



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim TİKEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN – 2021



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim TİKEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI

SAMSUN – 2021

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde her aşamada desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI'ya,

Eğitimim süresinde bilgi ve deneyimleri ile bana katkı sağlayan başta anabilim başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte beraber çalışma sansı yakaladığım her biri çok değerli olan başta eşkıdemlilerim Dr. Ayşe Ferhunde YANMAZ ve Dr. Arif Cengiz GÜLTEKİN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

İstatik kısmında tüm bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, arkadaştan öte kendisini kardeşim gibi gördüğüm Halk Sağlığı Uzmanı Dr. Atalay AKTUNA'ya,

Her durumda yanımda olan, desteği ile beni ayakta tutan, asistanlık sürecimin en büyük kazanımı olan çok sevgili eşim Ece TİKEN'e,

Bugünlere gelmemde belki de en büyük emek sahibi olan, desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen başta babam Mustafa TİKEN ve annem Aysel TİKEN olmak üzere tüm aileme,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. İbrahim TİKEN

BEYAN

“Multiple myelom tanılı hastaların klinik özellikleri, sağkalımı etkileyen faktörler ve tedavi yanıtlarının retrospektif araştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. İbrahim TİKEN
SAMSUN,2021

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda merkezimizde MM tanısı ile takip edilen hastaların klinik özellikleri, sağkalımı etkileyen faktörler ve tedavi yanıtlarının retrospektif olarak araştırmak ve literatüre Orta Karadeniz verileri ile katkı sağlanmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Aralık 2020 tarihleri arasında IMWG kriterlerine göre MM tanısı almış, tedavisi ve takipleri bu merkezde yapılmış ve dosyalarına ulaşılabilen 18 yaşından büyük 97 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak incelenerek tanı anındaki ve takiplerindeki verileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların %56,7'si erkek, %43,3'ü kadın olup erkek kadın oranı 1,31 olarak saptandı. Takip edilen MM hastalarında bir yıllık sağkalım oranı %85, üç yıllık sağkalım oranı %68, beş yıllık sağkalım oranı %56 ve on yıllık sağkalım oranı ise %27 saptandı. Hastaların %55,7'sinin sağ, %44,3'ünün ise takiplerde vefat ettiği görüldü. En sık ölüm nedeninin %39,5 ile hastalık progresyonuna bağlı ölüm olduğu görüldü. Yaş, trombositopeni, böbrek yetmezliği, albümin, β -2 mikroglobulin, MPV, CD56 negatifliği, osteolitik lezyon, kemik kırığı, hiperviskozite sendromu, ECOG skoru, ISS evresi ve RMC-I skoru OS üzerine etkili faktörler olarak tespit edildi. Birinci basamakta VCd alan hastaların yanıtları VAD ve Vd alan hastaların yanıtlarından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Birinci basamak kemoterapi sonrası remisyona giren hastaların %41,2'sine OKİT uygulandığı ve OKİT uygulanan hastalarda daha uzun OS ve PFS olduğu saptandı. OKİT öncesi alınan kemoterapi ile OS ve PFS arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızdaki MM hastalarının klinik özellikleri, sağkalımı etkileyen faktörler ve tedaviye alınan yanıtlar genel olarak literatür bilgisi ile uyumlu olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: multiple myelom, tam yanıt, otolog kemik iliği nakli, prognoz, sağkalım

ABSTRACT

Objective: In our study, it was aimed to retrospectively investigate the clinical features, factors affecting survival, and treatment responses of patients followed up with the diagnosis of MM in our center, and to contribute to the literature with data from the regio of Middle Black Sea.

Materials and Methods: Ninety-seven patients older than 18 years of age who were diagnosed with MM according to IMWG criteria in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Hematology Department between January 2007 and December 2020, were treated and followed up in this center, and whose files could be accessed were included in the study. The patients were examined retrospectively and their data at the time of diagnosis and during follow-up were recorded.

