülmemektedir.

### 2.8.4 Waldenström Makroglobulinemisi

Waldenström Makroglobulinemisi (WM) kemik iliğinin lenfoplazmositik hücrelerle infiltrasyonu ve IgM monoklonal gammopati varlığı ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır [51]. MM gibi ileri yaş hastalığı olup daha seyrek görülür. En sık görülen belirtisi anemi ve anemiye bağlı halsizliktir. Lenf bezi, dalak ve karaciğer

tutulunun olmasıyla MM'dan ayrılır. Hipervizkoziteye bağlı kardiyovasküler ve nörolojik semptomlar görülebilir.

### **2.8.5 POEMS Sendromu**

POEMS sendromu, tipik olarak polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişiklikleri ile karakterize bir hastalıktır. POEMS'i teşhis etmek için spesifik bir test yoktur, farklı belirti ve bulguların birleştirilmesiyle teşhis edilir. MM'dan farklı olarak kemik iliğinde plazma hücreleri %5'ten az, hemoglobin seviyesi normal ve trombosit sayısı normal veya yüksektir.

### **2.9 Tedavi**

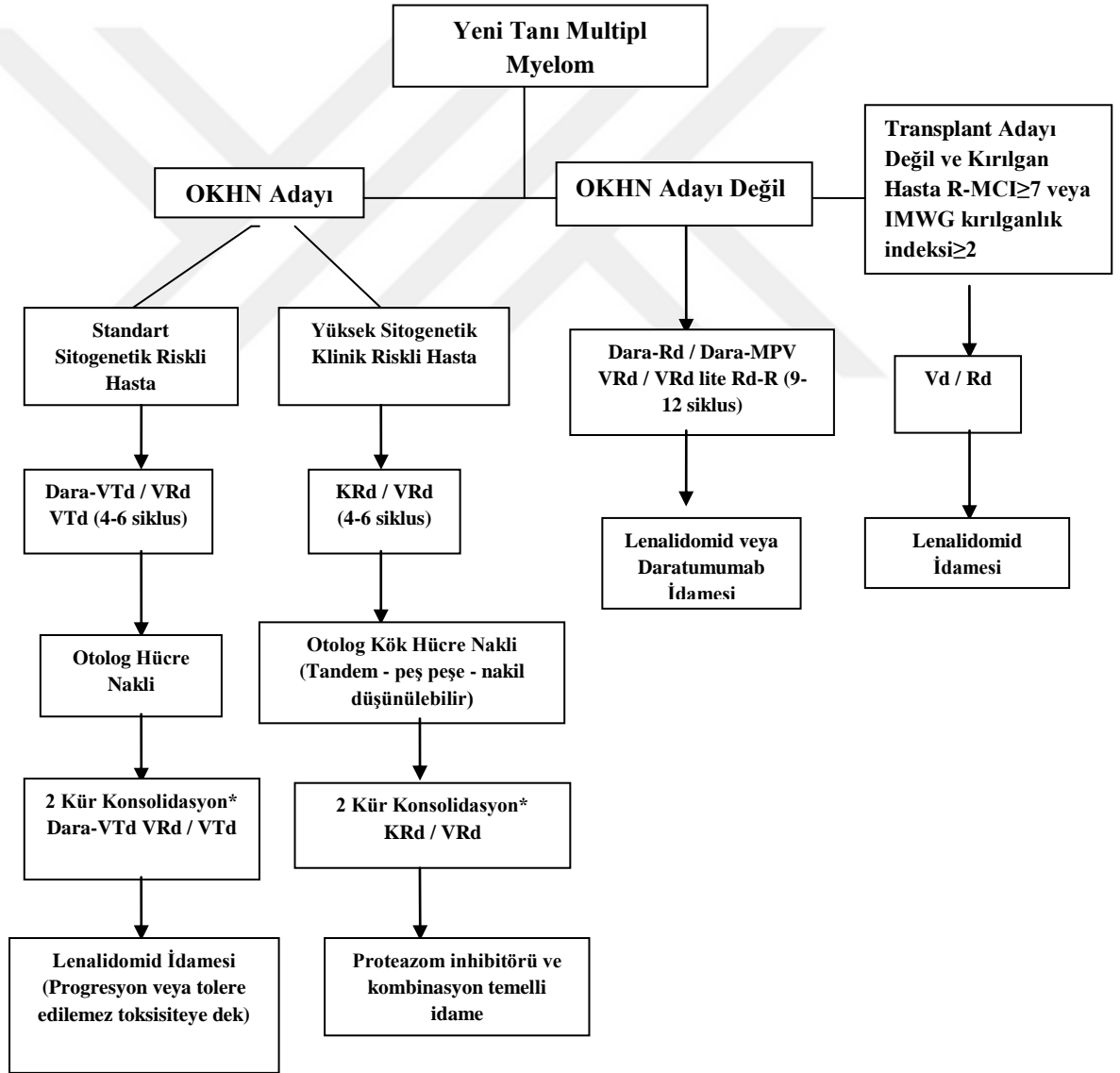
MGUS ve SMM'li hastaların aksine, MM'li hastaların tedavi edilmesi gerekir. MM tanısı doğrulandıktan sonra tedavi seçimi hastanın otolog kök hücre nakline (OKHN) uygunluğu ve komorbiditelerin olup olmamasına göre seçilir. Hastaların genetik özelliklerinin ilk tespiti, hastalığın seyri ve prognozu için önemli olup tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Örneğin trizomili hastalar lenalidomid ile tedavi rejimlerine çok iyi yanıt verse de, t(4;14) sahip yüksek riskli olgularda önce bortezomib içeren tedavilerin yararlı olacağı gösterilmiştir[52].

Yeni tanı konmuş 65 yaş altındaki MM hastalarda indüksiyon tedavisi sonrasında otolog kök hücre nakli standart kabul edilir. Bundan dolayı otolog kök hücre nakli aday hastalarında ilk kemoterapide kök hücrelere zarar verebilecek ajanlardan (örneğin, melfalan) kaçınılmalıdır. Genellikle ilk tedavi mümkün olan en az toksisiteyle, hızlı ve etkin şekilde hastalığı kontrol altına almak, hastalık ilişkili yan etkileri önlemek, erken ölüm riskini azaltmak olmalıdır.

Hastalığın tedavisindeki yeni gelişmeler ile hastaların sağ kalım süresi dramatik şekilde uzamıştır [53]. Standart riskli hastaların ortalama sağ kalım süresi 7

yıl iken, yüksek riskli hastalarda tandem OKİT olmasına rağmen sağ kalım süresi yaklaşık 3 yıl civarındadır [54]. Yeni ajanlar sağ kalım süresini uzatmıştır fakat, hastalık nüksünü engelleyememektedir(Algoritma1). Son 5 yıl içerisinde karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, iksazomib, elotuzumab ve daratumumab Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından tekrarlayan Multipl Myelom tedavisi için onaylanmıştır [55]. Yeni ajanlar kür sağlanamayan hastalarda umut vaad ediyor görünse de, OKİT tedavideki yerini korumaktadır (Algoritma 1)[56].



Algoritma 1: Yeni tanı hastalıkta tedavi

## 2.9.1 Transplant Uygun Hastalar

MM' de OKHN için uygunluk ülkeler ve kurumlar arasında farklılık gösterir. OKHN öncelikle 65 yaşından küçük hastalara yapılırken, günümüzde klinik bakımın iyileştirilmesiyle birlikte artık 70 yaşına kadar olan hastaları tedavi etmek için de uygulanmaktadır [57].

İndüksiyon tedavisi olarak otolog kök hücre nakli uygun olan hastalara proteazom inhibitörü, immünmodulator ve steroid içeren kombinasyonu başlanması uygundur.

Hastaların nakil öncesi ortalama 4-6 kür indüksiyon tedavisi alması önerilir. Tüm kombinasyonlara deksametazonun (40 mg/hafta) eklenmesi sağ kalım üzerine olumlu etkiler göstermektedir.

Standart ve yüksek riskli vakalarda primer indüksiyon tedavisinde seçilebilecek üç ilaçlı rejimler başlangıç tedavinin temelini oluşturmakta olup aşağıda sıralanmıştır.

- VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) : MM için önerilen bir indüksiyon rejimidir. Bir faz 3 çalışmasında VRD ve RD (lenalidomid, deksametazon) karşılaştırılmıştır. Artan toksisite olmasına rağmen VRD kolunda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir[58]. Bir Faz II çalışması olan (Evolution çalışması) yeni Multipl Myelom tanısı alan 140 hasta dahil edilmiştir ve bu hastalara randomize bir şekilde ilk tedavi olarak VRD, VCD veya VDCR ile verilmiştir[59] . Dört kür tedavi ardından, OR oranları VRD, VCD ve VDCR alan hastalarda sırasıyla % 73, %68 ve %80 saptanmıştır. Çok iyi kısmi yanıt (VGPR) veya daha iyi oranlar % 32, %22 ve % 33 bulunmuştur. Toksikite oranları ise %19, %12 ve %21 saptanmıştır. VRD'nin başlıca yan etkileri arasında periferik nöropati, geçici sitopeniler, döküntü, yorgunluk, derin ven trombozu (DVT) ve gastrointestinal semptomlar bulunur. Tromboprofilaksi ve antiviral profilaksi gereklidir. Lenalidomid kullanan böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla nötropeni görülmektedir [60].

- VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon): VRD uygulanamıyorsa akut böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda makul bir alternatiftir. Çok merkezli bir Faz 3 çalışmasında (IFM2013-04) bortezomib-talidomid-deksametazon (VTD) ile bortezomib -siklofosfamid-deksametazon (VCD) karşılaştırılması yapılmış, toplam 340 yeni hasta çalışmaya alınmış, genel sağkalım ve tam yanıt oranı VTD kolunda üstün bulunmuştur (VTD>VCD)[61]. VTD kolunda hematolojik yan etki az, nörolojik yan etki ise daha fazla görülmüştür.

Başka bir çalışmada ise bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD) ile bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCD) karşılaştırılmıştır. Bortezomib grubunda, siklofosfamid grubuna göre yanıt oranları daha üstün bulunmuştur[62].

VTD ile TD'yi karşılaştıran iki randomize çalışmada da daha önce tedavi edilmemiş toplam 860 hastaya tek veya çift olog kök hücre nakli uygulanmıştır. Bortezomib ilavesi, daha yüksek yanıt oranları ve PFS ile sonuçlanmıştır [63-65].

- VCD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon): Yeni teşhis edilmiş Multipl Myelomda önemli etkiye sahiptir ve VTD veya VRD'den daha ucuzdur [66]. Ön çalışmalar, VCD' nin iyi tolere edildiğini ve VRD'ye kıyasla benzer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir [67].VCD ve VAD karşılaştırmalı çalışmalarda TY, PFS ve OS'de, hastalık evresi ve kötü sitogenetik anormallikten bağımsız olarak VCD tedavisi alanlarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [68].
- VAD (vinkristin+adriamisin+deksametazon); kök hücre toksisitesinin olmaması nedeniyle standart indüksiyon tedavisi olarak uzun süre kullanılmıştır. VAD tedavisi ile %55-60 yanıt oranları sağlanmaktadır. Ancak bu tedavi ile tam yanıt oranları düşüktür. Bir çalışmada tedavi edilmemiş MM hastalarına VAD rejimi verilmiş tam yanıt oranı %5 olarak sonuçlanmıştır [69]. İmmünmodülatör ilaçların ve bortezomibin kullanıma girmesi ile daha yüksek yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım süreleri ortaya koyulmuştur. Güncel Myelom tedavisinde artık kullanılmamaktadır.

- VD (bortezomid+deksametazon); iyi tolere edilebilir bir tedavi seçeneğidir. İleri yaşta da kullanılabilir. Renal yetmezlik ve yüksek riskli hastalarda iyi bir seçenektir[70].

Monoklonal antikor olan daratumumab OKİT için uygun olan yeni tanılı MM hastalar için son yıllarda bortezomib, talidomid ve deksametazon kombinasyonuna eklenmiştir.

Faz 3 klinik çalışma olan CASSIOPEIA'da, OKİT için uygun olan yeni tanılı MM hastalar bortezomib, talidomid ve deksametazon daratumumab kombinasyonu ile (DVTD), bortezomib, talidomid ve deksametazon (VTD) karşılaştırılmıştır. DVTD kolundaki PFS, VTD koluna kıyasla daha uzun bulunmuştur. DVTD ile tedavi, yalnızca VTD' ye kıyasla ilerleme veya ölüm riskinde %53 oranında bir azalmayla sonuçlanmıştır. Otolog kök hücre nakli sonrası 100. günde sCR oranı, DVTD kolunda % 28.9 ve VTD kolunda % 20.3 oldu[71] .

Monoklonal antikor daratumumabın eklendiği dörtlü kombinasyon (daratumumab, karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) Faz I çalışmasının ilk verilerinde %86 hastada en az çok iyi kısmi yanıt (VGPR) elde edilmesi ile iyi sonuçlar sunmaktadır [72].

## 2.9.2 Transplant Uygun Olmayan Hastalar

Nakil adayı olmayan hasta grubu içinde genellikle üçlü kombinasyonlar öne çıkmaktadır. OKHN adayı olmayan hastalar için başlangıç tedavisi olarak bortezomib , lenalidomid ve deksametazon (VRD) önerilmektedir [54, 68]. Tipik olarak tedavi, yaklaşık 8-12 siklus olarak verilmektedir. Melfalan içeren; talidomid, bortezomib, lenalidomid ile üçlü kombinasyonlarının Melfalan-prednizon (MP) ikili kombinasyonuna üstünlüğü gösterilmiştir [73, 74].

Yeni tanı, nakil adayı olmayan hastalarda lenalidomid-deksametazon ikili tedavisi standart tedavi haline gelmiştir. FIRST çalışmasında toplam 1623 ileri yaş

hasta dahil edilmiş, kesintisiz lenalidomid-deksametazon alan hastaların toplam 12 siklus melfelan-talidomid-prednol alan hastalarla kıyasla progresyon ve ölüm riskinde %31 azalma ve toplam sağ kalımda 10 aylık üstünlüğe sahip olduğu gözlenmiştir[75]. Başka bir çalışmada yarıya yakını 65 yaş üstü hastalara lenalidomid-deksametazon kombinasyonuna bortezomib eklenmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiş ancak grade 3 ve üstü nöropati nedeniyle hasta tedavisi sonlandırılmıştır [76]. Yeni nesil ajanlar gelişmesine rağmen bu ajanların OKHN'e üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur. Yeni nesil ajanlar proteazom inhibitörü (PI); karfilzomib ve iksazomib, histon deasetilaz inhibitörü olan panabinostat ve iki yeni monoklonal antikor; elotuzumab ile daratumumab etkinliğini kanıtlayarak tedavideki yerlerini aldılar.

Daratumumab malign plazma hücrelerinde bulunan CD38 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Relaps refrakter myelom hastalarında bortezomib ve lenalidomid ile kombinasyonları etkili bulunmuştur. Yan etki olarak hastaların büyük bir kısmında ilk uygulamada infüzyon ilişkili reaksiyonlar görülmüştür. Ayrıca trombositopeni, nötropeni ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış gözlemlenmiştir. Tromboprofilaksi ve antiviral profilaksi gereklidir.

İksazomib, hem relaps refrakter hem de yeni tanı almış Multipl Myelomda aktif olan bir oral proteazom inhibitörüdür [77]. Haftada bir kez uygulanmaktadır, yan etki olarak daha fazla gastrointestinal semptomlar, fakat daha düşük nörotoksisite riskine sahiptir.

Panabinostat, histon deasetilaz inhibitörü olan molekül, etkisini Myelom hücrelerini by-pass ederek, proteozom inhibitörü (PI) direncine yol açan agrezom yolağını inhibe ederek gösterir. Yaklaşık %25 hastada gastrointestinal sistem semptomları (ishal vb) ve halsizlik yan etkileri görülmektedir

### 2.9.3 Kök Hücre Nakli

Hastaları OKHN açısından değerlendirirken hastanın yaşı, performans durumu ve komorbiditesi esas alınmaktadır. OKHN için uygun hastalar ortalama 4-6 siklus indüksiyon tedavisi aldıktan sonra hastalık değerlendirilmesi yapılarak mutlaka otolog kök hücre nakline yönlendirilmelidir. Hazırlama rejimi olarak Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> /gün tercih edilmektedir. OKHN sırasında tedavi ilişkili mortalite oranı %1-2 civarındadır [78].

IFM2009 çalışmasında bortezomib-lenalidomid içeren (VRD) güçlü indüksiyon sonrasında 1 yıllık lenalidomid idame tedavisi ile VRD indüksiyonu sonrası OKHN yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Nakil yapılan hastalarda hastaliksız sağkalım üstünlüğü saptanırken, toplam sağ kalımda farklılık gösterilememiştir [16]. Dirençli ve nüks hastalarda yeni eklenen tedaviler ile alınan sonuçlar ışığında allojenik nakilin Myelomdaki yeri oldukça kısıtlıdır. Tedavi ilişkili mortalite %20 civarındadır. Yüksek riske sahip, dirençli-nüks vakalar arasından seçilerek uygun hastada uygulanabilir.

### 2.9.4 İdame Tedavisi

OKİT sonrası idame tedavi önerilmektedir. Lenalidomid idamesi, sekonder malignite riskinde 2-3 kat artışla ilişkilidir ve hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir. Nakil öncesi indüksiyon tedavisi sırasında da lenalidomid almış olan hastalarda aynı ajanla idame verilmesinin toplam sağ kalım üstünlüğü sağladığı belirtilmiştir [79]. Orta ve yüksek riskli hastalarda ise bortezomib idamesi ön plana çıkmaktadır. OKHN sonrasında tek ajan bortezomib idamesi olan HOVON çalışmasında sağkalım oranında artış saptanmıştır [80].