Results: Of the patients, 56,7% were male and 43,3% were female, with a male to female ratio of 1,31. In MM patients followed, one-year survival rate was 85%, three-year survival rate was 68%, five-year survival rate was 56%, and ten-year survival rate was 27%. It was seen that 55,7% of the patients were alive and 44,3% died during the follow-ups. The most common cause of death was disease progression with 39,5%. Age, thrombocytopenia, renal failure, albumin, β -2 microglobulin, MPV, CD56 negativity, osteolytic lesion, bone fracture, hyperviscosity syndrome, ECOG score, ISS stage and RMC-I score were found to be effective factors on OS. The responses of patients who received VCd chemotherapy in primary care were found to be statistically significant compared to the responses of patients who received VAD and Vd chemotherapy. It was determined that 41,2% of the patients who were in remission after first-line chemotherapy were administered OCT, and patients who underwent OCT had longer OS and PFS. It was concluded that there was no significant difference between the chemotherapy received before OCT on OS and PFS.

Discussion and Conclusion: The clinical features, factors affecting survival, and responses to treatment of MM patients in our study were generally consistent with the literature.

Keywords: multiple myeloma, complete response, autologous bone marrow transplant, prognosis, survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyoloji	3
2.3.1 Genetik yatkınlık.....	3
2.3.2. Çevresel faktörler	3
2.4. Patobiyoloji	6
2.4.1. İkincil sitogenetik değişiklikler	6
2.4.2. Hücre döngüsü disregülasyonu	6
2.4.3. Bozulmuş apoptoz	6
2.4.4. Kemik iliği mikroortamı değişiklikleri	6
2.5. Klinik Bulgular	7
2.5.1. Anemi	7

2.5.2.	Hiperkalsemi	8
2.5.3.	Böbrek hasarı	8
2.5.4.	Kemik tutulumu	9
2.5.5.	Enfeksiyonlar	10
2.5.6.	Nörolojik komplikasyonlar	11
2.5.7.	Venöz tromboemboli.....	12
2.5.8.	Hiperviskozite	12
2.6.	Laboratuvar Özellikleri ve Tanı Kriterleri	12
2.7.	Prognostik Faktörler.....	15
2.7.1.	Hasta faktörleri.....	15
2.7.2.	Tümör faktörleri	17
2.8.	Evreleme.....	19
2.9.	Ayrıcı Tanı.....	21
2.9.1.	Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)	21
2.9.2.	Smoldering multiple myelom (SMM).....	22
2.9.3.	Primer amiloidoz.....	23
2.9.4.	Soliter plazmasitom.....	23
2.10.	Multiple Myelom Tedavisi.....	23
2.10.1.	Transplantasyona uygun olan hastalarda başlangıç tedavisi.....	24
2.10.2.	Transplantasyona uygun olmayan hastalarda tedavi.....	26
2.10.3.	Multiple myelomda kök hücre transplantasyonu	26
2.10.5.	Komplikasyonların tedavisi	31
2.11.	Yanıt Kriterleri.....	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1.	Bireyler.....	37
3.2.	Dışlama Kriterleri.....	37

3.3.	Klinik, Laboratuvar, Radyolojik ve Kemik İliği Değerlendirmeleri	37
3.4.	İstatiksel Değerlendirme.....	40
3.5.	Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni	40
4.	BULGULAR.....	41
4.1.	Klinik ve Demografik Özellikler.....	41
4.2.	Laboratuvar Bulguları	41
4.2.1.	Tam kan sayımı incelemesi	41
4.2.2.	Biyokimyasal değerler	43
4.2.3.	Paraprotein tipi	44
4.3.	Kemik İliği İncelemesi	45
4.4.	Evreleme ve Risk Sınıflaması.....	46
4.5.	Uygulanan Tedaviler ve Yanıt Değerlendirme.....	46
4.6.	Hastalığa Bağlı ve Tedaviye Sekonder Komplikasyonlar	49
4.6.1.	Anemi, nötropeni ve trombositopeni	49
4.6.2.	Böbrek yetmezliği	49
4.6.3.	Kemik tutulumu ve plazmasitom	51
4.6.4.	Nörolojik komplikasyonlar	52
4.6.5.	Hiperviskozite sendromu	52
4.6.6.	Venöz tromboemboli.....	53
4.7.	Mortalite.....	53
4.8.	Sağkalım Analizleri.....	55
4.8.1.	Genel sağkalım.....	56
4.8.2.	Progresyonsuz sağkalım.....	57
5.	TARTIŞMA	58