### 2.9.5 Relaps Multipl Myelom

Multipl Myelom, nüks ve remisyonlarla seyreden bir kliniğe sahiptir ve remisyon süresi her rejimle azalır. Tekrarlayan vakalarda tedavi seçimi karmaşıktır hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditesi, öncesinde ne kadar ve ne tedavi uygulandığına, son tedavi üzerinden geçen zamana, nüksün tipine (klinik veya biyokimyasal nüks) ve sitogenetik risk faktörlerine göre tedavi rejimi seçilmelidir. İlk nakil sonrasında 24 aydan uzun süre remisyonunda kalan hastalarda 2. OKHN yapılması önerilmektedir [81]

Karfilzomib daha güçlü bir proteozom inhibitörüdür. Relaps refrakter hasta grubunda karfilzomibin bortezomib ile karşılaştırma edildiğinde sitogenetik riskten bağımsız olarak yanıt ve progresyonsuz sağkalım üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. Yapılan Faz 3 çalışmaları (ASPIRE ve ENDEAVOR) lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyonunun yanıt oranı, toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkili olduğu göstermiştir [82, 83]. Daha güçlü etkiye sahip olmasına rağmen nörotoksisite etkisi daha az saptanmıştır. Bir kısım hastada ciddi kardiyak yan etkiler gözlemlenmiştir.

Çok merkezli bir Faz 3 çalışmasında (ENDURANCE E1A11), transplantasyon adayı olmayan önceden tedavi edilmemiş MM'li 1000'den fazla hastada, KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) ve VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) karşılaştırılmıştır. Dokuz aylık takipte progresyonsuz sağkalım KRD grubunda 34,6 ay, VRD grubunda ise 34 ay bulunmuştur. Her iki grupta da medyan genel sağkalıma ulaşılmamıştır [84].

Bortezomib veya lenalidomid idamesi tedavisi ile nüks olan hastalarda yeni nesil ilaçlardan birini içeren kombine tedaviye başlanması veya yeni sınıf bir ilacın başlanması uygundur[85]. Lenalidomid idame tedavisi altında performans durumu iyi hastalarda nüks olması halinde yeni nesil ajanlardan karfilzomib, pomalidomid [86] veya daratumumab, bortezomib [87] kombinasyonu önerilmektedir. Bortezomib idamesi altında nüks gelişen hastalarda daratumumab-lenalidomid birlikte kullanımı

faydalı görünmektedir [88]. İki veya daha fazla nüks görülen hastaların bortezomib, iksazomib ve lenalidomid ajanlara dirençli olmaları yüksektir. Bu hastalarda bortezomib yerine karfilzomib, lenalidomid yerine pomalidomid gibi yeni nesil ilaçlar kullanmak faydalıdır.

Sonuç olarak, MM relaps ve remisyonlarla giden, OKHN ve yeni geliştirilen ajanlara rağmen halen tedavi edilmesi zor bir hastalık olarak seyr etmektedir.

## **2.10 Yanıt Değerlendirme**

2014 yılında tedaviye yanıt ve hastalık nüksünü saptamak için IMWG (International Myeloma Working Group) tarafından belirlenen yanıt kriterleri ile birlikte tedavi yanıtları standardize edilmiştir. Her tedavi küründen sonra hastalığın tedaviye nasıl cevap verdiğini değerlendirmek gerekiyor. Tercih edilen yöntemler serum ve idrarda monoklonal (M) proteinine, tam yanıtı belirlemek için kemik iliği değerlendirmesi yapılması önerilir [Tablo 6].

**Tablo 6. IMWG Yanıt Kriterleri**

|   |   |
|---|---|
| <b>Sıkı Tam Yanıt (sTY):</b>  | Aşağıda bahsedilen tam yanıt (TY) kriterlerine uymakla birlikte normal serum serbest zincir oranı ve kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin yokluğu  |
| <b>Tam Yanıt(TY)</b>  | İmmünfiksasyon ile bakıldığında serumda ve idrarda monoklonal proteinin olmaması, plazmasitom bulunmaması ve kemik iliği biyopsisinde %5'ten az klonal plazma hücrelerinin bulunmasıdır.<br>Bu kriterlere ek olarak serum ve idrarda FLC'nin de normal olması gerekmektedir.  |
| <b>Çok İyi Parsiyel Yanıt (VGPR)</b>  | Serum ve idrar M-proteini immünofiksasyonla saptanabilir, ancak elektroforezde normaldir veya Serum M-proteininde düzeyinde %90'dan fazla azalma veya 24 saatte <100 mg idrar M-protein seviyesi olması gerekmektedir.  |
| <b>Parsiyel Yanıt (PY)</b>  | Serum M-proteini düzeyinin $\geq$ %50 azalması ve 24 saatlik idrar M-proteini düzeyinin %90 oranında azalması veya < 200 mg/24 saat olmasıdır. Ölçülebilir M-proteini olmayan hastalarda serum ve idrar FLC ölçümlerinde etkilenen serbest zincirin etkilenmeyen serbest zincire oranının $\geq$ %50 azalmış olması gerekmektedir. FLC oranlarının da ölçülemediği durumlarda kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücre sayısında en az %50 oranında 31 azalma izlenmelidir. Plazmasitumlu hastalarda kısmi yanıt denmesi için plazmasitom boyutlarının en az %50 oranında azalmış olması gerekmektedir. |
| <b>Minimal Yanıt (MY)</b>   | Serum M proteinin $>$ %25- $<$ %49 oranında ve 24 saatlik idrarda M proteinin %50-89 oranında azalmasıdır. Bunlara ek olarak yumuşak doku plazmasitom boyutlarının $>$ %50 oranında küçülmesi gerekmektedir.  |
| <b>Stabil Hastalık (SH)</b>   | TY, VGPR, PR veya progresif hastalık için kriterleri karşılamıyor   |
| <b>Progresif Hastalık (PH)<br/>Tüm hastalarda (Tam yanıt olanlar dahil) progresyon ve progresyonsuz sağkalm son</b> | Aşağıdakilerden herhangi birini veya daha fazlasını gerektirir bazal düzeye göre $>$ %25 artış;<br>Serum M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış $>$ 0.5 g / dl olmalıdır)<br>İdrar M bileşeni artışı ve/veya mutlak artış $>$ 200 mg / 24 saat olmalıdır<br>Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyi olmayan   |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>noktalarını hesaplamak için kullanılır (primer progresif hastalık ve tedavinin başlangıç ve bitişi dahil)</b></p> | <p>hastalarda: Serbest ve çözülmemiş hafif zincir seviyeleri arasındaki fark &gt;10mg mutlak artış olmalı</p> <p>Kemik iliği plazma hücre yüzdesi mutlak artış <math>\geq</math>%10 olmalıdır</p> <p>Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişimi veya</p> <p>Mevcut kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda artış</p> <p>Hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyum &gt; 11,5mg/dl)</p>  |
| <p><b>Klinik Relaps</b></p>   | <p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yeni gelişen plazmasitom veya kemik lezyonu (osteoporotik kırıklar hariç)</li> <li>• Daha önceden var olan plazmasitom boyutlarında %50 artış (ve <math>\geq</math>1 cm)</li> <li>• Hiperkalsemi (&gt;11 mg/dL) o</li> <li>• Hemoglobin düzeyinde <math>\geq</math>2 mg/dL azalma (kemoterapiye sekonder olmayacak veya MM harici nedenlerden bağımsız olacak)</li> <li>• Tedavi başlangıcından sonra serum kreatinin düzeyinde &gt;2 mg/dL artış</li> <li>• Serum paraproteinlerine bağlı hiperviskozite</li> </ul> |
| <p><b>Komplet Yanıttan Relaps</b></p>   | <p>Aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlası: Serum veya idrar M-proteininin immünofiksasyon veya elektroforez ile yeniden ortaya çıkması, kemik iliğinde <math>\geq</math>%5 plazma hücrelerinin gelişimi ve başka bir ilerleme belirtisinin ortaya çıkması (yeni plazmasitom, litik kemik) lezyon veya hiperkalsemi</p>  |

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2006-2020 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip ve tedavisi yapılan Multipl Myelom tanısı almış otolog kök hücre nakli yapılan 18 yaşından büyük olan 111 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler retrospektif olarak dosya kayıtları ya da hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden sağlanmıştır. Dosya kayıtları belirgin eksik olan hastalar dışında tüm hastalar çalışma içinde yer aldı.

Klinik değerlendirme olarak MM tanısı alan hastaların yaş ve cinsiyet değerlendirildi.

Laboratuvar değerlendirmede tam kan sayımları, beta-2 mikroglobulin değerleri, Ig alt tip dağılımı, serumda kappa/lambda değerleri, ortalama kreatinin ve MDRD ile hesaplanan GFR değerleri, ortalama LDH değerleri, ortalama albumin ve kalsiyum değerleri değerlendirilmiştir.

Evreleme amacıyla albümin ve beta-2 mikroglobulin değerlerini içeren ISS kullanılmıştır.

Kemik iliği değerlendirmesinde kemik iliği infiltrasyonu oranları ve görüntüleme yöntemleri ile Myelom kemik hastalığı incelenmiştir.

Tedavi ve yanıt değerlendirmesinde hastaların otolog kök hücre nakline kadar olan tüm aldıkları tedaviler, yanıtlar, genel sağkalımlar tespit edilmeye çalışılmıştır. Yanıt değerlendirme için IMWG yanıt kriterleri kullanılmıştır. Progresyonsuz sağkalım ilk indüksiyon tedavisinin başlanması anından progresyona kadar olan süre olarak alınmıştır. Genel sağkalım ilk tanı anından herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak alınmıştır.

Dikkat çekmemiz gereken bir nokta, tedaviler planlanırken ülkemiz için Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kurallarına uyulması gerekliliği olmasıdır. 2014 yılına kadar yeni nesil ajanların SUT gereği ilk basamak tedavisi olarak VAD rejimi uygulanmış ve sonrasında yanıt değerlendirilmesi yapılarak, yetersiz yanıt olduğu zaman yeni tedavi seçenekleri uygulanmıştır. Bu nedenle 2012 yılına kadar çalışmamızda olan bir grup hasta VAD rejimi tedavisini ilk sırada almıştır. 2014 yılından sonra geri ödeme koşullarına göre VCD, VTD kullanılmıştır. Bortezomib (iv veya subkutan) genellikle deksametazon ve siklofosfamid (intravenöz) veya talidomid ile kombine edilerek kullanılmıştır. Hastalarımızın hepsine birinci basamakta OKİT uygulanmıştır.

### **3.2 İstatistiksel Analiz**

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerde karşılaştırmalar ki-kare ve fisher testleri ile yapılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrow-Smirnow testi ile sınanmıştır. Veriler normal dağılım göstermediğinden ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test kullanılmıştır. Çok gözlü tablolarda istatistiksel anlamlılığın kaynağını bulmak adına post hoc analizler yapılmış ve p değerinde bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Analizler SPSS 20 programında yapılmış olup istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 54'ü (%48,6) erkek, 57'si (%51,4) kadın olmak üzere toplam 111 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Tanı sırasındaki medyan yaş 62.0 (40-79). Çalışma grupları arasında demografik veriler benzerdir (Tablo 7). Çalışma gruplarına göre genetik özellikler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 8).

**Tablo 7.** Çalışma gruplarına göre demografik veriler

|          |       | VAD            |        | VCD              |        | VELDEX           |        | VTD              |        | Total hasta  |        | P                  |
|----------|-------|----------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|--------------|--------|--------------------|
|          |       | n              | (%)    | n                | (%)    | n                | (%)    | n                | (%)    | n            | (%)    |                    |
| Cinsiyet | Erkek | 11             | (57.9) | 23               | (47.9) | 14               | (46.7) | 6                | (42.9) | 54           | (48.6) | 0.826 <sup>a</sup> |
|          | Kadın | 8              | (42.1) | 25               | (52.1) | 16               | (53.3) | 8                | (57.1) | 57           | (51.4) |                    |
| Yaş*     |       | 62 (44.0-79.0) |        | 61.0 (46.0-76.0) |        | 65.5 (49.0-78.0) |        | 61.0 (40.0-71.0) |        | 62.0 (40-79) |        | 0,023 <sup>b</sup> |

\* Ölçümsel verilerde ortanca minimum-maksimum değerler sunulmuştur, <sup>a</sup>Fisher testi, <sup>b</sup> Kruskal Wallis testi

**Tablo 8.** Çalışma gruplarına göre genetik özellikler

|          |     | VAD |         | VCD |         | VELDEX |         | VTD |         | p <sup>a</sup> |
|----------|-----|-----|---------|-----|---------|--------|---------|-----|---------|----------------|
|          |     | n   | (%)     | n   | (%)     | n      | (%)     | n   | (%)     |                |
| T(11;14) | Yok | 17  | (100.0) | 46  | (100.0) | 28     | (100.0) | 14  | (100.0) | *              |
|          | Var | 0   | (0.0)   | 0   | (0.0)   | 0      | (0.0)   | 0   | (0.0)   |                |
| T(4;14)  | Yok | 17  | (100.0) | 45  | (97.8)  | 26     | (96.3)  | 13  | (92.9)  | 0.340          |
|          | Var | 0   | (0.0)   | 1   | (2.2)   | 1      | (3.7)   | 1   | (7.1)   |                |
| del 17p  | Yok | 17  | (100.0) | 43  | (95.6)  | 27     | (96.4)  | 14  | (100.0) | >0.999         |
|          | Var | 0   | (0.0)   | 2   | (4.4)   | 1      | (3.6)   | 0   | (0.0)   |                |

<sup>a</sup>Fisher testi

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardaki yan etki profillerini hematolojik ve non –hematolojik olarak iki ayrı grupta değerlendirdik. Hematolojik olarak anemi, nötropeni ve trombositopeni, non –hematolojik olarak ise periferik nöropati ve ishal bulgularını karşılaştırdık.

Hematolojik bulgulardan anemi VCD grubunda toplam 4 hastada, VTD grubunda ise toplam 3 hastada görüldü. Nötropeni değerine baktığımızda ise VCD grubunda 9 hastada VTD grubunda ise 2 hastada görüldü. Aynı zamanda trombositopeni değerlerine baktığımızda VCD grubundaki 25 hastada, VTD grubunda ise 7 hastada trombositopeni görülmüştür. Çalışma gruplarımızdaki hastaların hematolojik yan etkileri oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Non-hematolojik yan etki profili açısından incelediğimizde nörolojik semptomlardan periferik polinöropati bulgusunu evrelerine göre gruplaştırdık. Evre 1 polinöropati VELDEX grubunda toplam 2 hastada, VTD grubunda ise 1 hastada görülmüş, evre 2 polinöropati VCD ve VTD gruplarının her birinde 2 hastada, evre 3 polinöropati ise çalışmamıza aldığımız hiçbir hastada görülmemiştir. Evre 1 ve evre 2 polinöropati açısından gruplarımız karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aynı zamanda non-hematolojik bulgulardan olan ishal sadece VELDEX grubunda toplam 3 hastada görülmüştür.

Yan etki profili ile benzer olarak klinik özellikler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 9, 10, 11).

**Tablo 9.** Çalışma gruplarına göre klinik özellikler

|                          |     | VAD |         | VCD |        | VELDEX |        | VTD |         | p <sup>a</sup> |
|--------------------------|-----|-----|---------|-----|--------|--------|--------|-----|---------|----------------|
|                          |     | n   | (%)     | n   | (%)    | n      | (%)    | n   | (%)     |                |
| Kronik böbrek yetmezliği | Yok | 19  | (100.0) | 41  | (85.4) | 21     | (80.8) | 14  | (100.0) | 0.092          |
|                          | Var | 0   | (0.0)   | 7   | (14.6) | 5      | (19.2) | 0   | (0.0)   |                |
| Kemik tutulumu           | Yok | 2   | (10.5)  | 9   | (19.1) | 3      | (10.7) | 0   | (0.0)   | 0.278          |
|                          | Var | 17  | (89.5)  | 38  | (80.9) | 25     | (89.3) | 14  | (100.0) |                |

<sup>a</sup>Fisher testi**Tablo 10.** Çalışma gruplarına göre non-hematolojik yan etkiler

|                     |     | VAD |         | VCD |         | VELDEX |         | VTD |         | p <sup>a</sup> |
|---------------------|-----|-----|---------|-----|---------|--------|---------|-----|---------|----------------|
|                     |     | n   | (%)     | n   | (%)     | n      | (%)     | n   | (%)     |                |
| Grade1 polinöropati | Yok | 1   | (100.0) | 37  | (100.0) | 4      | (66.7)  | 11  | (91.7)  | 0.141          |
|                     | Var | 0   | (0.0)   | 0   | (0.0)   | 2      | (33.3)  | 1   | (8.3)   |                |
| Grade2 polinöropati | Yok | 1   | (100.0) | 35  | (94.6)  | 5      | (100.0) | 10  | (83.3)  | 0.436          |
|                     | Var | 0   | (0.0)   | 2   | (5.4)   | 0      | (0.0)   | 2   | (16.7)  |                |
| Grade3 polinöropati | Yok | 1   | (100.0) | 37  | (100.0) | 5      | (100.0) | 11  | (100.0) | *              |
|                     | Var | 0   | (0.0)   | 0   | (0.0)   | 0      | (0.0)   | 0   | (0.0)   |                |
| İshal               | Yok | 1   | (100.0) | 37  | (100.0) | 2      | (40.0)  | 12  | (100.0) | 0.535          |
|                     | Var | 0   | (0.0)   | 0   | (0.0)   | 3      | (60.0)  | 0   | (0.0)   |                |

\* Gözlerden birinde veri bulunmadığından p değeri hesaplanamamıştır.