6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	90



SİMGE VE KISALTMALAR

BY	: Böbrek yetmezliği
ÇİKY	: Çok iyi kısmi yanıt
DFS	: Hastalıksız sağkalım
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DPd	: Daratumumab, pomalidomib, deksametazon
DRd	: Daratumumab, lenalidomid ve deksametazon
DSS	: Durie-Salmon Sistemi
DVd	: Daratumumab, bortezomib, deksametazon
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EMD	: Ekstramedüller hastalık
EPd	: Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
ERd	: Elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
FDG PET/BT	: F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon/BT
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HCT-CI	: Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index
Ig	: Immunoglobulin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IMiD	: İmmünomodülatör ajanlar
IMWG	: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IPd	: Ixazomib, pomalidomid, deksametazon
IRd	: Ixazomib, lenalidomid, deksametazon
IsaPd	: Isatuksimab, pomalidomid, deksametazon
ISS	: Uluslararası Evreleme Sistemi
KPd	: Karfilzomib, pomalidomib, deksametazon
KRd	: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MDE	: Myelom tanımlayıcı olaylar
MGUS	: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
MM	: Multiple myelom
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mSMART	: Mayo Kliniği multipl myelom için risk sınıflandırması
mTY	: Mükemmel tam yanıt
MY	: Minimal yanıt
OKİT	: Otolog kök hücre transplantasyonu
OPG	: Osteoprotegerin
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PN	: Periferik nöropati
PY	: Parsiyel yanıt
R-ISS	: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi
R-MCI	: Revize Edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi
RANK-L	: NF-κB ligand reseptör aktivatörü ligandı
SH	: Stabil hastalık
SMM	: Smoldering multiple myelom

TTP	: Progresyona kadar geçen süre
TY	: Tam yanıt
VCd	: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon
VDT-PACE	: Bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VPd	: Bortezomid, pomalidomib, deksametazon
VRd	: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VTd	: Bortezomib, talidomid, deksametazon
VTE	: Venöz tromboemboli



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Multiple myelom tanı kriterleri	14
Tablo 2. Myelom tanımlayıcı olaylar (MDE)	15
Tablo 3. Revize edilmiş myelom komorbidite indeksi.....	16
Tablo 4. MM’de sitogenetiğin klinik seyir ve prognoz üzerine etkisi	18
Tablo 5. Mayo kliniği MM için risk sınıflandırması (mSMART)	19
Tablo 6. Durie-Salmon evreleme sistemi	20
Tablo 7. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)	21
Tablo 8. MGUS tanı kriteri	22
Tablo 9. Nükste tedavi endikasyonları	29
Tablo 10. Talidomid veya lenadomid ile tedavi edilen MM hastalarında VTE önlenmesine yönelik risk değerlendirme modeli	35
Tablo 11. IMWG tedaviye yanıt kriterleri.....	36
Tablo 12. Anemi, nötropeni ve trombositopeni sınıflaması	39
Tablo 13 IMWG antimyelom tedavisine renal yanıt kriterleri.....	39
Tablo 14. Hastaların cinsiyet oranları, genel ce cinsiyete göre dağılımı.....	41
Tablo 15. Başvuru anındaki tam kan sayımı	42
Tablo 16. Başvuru anındaki anemi, nötropeni ve trombositopeni sınıflaması	43
Tablo 17. Başvuru anındaki biyokimya değerleri	44
Tablo 18. Paraprotein Tipleri Tablosu.....	45
Tablo 19. Kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranı ile hasta özelliklerinin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 20. Kemoterapi yanıtları	47
Tablo 21. Verilen kemoterapi ile hastanın performans durumu ilişkisi	47
Tablo 22. OKİT ile yaş, ECOG, ISS ve RMC-I ilişkisi	48
Tablo 23. Böbrek yetmezliği ile paraprotein tipi ilişkisi.....	51
Tablo 24. Hiperviskosite sendromu ve paraprotein tipi ilişkisi.....	53
Tablo 25. Exitus nedenleri.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom (MM) kemik iliğinde genellikle tek klondan köken alan malign plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. MM tüm kanserlerin %1'ini oluşturmakta ve hematolojik maligniteler arasında non-Hodgkin lenfomadan sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Sağkalımdaki artışlara rağmen MM tedavisine yanıt değişken olmaya devam etmektedir. Çoğu hasta takiplerinde nükseder ve birçok hastanın refrakter hastalıktan öleceği ön görülmektedir.