<sup>a</sup>Fisher testi

**Tablo 11.** Çalışma gruplarına göre hematolojik yan etkiler

|                |     | VAD |         | VCD |        | VELDEX |         | VTD |        | p <sup>a</sup> |
|----------------|-----|-----|---------|-----|--------|--------|---------|-----|--------|----------------|
|                |     | n   | (%)     | n   | (%)    | n      | (%)     | n   | (%)    |                |
| Anemi          | Yok | 1   | (100.0) | 33  | (89.2) | 4      | (100.0) | 9   | (75.0) | 0.349          |
|                | Var | 0   | (0.0)   | 4   | (10.8) | 0      | (0.0)   | 3   | (25.0) |                |
| Nötropeni      | Yok | 1   | (100.0) | 29  | (76.3) | 4      | (100.0) | 10  | (83.3) | 0.701          |
|                | Var | 0   | (0.0)   | 9   | (23.7) | 0      | (0.0)   | 2   | (16.7) |                |
| Trombositopeni | Yok | 1   | (100.0) | 13  | (34.2) | 4      | (100.0) | 6   | (46.2) | 0.427          |
|                | Var | 0   | (0.0)   | 25  | (65.8) | 0      | (0.0)   | 7   | (53.8) |                |

<sup>a</sup>Fisher testi

Çalışma gruplarına göre hastalık evresi, tedavi, nüks ve sağkalım verileri incelendiğinde ISS evreleri ve nüks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. ISS evresinde anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VELDEX grubunda VAD grubuna, VCD grubunda ise VTD grubuna göre ileri evre hastalık oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir. Diğer ikili kıyaslamalar benzerdir (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çalışma gruplarına göre ISS evreleri

|     |        | VAD <sup>1</sup> |        | VCD <sup>2</sup> |        | VELDEX <sup>3</sup> |        | VTD <sup>4</sup> |        | p                        |
|-----|--------|------------------|--------|------------------|--------|---------------------|--------|------------------|--------|--------------------------|
|     |        | n                | (%)    | n                | (%)    | n                   | (%)    | n                | (%)    |                          |
| ISS | Evre 1 | 7                | (53.8) | 12               | (27.3) | 6                   | (28.6) | 7                | (53.8) | <b>0.013<sup>a</sup></b> |
|     | Evre 2 | 5                | (38.5) | 12               | (27.3) | 8                   | (38.1) | 6                | (46.2) |                          |
|     | Evre 3 | 1                | (7.7)  | 20               | (45.5) | 7                   | (33.3) | 0                | (0.0)  |                          |

OKİT: Otolog Kök Hücre Transplantasyonu, ISS: Uluslararası Skorlama Sistemi

<sup>a</sup>Fisher testi, Post Hoc: ISS için: 1-3, 2-4 anlamlı

Çalışma gruplarına göre indüksiyon tedavi sonrası yanıt verileri incelendiğinde VAD grubunda toplam 19 hastanın 5’de (%26,3) ,VCD grubundaki toplam 48 hastanın 13’de (%27,1) ,VELDEX grubunda toplam 30 hastanın 10’da (%33,3) ve VTD grubunda toplam 14 hastanın 6’da (%42,9) tam yanıt (CR) görülmüştür. Total olarak tam yanıt tüm gruplarda 34 (%30,6) hastada görülmüştür.

VGPR oranı VAD grubunda %52,6, VCD grubunda %50,VELDEX grubunda %56,7 ve VTD grubunda %35,7 hastada görülmüştür. Çalışma gruplarına göre indüksiyon tedavi sonrası yanıt dağılımı benzerdir(Tablo 13).

**Tablo 13.** Çalışma gruplarına göre indüksiyon tedavisi sonrası yanıt verileri

|   |      | VAD <sup>1</sup> |          | VCD <sup>2</sup> |          | VELDEX <sup>3</sup> |          | VTD <sup>4</sup> |          | Total |          | P          |
|---|------|------------------|----------|------------------|----------|---------------------|----------|------------------|----------|-------|----------|------------|
|   |      | n                | (%)      | n                | (%)      | n                   | (%)      | n                | (%)      | n     | (%)      |            |
| İndüksiyon<br>tedavisi<br>sonrası yanıt | CR   | 5                | (26.3)   | 13               | (27.1)   | 10                  | (33.3)   | 6                | (42.9)   | 34    | 30.6     | 0.700<br>a |
|   | VGPR | 10               | (52.6)   | 24               | (50.0)   | 17                  | (56.7)   | 5                | (35.7)   | 56    | 50.4     |            |
|   | PR   | 4                | (21.1)   | 11               | (22.9)   | 3                   | (10.0)   | 3                | (21.4)   | 21    | 18.9     |            |
| Total                                   |      | 19               | (100.00) | 48               | (100.00) | 30                  | (100.00) | 14               | (100.00) | 111   | (100.00) |            |

Çalışma gruplarına göre diğer değişkenlerin (İndüksiyon tedavi sonrası yanıt, OKİT sonrası yanıt, Post-tx sonrası idame varlığı ve sağkalım durumu) dağılımı benzerdir (Tablo 14).

**Tablo 14.** Çalışma gruplarına göre okit sonrası yanıt verilerinin incelenmesi

|                    |      | VAD <sup>1</sup> |        | VCD <sup>2</sup> |        | VELDEX <sup>3</sup> |        | VTD <sup>4</sup> |         | p                  |
|--------------------|------|------------------|--------|------------------|--------|---------------------|--------|------------------|---------|--------------------|
|                    |      | n                | (%)    | n                | (%)    | n                   | (%)    | n                | (%)     |                    |
| OKİT sonrası yanıt | CR   | 14               | (73.7) | 24               | (50.0) | 19                  | (63.3) | 7                | (50.0)  | 0.225 <sup>a</sup> |
|                    | VGPR | 2                | (10.5) | 20               | (41.7) | 9                   | (30.0) | 5                | (35.7)  |                    |
|                    | PR   | 3                | (15.8) | 4                | (8.3)  | 2                   | (6.7)  | 2                | (14.3)  |                    |
| İkinci nakil       | Yok  | 13               | (68.4) | 40               | (83.3) | 26                  | (86.7) | 14               | (100.0) | 0.112 <sup>a</sup> |
|                    | Var  | 6                | (31.6) | 8                | (16.7) | 4                   | (13.3) | 0                | (0.0)   |                    |

<sup>a</sup>Fisher testi

Nüks varlığında istatistiksel anlamlılığın kaynağı incelendiğinde VCD grubunda nüks oranı VAD grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Diğer ikili kıyaslamalar benzerdir (Tablo 15).

**Tablo 15.** Çalışma gruplarına göre nüks ve sağkalım verileri

|                 |     | VAD <sup>1</sup> |        | VCD <sup>2</sup> |        | VELDEX <sup>3</sup> |        | VTD <sup>4</sup> |         | p                  |
|-----------------|-----|------------------|--------|------------------|--------|---------------------|--------|------------------|---------|--------------------|
|                 |     | n                | (%)    | n                | (%)    | n                   | (%)    | n                | (%)     |                    |
| Nüks varlığı    | Yok | 5                | (26.3) | 29               | (60.4) | 12                  | (40.0) | 5                | (35.7)  | 0.046 <sup>b</sup> |
|                 | Var | 14               | (73.7) | 19               | (39.6) | 18                  | (60.0) | 9                | (64.3)  |                    |
| Sağkalım durumu | Sağ | 15               | (78.9) | 39               | (81.3) | 22                  | (73.3) | 14               | (100.0) | 0.188 <sup>a</sup> |
|                 | Ex  | 4                | (21.1) | 9                | (18.8) | 8                   | (26.7) | 0                | (0.0)   |                    |

<sup>a</sup>Fisher testi, <sup>b</sup>Ki-kare testi, Post Hoc: Nüks varlığı için 1-2 anlamlı

Çalışma gruplarına göre laboratuvar verileri ve tedavi parametreleri incelendiğinde Hb, Ca,  $\beta_2$ MG, LDH, kreatin ve MDRD/GFR ile anlamlı ilişkiler elde edilmiştir (Tablo 16).

Tanı sırasında Hb için anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VTD grubunda ortanca değer VCD ve VELDEX gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Tanı sırasında Hb için diğer ikili kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16).

Tanı sırasında Ca için anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VCD grubunda ortanca değer VELDEX grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tanı sırasında Ca için diğer ikili kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16).

$\beta_2$ MG için anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VAD grubunda ortanca değer VCD grubuna göre daha düşük bulunmuştur.  $\beta_2$ MG için diğer ikili kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16).

Tanı sırasında kreatinin için anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VTD grubunda ortanca değer VELDEX grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Tanı sırasında kreatinin için diğer ikili kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16. **Çalışma gruplarına göre laboratuvar verileri**

16).

Tanı sırasında MDRD/GFR için anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VTD grubunda ortanca değer VELDEX grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tanı sırasında MDRD/GFR için diğer ikili kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16. **Çalışma gruplarına göre laboratuvar verileri**

16).

**Tablo 16.** Çalışma gruplarına göre laboratuvar verileri

|                                       | VAD <sup>1</sup>   | VCD <sup>2</sup>    | VELDEX <sup>3</sup> | VTD <sup>4</sup>    | p <sup>a</sup> |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|
|                                       | Medyan (Min-Max)   | Medyan (Min-Max)    | Medyan (Min-Max)    | Medyan (Min-Max)    | 0.448          |
| Ig G g/L                              | 25.8 (2.6-83.0)    | 10.6 (2.6-106.8)    | 30.0 (2.8-63.0)     | 35.3 (1.8-70.4)     | 0.476          |
| Ig M g/L                              | 0.3 (0.0-3.9)      | 0.3 (0.0-1.6)       | 0.2 (0.0-1.3)       | 0.4 (0.1-1.6)       | 0.270          |
| Ig A g/L                              | 0.7 (0.2-81.4)     | 0.8 (0.1-77.1)      | 0.3 (0.1-45.3)      | 1.7 (0.2-35.8)      | 0.442          |
| Hb g/dL                               | 10.5 (9.0-14.4)    | 10.1 (5.7-16.0)     | 9.5 (5.8-14.9)      | 11.6 (8.3-15.4)     | <b>0.002</b>   |
| Plt 10 <sup>3</sup> / µL              | 229.0 (81.0-740.0) | 226.5 (109.0-573.0) | 241.5 (117.0-456.0) | 218.0 (109.0-383.0) | 0.430          |
| Ca mg/dL                              | 9.6 (7.7-12.5)     | 10.0 (8.4-16.5)     | 9.4 (7.6-13.4)      | 9.8 (8.8-14.3)      | <b>0.037</b>   |
| β2MG ng/mL                            | 2540 (1851-3665)   | 4646 (10-18700)     | 4530 (1558-18600)   | 2953 (1836-4774)    | <b>0.018</b>   |
| Alb g/dL                              | 3.5 (3.0-4.7)      | 3.8 (2.0-4.8)       | 3.8 (2.4-4.5)       | 3.7 (3.0-4.9)       | 0.909          |
| Kreatinin mg/dL                       | 0.7 (0.6-1.1)      | 1.1 (0.4-9.3)       | 1.2 (0.5-7.3)       | 0.7 (0.5-4.1)       | <b>0.009</b>   |
| MDRD/GFR ml/min/1.73                  | 93.0 (59.0-151.0)  | 61.3 (4.9-162.0)    | 55.6 (8.0-138.0)    | 100.5 (11.0-150.0)  | <b>0.015</b>   |
| Kemik iliğinde plazma hücre oranı (%) | 42.0 (0.0-80.0)    | 52.5 (0.0-95.0)     | 52.5 (0.0-96.0)     | 60.0 (0.0-90.0)     | 0.606          |

Hb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, Ca: Kalsiyum, β2MG: Beta 2 mikroglobulin, Alb: albumin, LDH: Laktat dehidrogenaz.

<sup>a</sup>Kruskal Wallis testi, Post Hoc: Hb g/dl: 2-4, 3-4 anlamlı, tanı Ca mg/dl: 2-3 anlamlı, β2MG ng/ml: 1-2 anlamlı, LDH µ/l: 1-3 ve 2-4 dışı hepsi anlamlı, tanı kreatin mg/dl: 3-4 anlamlı, MDRD/GFR ml/min/1.73: 3-4 anlamlı

Çalışma grupları arasında hastalısız sağkalım süresi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde VCD grubunda hastalısız sağkalım süresinin VTD grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (0.048). Diğer

gruplar arası ikili kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 17).

Araştırma grupları arasında her bir grup için yeterli sayıda ölüm ve sağkalım durumu bulunmadığından genel sağkalım süresi karşılaştırılamamıştır.

**Tablo 17.** Çalışma gruplarına göre hastalısız sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

|                     | Medyan | %95 Güven Aralığı |           | p     |
|---------------------|--------|-------------------|-----------|-------|
|                     |        | Alt sınır         | Üst Sınır |       |
| VAD <sup>1</sup>    | 26.0   | 9.3               | 42.6      | 0.048 |
| VCD <sup>2</sup>    | 78.0   | 32.7              | 123.2     |       |
| VELDEX <sup>3</sup> | 44.0   | 7.7               | 80.2      |       |
| VTD <sup>4</sup>    | 25.0   | 15.6              | 34.3      |       |
| Tüm Çalışma Grubu   | 44.0   | 23.7              | 64.2      |       |

VAD: Vinkristin-Adriamisin-Deksametazon, VCD: Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon, VELDEX: Bortezomid-Dekzametazon, VTD: Bortezomib-Talidomid-Deksametazon

Post-hoc analizler: 2-4 kıyaslaması anlamlı, diğer ikili kıyaslamalar istatistiksel olarak benzer.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama sağkalım süresi 160 aydır (Tablo 18).

**Tablo 18.** Çalışma grubunda ortalama sağkalım süresi

| Ortalama | %95 Güven Aralığı |           |
|----------|-------------------|-----------|
|          | Alt sınır         | Üst Sınır |
| 160.0    | 136.7             | 183.3     |

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Multipl Myelom tüm kanserlerin %1'ini ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur[89]. Multipl Myelomda genel sağkalım tahminleri literatürlerdeki kaynaklarda farklılık göstermektedir. Modern tedavide kullanan randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler multipl Myelomda medyan sağkalımın yaklaşık 6 yıl olduğunu göstermektedir [90]. Multipl Myelomda ortalama genel sağkalım (OS) yaklaşık 8 yıldır [91]. Ancak 75 yaş üstü hastalarda ise medyan genel sağkalım daha düşüktür ve yaklaşık 5 yıl olarak bildirilmektedir [90]. Multipl Myelom erkeklerde biraz daha yaygın görülmektedir [92].

Greipp ve arkadaşlarının 10.750 semptomatik Myelom hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların medyan yaşı 60, % 57'si ise erkek olduğu bildirilmiştir [93].

Kyle ve arkadaşlarının çalışmasında multipl Myelomun görülme insidansının yaşla birlikte artmakta olduğu ve tanı anında ortanca yaşın 66 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada erkek kadın hasta oranı 1,3 olarak gözlenmiştir [94].

Bizim çalışmamızda da hastaların medyan yaşı VAD grubunda 62 yaş, VCD grubunda 61 yaş, VELDEX grubunda 65,5 yaş ve VTD grubunda 61 yaş olarak bulundu. Toplan 111 hastamızın medyan yaşı 62 olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın 54'ü (%48,6) erkek, 57'si (%51,4) kadın idi. Çalışmamızın sonuçlarının yukarıdaki çalışmalarla uyumluluk göstermemesinin nedeni hastalarımızın yaş ortalamasının daha genç olması ve aynı zamanda OKİT yapılmış olması ile ilişkilendirilebilir.

Kyle ve arkadaşlarının 1027 hasta üzerinde yaptığı çalışmada aneminin (Hb<10g/dL) Multipl Myelom hastalarında kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [39]. Çalışmamızda 4 grupta da tanı anında anemi saptanmış olsa da sadece VCD grubunda hastaların ortalama hemoglobin değeri <10 g/dL idi.

Çalışmamızın primer hedefi olmadığı için anemi ile sağkalım ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Multipl Myelomda böbrek tutulumu da sık görülen önemli kriterlerden biri olup serum kreatinin yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Vania H. ve arkadaşlarının 3664 hasta üzerinde yaptığı çalışmada kreatinin değeri hastaların %76-da <2mg/dl, %24-de >2mg/dl saptanmıştır [95].

Ludwig ve arkadaşlarının 10549 hasta üzerinde yapmış olduğu başka bir çalışmada ise hastaların %16,95 de tanı anında kreatin değeri >2mg/dl olarak saptanmıştır [96].

Bizim çalışmamızda hastaların kreatinin değerleri VCD ve VELDEX grubunda yüksek bulunmuştur. VCD grubunda PFS diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur, fakat kreatinin değerleri ile sağkalım arasında ilişki değerlendirilmemiştir.

Multipl Myelom hastalarında hiperkalsemi sık görülmektedir.

Zagouri F. ve arkadaşlarının yaptığı yeni tanı almış semptomatik 2129 MM hastasını içeren bir çalışmada hiperkalsemin erken ölüm riskinde iki kat artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir [97].

Ludwig ve arkadaşlarının 10549 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %33' de serum Kalsiyum değeri  $\geq 10$  mg/dl saptanmıştır [96].

Bizim çalışmamızda VCD hasta gruplarında hiperkalsemi diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamız yukarıdaki kaynaklarla uyumluluk göstermektedir.

Multipl Myelom hastalarında ilk tanı anındaki evre ile ortalama sağkalım arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da evreleme amacıyla ISS kullanılmıştır.

Greipp ve arkadaşları, yaptıkları 10750 MM hastasını içeren çalışmada hastaların %28'i evre 1, %33' evre 2 ve %39'u evre 3 olarak tespit edilmiştir [93].

Benzer şekilde Romano ve arkadaşları 309 hasta üzerinde yaptığı çalışmada n ISS evrelemesine göre 95 (%31) hasta evre 1, 106 (%34) hasta evre 2 ve 108 (%35) hasta evre 3 olarak tespit edilmiştir [98].

Çalışmamızda ISS evrelemesine göre 32 hasta evre 1, 31 hasta evre 2 ve 28 hasta evre 3 olarak tespit edildi.

Moreau ve arkadaşlarının VCD (170 hasta) ve VTD (170 hasta) alan hastaları karşılaştırıldığı çalışmasında iki grup arasında hematolojik toksisite, 3. ve 4. derece anemi, trombositopeni ve nötropeni oranları VCD kolunda daha yüksek bulunmuştur. VTD grubunda ise periferik nöropati (PN) oranı önemli ölçüde artmış bulunmuştur [61].

Moreau ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise VD ve VTD alan hasta gruplarının karşılaştırmasında hematolojik yan etkiler arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Periferik polinöropati VD grubunda VTD grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır [99].

Harousseau ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada VAD (121 hasta) ve VTD (121 hasta) gruplarını yan etkiler açısından karşılaştırılmasında VAD grubunda hemotolojik toksisite, VTD grubunda ise periferik nöropati anlamlı oranda yüksek saptanmıştır [70].

Leiba ve arkadaşlarının 672 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada polinöropati VTD grubunda VCD grubuna göre daha fazla bildirilmiştir [100].

Bizim çalışmamızda yan etki profilleri incelendiğinde gruplar arasında benzer oranlar saptandı. Periferik polinöropati VCD, VTD, VELDEX grubunda, hematolojik toksisite ise VTD ve VCD grubunda daha fazla bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda 4 grup arasında yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Harousseau ve arkadaşlarının 482 hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre VAD grubu ile VELDEX grubu karşılaştırıldığında, VELDEX grubunda tam yanıt (TY )

oranının arttığı, aynı zamanda OKİT'ten sonra TY, VGPR oranları daha yüksek saptanmıştır [101].

Leiba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada toplam 672 MM tanılı hastada VTD grubunda VCD grubuna kıyasla tam yanıt (TY) ve çok iyi parsiyel yanıt (VGPR) oranları yüksek olarak saptanmıştır. Parsiyel Yanıt (PR) oranı ise VCD grubunda daha yüksek saptandı [102].

Moreau ve arkadaşlarının 199 hasta üzerinde yaptığı çalışmada VD ve VTD indüksiyon tedavisinin karşılaştırılmasında tam yanıt (TY) çok iyi parsiyel yanıt (VGPR) oranları birlikte değerlendirildiğinde VTD kolunda önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. OKİT sonrasında da, bu oran VTD grubunda önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [103].

Moreau ve arkadaşlarının VCD (170 hasta) ve VTD (170 hasta) alan hastaları karşılaştırıldığı çalışmasında, 2 grup arasındaki CR oranı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş olup, VGPR ise VTD grubundaki hastaların %66,3'de, VCD grubundaki hastaların %56,2'de gözlemlendi. VGPR oranı VTD grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Fakat çalışmada ilgili veriler toplanmadığı için PFS ve OS verileri bu çalışmada değerlendirilememiştir [61].

Bizim çalışmamızda gruplar arasında TY, VGPR ve PY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bortezomib bazlı kemoterapiler geleneksel tedavilere göre daha uzun sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmektedir [104].

Cavo ve arkadaşlarının 480 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada bortezomib bazlı indüksiyon alan VTD grubunda TD'ye göre progresyonsuz sağkalım oranı daha iyi olarak tespit edilmiştir [63].

Sonneveld P. ve arkadaşlarının 1572 hastayı içeren randomize kontrollü Faz 3 çalışmalarının metaanalizi (GIMEMA çalışması) sonucunda bortezomib bazlı indüksiyon bortezomib bazlı olmayan indüksiyona kıyasla PFS oranları daha yüksek saptanmıştır ve genellikle iyi tolere edilebildiği sonucuna varılmıştır [105].

Ludwig ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada VTD grubu(49 hasta) ve VTDC grubu (48 hasta) PFS yanıtı açısından değerlendirilmiştir. PFS VTD grubunda 25 ay, VTDC grubunda ise 23,5 ay olarak saptanmıştır. 3 yıllık sağkalım (OS) oranları VTD alan hastalarda %80 ve VTDC alan hastalarda %79,7 olarak bildirilmiştir [106].

Harousseau ve arkadaşlarının 482 hasta üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre yıllık PFS ve OS oranları VAD grubunda sırasıyla %90 ve %95, VELDEX grubunda ise %93 ve %97 saptanmıştır [101].

Niesvizky ve arkadaşlarının 502 hasta üzerinde yaptığı UPFRONT çalışmasında bortezomib bazlı indüksiyon tedavileri karşılaştırılmış, VD, VTD ve VMP gruplarında progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) tedaviler arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır [107].

Usmani S ve arkadaşlarının yaptığı 7291 yeni tanı MM hastasının dahil edildiği uluslararası retrospektif çalışmada medyan PFS 3,3 yıl, ortalama sağkalım 8,5 yıl olarak bulunmuştur [108].

Hermann ve arkadaşlarının 414 hasta üzerinde yaptığı DSMM Faz 3 çalışmasında VCD alan hastalarda yalnız OKİT sonrasında PFS ve OS bakılmıştır. OKİT sonrasında 113 hastada medyan PFS 35 ay, OS oranına ise ulaşamamıştır. Çalışmanın amacı daha önce tedavi edilmemiş MM için VCD indüksiyonunun faydasını doğrulamaktadır [109].

Reeder ve arkadaşlarının 63 hasta üzerinde yaptığı çalışmada VCD alan hastalarda 5 yıllık PFS ve OS oranları % 42 ve % 70 saptanmıştır [110].

Çalışmamızda gruplar arasında hastaliksız sağkalım süresi kıyaslandığında VCD grubunda hastaliksız sağkalım süresinin VTD grubuna ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu sonuç VCD grubunda hasta sayısının diğer gruplardan daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Genel olarak çalışmamızda hasta sayısının az olması sebebiyle sonuçlarımız Moreau ve arkadaşlarının çalışmasının sonucu ile uyumluluk göstermemektedir. Bu alanda daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırma grupları arasında her bir grup için yeterli sayıda ölüm ve sağkalım durumu bulunmadığından genel sağkalım süresi karşılaştırılmamıştır. Bundan dolayı çalışmaya alınan hastaların ortalama sağkalım süresi bakılmış ve 160 ay olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak Multipl Myelom hastalarında yeni tedavi seçenekleri gerek ilk basamak gerekse takip eden diğer basamaklarda uygulanabilmekte olup, indüksiyon tedavileri progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım arasında farklılıklar göstermektedir. Eski medikal tedavilere kıyasla Bortezomib bazlı ilaçların tedaviye eklenmesi hastaların sağkalımını olumlu yönde etkilemektedir. Çalışmamızda Multipl Myelom hastalarında otolog kök hücre nakli öncesinde uygulanan tedavi yöntemleri progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım açısından değerlendirilmiştir.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalarda otolog kök hücre nakli öncesi indüksiyon tedavileri karşılaştırıldığında VCD alan grupta progresyonsuz sağ kalım diğer gruplara göre istatistiksel yüksek bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada gruplar arasında hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle genel sağkalım karşılaştırılmamış, ortalama genel sağkalım karşılaştırılmıştır.

Yeni nesil ajanların Multipl Myelom tedavisinde kullanımı hastalarda nüksleri önlemekte, PFS ve OS'i uzatarak hastaların yaşam beklentisini artırmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Bataille, R. and J.L. Harousseau, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 1997. **336**(23): p. 1657-64.
2. Drach, J. and H. Kaufmann, *New developments and treatment in multiple myeloma: new insights on molecular biology*. Ann Oncol, 2002. **13 Suppl 4**: p. 43-7.
3. Angelova, E.A., et al., *IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases*. Human pathology, 2019. **84**: p. 321-334.
4. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk- stratification, and management*. American journal of hematology, 2014. **89**(10): p. 998-1009.
5. Alexanian, R. and M. Dimopoulos, *The treatment of multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(7): p. 484-489.
6. Smith, M. and A. Newland, *Treatment of myeloma*. Qjm, 1999. **92**(1): p. 11-14.
7. Regelink, J.C., et al., *Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma- related bone disease: a systematic review*. British journal of haematology, 2013. **162**(1): p. 50-61.
8. *Diagnosis and management of multiple myeloma*. Br J Haematol, 2001. **115**(3): p. 522-40.
9. Stewart, A.K., P.G. Richardson, and J.F. San-Miguel, *How I treat multiple myeloma in younger patients*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **114**(27): p. 5436-5443.
10. McElwain, T. and R. Powles, *High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma*. The Lancet, 1983. **322**(8354): p. 822-824.
11. Barlogie, B., et al., *High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma*. 1986.
12. Barlogie, B., et al., *High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma*. Blood, 1987. **70**(3): p. 869-872.
13. Fonseca, R., et al., *Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014*. Leukemia, 2017. **31**(9): p. 1915-1921.
14. Schaapveld, M., et al., *Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989*. European journal of cancer, 2010. **46**(1): p. 160-169.
15. Kumar, S.K., et al., *Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients*. Leukemia, 2014. **28**(5): p. 1122-1128.
16. Attal, M., et al., *Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(14): p. 1311-1320.
17. Steensma, D.P. and R.A. Kyle, *History of Multiple Myeloma*, in *Neoplastic Diseases of the Blood*, P.H. Wiernik, J.P. Dutcher, and M.A. Gertz, Editors. 2018, Springer International Publishing: Cham. p. 511-524.
18. Becker, N., *Epidemiology of multiple myeloma*. Recent Results Cancer Res, 2011. **183**: p. 25-35.
19. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(1): p. 5-29.
20. Phekoo, K.J., et al., *A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK*. Br J Haematol, 2004. **127**(3): p. 299-304.
21. Lewis, E.B., *LEUKEMIA, MULTIPLE MYELOMA, AND APLASTIC ANEMIA IN AMERICAN RADIOLOGISTS*. Science, 1963. **142**(3598): p. 1492-4.

22. Wong, O. and G.K. Raabe, *Multiple myeloma and benzene exposure in a multinational cohort of more than 250,000 petroleum workers*. Regul Toxicol Pharmacol, 1997. **26**(2): p. 188-99.
23. Bergström, A., et al., *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. Int J Cancer, 2001. **91**(3): p. 421-30.
24. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood, 2009. **113**(22): p. 5412-5417.
25. Wilson, J.D. and T.R. Harrison, *Harrison's principles of internal medicine*. 1991.
26. Zandecki, M., J.-L. Lai, and T. Facon, *Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal*. British journal of haematology, 1996. **94**(2): p. 217-227.
27. Hallek, M., P. Leif Bergsagel, and K.C. Anderson, *Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1998. **91**(1): p. 3-21.
28. Greil, R., et al., *Expression of the c-myc proto-oncogene in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia: an in situ analysis*. 1991.
29. Feinman, R., et al., *Cytogenetics and molecular genetics in multiple myeloma*. Hematology/Oncology Clinics, 1997. **11**(1): p. 1-25.
30. Liu, P., et al., *Activating mutations of N-and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial*. 1996.
31. Corradini, P., et al., *Mutational activation of N-and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias*. 1993.
32. Neri, A., et al., *p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy*. 1993.
33. Epstein, J., H. Xiao, and X.-Y. He, *Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 1990. **322**(10): p. 664-668.
34. Kawano, M., et al., *Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas*. Nature, 1988. **332**(6159): p. 83-85.
35. Vrábel, D., L. Pour, and S. Ševčíková, *The impact of NF- $\kappa$ B signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma*. Blood reviews, 2019. **34**: p. 56-66.
36. Pelliniemi, T.-T., et al., *Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group*. 1995.
37. Haabeth, O.A.W., et al., *Inflammation driven by tumour-specific Th1 cells protects against B-cell cancer*. Nature communications, 2011. **2**(1): p. 1-12.
38. Vangsted, A.J., et al., *A functional polymorphism in the promoter region of the IL 1 B gene is associated with risk of multiple myeloma*. British journal of haematology, 2012. **158**(4): p. 515-518.
39. Kyle, R.A., et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. in Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
40. Baz, R., et al., *Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review*. Cancer, 2004. **101**(4): p. 790-795.
41. Goldschmidt, H., et al., *Multiple myeloma and renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(3): p. 301-4.
42. Annesley, T., M. Burritt, and R. Kyle. *Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. in Mayo Clinic Proceedings*. 1982.
43. Ribatti, D., *A historical perspective on milestones in multiple myeloma research*. European journal of haematology, 2018. **100**(3): p. 221-228.
44. Moreau, P., et al., *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2013. **24**: p. vi133-vi137.
45. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2009*. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. **59**(4): p. 225-249.

46. Fonseca, R., et al., *International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review*. *Leukemia*, 2009. **23**(12): p. 2210-2221.
47. Avet-Loiseau, H., et al., *Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience*. *Journal of clinical oncology*, 2013. **31**(22): p. 2806.
48. Sonneveld, P., et al., *Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group*. *Blood*, 2016. **127**(24): p. 2955-2962.
49. Goldman- Mazur, S., et al., *A multicenter retrospective study of 223 patients with t (14; 16) in multiple myeloma*. *American journal of hematology*, 2020. **95**(5): p. 503-509.
50. Cesana, C., et al., *Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(6): p. 1625-1634.
51. Owen, R.G., et al. *Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*. in *Seminars in oncology*. 2003. Elsevier.
52. Rajan, A. and S. Rajkumar, *Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice*. *Blood cancer journal*, 2015. **5**(10): p. e365-e365.
53. Rago, A., et al., *Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form*. *Cancer*, 2012. **118**(22): p. 5544-5549.
54. Rajkumar, S.V., *Treatment of multiple myeloma*. *Nature reviews Clinical oncology*, 2011. **8**(8): p. 479.
55. Rajkumar, S.V., et al., *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(3): p. 431-436.
56. Maral, S., M. Albayrak, and Ç. Pala, *Multipl Myelomda Yeni Ajanlarla Güncel Tedavi Yaklaşımları*. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*, 2018. **9**(2).
57. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk- stratification, and management*. *American journal of hematology*, 2016. **91**(7): p. 719-734.
58. Durie, B.G., et al., *Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet*, 2017. **389**(10068): p. 519-527.
59. Kumar, S., et al., *Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma*. *Blood*, 2012. **119**(19): p. 4375-4382.
60. Niesvizky, R., et al., *Lenalidomide- induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment- naive patients undergoing front- line lenalidomide and dexamethasone therapy*. *British journal of haematology*, 2007. **138**(5): p. 640-643.
61. Moreau, P., et al., *VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial*. *Blood*, 2016. **127**(21): p. 2569-2574.
62. Cavo, M., et al., *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma*. *Leukemia*, 2015. **29**(12): p. 2429-2431.
63. Cavo, M., et al., *Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed*

- multiple myeloma: a randomised phase 3 study*. The Lancet, 2010. **376**(9758): p. 2075-2085.
64. Cavo, M., et al., *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Blood, 2012. **120**(1): p. 9-19.
  65. Rosiñol, L., et al., *Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study*. Blood, 2012. **120**(8): p. 1589-1596.
  66. Reeder, C.B., et al., *Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial*. Leukemia, 2009. **23**(7): p. 1337-1341.
  67. Kumar, S., et al., *Novel three-and four-drug combination regimens of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for previously untreated multiple myeloma: results from the multi-center, randomized, phase 2 EVOLUTION study*. 2010, American Society of Hematology.
  68. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk- stratification, and management*. American journal of hematology, 2012. **87**(1): p. 78-88.
  69. Segeren, C.M., et al., *Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first- line treatment in untreated multiple myeloma*. British journal of haematology, 1999. **105**(1): p. 127-130.
  70. Harousseau, J.-L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial*. J clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4621-4629.
  71. Nooka, A.K., et al., *Daratumumab in multiple myeloma*. Cancer, 2019. **125**(14): p. 2364-2382.
  72. Jakubowiak, A.J., et al., *Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): an open-label, phase 1b study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(15\_suppl): p. 8000.
  73. Fayers, P.M., et al., *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. **118**(5): p. 1239-1247.
  74. San Miguel, J.F., et al., *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(9): p. 906-917.
  75. Benboubker, L., et al., *Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(10): p. 906-917.
  76. Oostendorp, M., et al., *When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy*. Transfusion, 2015. **55**(6pt2): p. 1555-1562.
  77. Moreau, P., et al., *Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(17): p. 1621-1634.
  78. Gertz, M.A., et al. *Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2008. Elsevier.
  79. McCarthy, P.L., et al., *Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(19): p. 1770-1781.

80. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(24): p. 2946-2955.
81. Gertz, M., et al., *Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma*. Bone marrow transplantation, 1999. **23**(3): p. 221-226.
82. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(2): p. 142-152.
83. Dimopoulos, M.A., et al., *Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(1): p. 27-38.
84. Kumar, S.K., et al., *Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial*. The Lancet Oncology, 2020. **21**(10): p. 1317-1330.
85. Berenson, J., et al., *Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy*. Leukemia, 2014. **28**(7): p. 1529-1536.
86. Shah, J.J., et al., *Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma*. Blood, 2015. **126**(20): p. 2284-2290.
87. Palumbo, A., et al., *Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(8): p. 754-766.
88. Plesner, T., et al., *Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. Blood, 2016. **128**(14): p. 1821-1828.
89. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The lancet oncology, 2014. **15**(12): p. e538-e548.
90. Durie, B., et al., *Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT): results of the randomized phase III trial SWOG S0777*. 2015, American Society of Hematology Washington, DC.
91. Goldschmidt, H., et al., *Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial*. Leukemia, 2018. **32**(2): p. 383-390.
92. Rajkumar, S.V. and R.A. Kyle, *Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*, in *Neoplastic Diseases of the Blood*, P.H. Wiernik, et al., Editors. 2013, Springer New York: New York, NY. p. 637-663.
93. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(15): p. 3412-3420.
94. Kyle, R.A., et al., *Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2004. **101**(11): p. 2667-2674.
95. Hungria, V.T., et al., *Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries*. Annals of hematology, 2019. **98**(4): p. 941-949.
96. Ludwig, H., et al., *Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **111**(8): p. 4039-4047.

97. Zagouri, F., et al., *Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies*. European journal of haematology, 2017. **99**(5): p. 409-414.
98. Romano, A., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents*. Annals of hematology, 2015. **94**(11): p. 1875-1883.
99. Moreau, P., et al., *Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. **118**(22): p. 5752-5758.
100. Leiba, M., et al., *Bortezomib- Cyclophosphamide- Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib- Thalidomide- Dexamethasone (VTD)- based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta- analysis*. British journal of haematology, 2014. **166**(5): p. 702-710.
101. Harousseau, J.L., et al., *VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial*. 2007, American Society of Hematology.
102. Leiba, M., et al., *Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis*. Br J Haematol, 2014. **166**(5): p. 702-10.
103. Moreau, P., et al., *Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma*. Blood, 2011. **118**(22): p. 5752-8; quiz 5982.
104. Field-Smith, A., G.J. Morgan, and F.E. Davies, *Bortezomib (Velcade™) in the treatment of multiple myeloma*. Therapeutics and clinical risk management, 2006. **2**(3): p. 271.
105. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials*. J Clin Oncol, 2013. **31**(26): p. 3279-3287.
106. Ludwig, H., et al., *Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2013. **31**(2): p. 247-55.
107. Niesvizky, R., et al., *Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens*. J Clin Oncol, 2015. **33**(33): p. 3921-3929.
108. Usmani, S.Z., et al., *Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project*. Blood Cancer J, 2018. **8**(12): p. 123.
109. Einsele, H., et al., *Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial*. Br J Haematol, 2017. **179**(4): p. 586-597.
110. Reeder, C.B., et al., *Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Br J Haematol, 2014. **167**(4): p. 563-5.

## **6. EKLER**

### **6.1 BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

**Aygün Aliyeva**