Hastalığa özgül yüksek riski belirleyen kötü sitogenetik anormalliklerin olması, hastalığın evresi, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, plazmablastik hücre morfolojisi, artmış plazma hücre proliferasyon hızı, ilik dışı hastalığın olması, tanı anında böbrek yetmezliğinin olması, optimal tedaviyi takiben gelişen erken nükslerin gerçekleşmesi ve tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık da mortaliteden sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2).

Otolog kök hücre transplantasyonunun (OKİT) kullanımıyla başlayan ve ardından proteazom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçlar (IMiD) gibi yeni tedaviler ile son birkaç on yıldaki MM tedavisindeki gelişmeler hastalığın doğal seyrini değiştirerek daha uzun hayatta kalma sürelerine neden olmuştur (2). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen MM'de 5 yıllık sağkalım yaklaşık %46,6'dır (3).

Literatürde bu konu hakkında birçok çalışma olsa da Türkiye verileri kısıtlıdır; ülkemiz verilerinin oluşması için daha çok ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu retrospektif çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilip tedavileri düzenlenen MM tanılı hastaların klinik özellikleri, laboratuvar verileri, paraprotein tipleri, radyolojik bulguları, başvuru anındaki evreleri, uygulanan tedavilere yanıtlarının değerlendirilmesi ve sağkalıma etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

MM kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ve immünglobülin (Ig) zincirlerinin aşırı üretimiyle karakterize neoplastik bir hastalıktır (1). Ig'lerin birikmesi, anormal monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücrelerle etkileşimi ve konak yanıtı anemi, kemik lezyonları, ağrı, enfeksiyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve yorgunluk gibi geniş semptom ve organ disfonksiyonu gibi bir dizi soruna neden olmaktadır (3).

Plazma hücre diskrazileri plazma hücrelerinin asemptomatik premalign proliferasyonu (önemi bilinmeyen monoklonal gammopati [MGUS]), asemptomatik MM (smoldering MM [SMM]), MM ve plazma hücreli lösemiye kadar uzanan bir hastalık spektrumunu kapsamaktadır (4). Neredeyse tüm MM vakalarının MGUS öncü aşamasından geliştiği belirlenmiştir; ancak MGUS vakalarının çoğu malign bir neoplazmaya ilerlememektedir. MM dışında bazıları Waldenstrom makroglobulinemisine, birincil AL amiloidozuna veya bir lenfoproliferatif bozukluğa dönüşmektedir. MM'ye veya ilgili bir bozukluğa ilerleme riskinin yılda %1 olduğu tahmin edilmektedir (5).

2.2. Epidemiyoloji

MM tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10-13'ünü oluşturmaktadır. MM Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hematolojik maligniteler arasında non-Hodgkin lenfomadan sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

ABD'de her yıl yaklaşık olarak 30.000 kişi MM tanısı almakta, 12.000 kişi ise hastalık nedeniyle ölmektedir (6). Yaşa göre standardize edilmiş insidansı 100.000'de yaklaşık 5 vakadır (7). Tanı anında hastaların medyan yaşı yaklaşık 66-70'tir ve hastaların yaklaşık %37'si 65 yaşın altındadır (7, 8). MM %0,02-0,3 oranında 30 yaşından gençlerde gözlenmektedir (9, 10). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir (Kadın erkek oranı 1/1,4) (11, 12). Özellikle diğer ırklara oranla siyah ırkta daha fazla görülmektedir. ABD'de beyaz ırk ile karşılaştırıldığında siyah ırkta MGUS ve MM iki kat daha sık olarak gözlemlendiği görülmüştür. Bunun

yanında Asya kökenlilerde, özellikle Japonlar ve Çinlilerde görülme insidansı daha azdır (13).

2.3. Etyoloji

MM nedenleri belirsizliğini korumakla birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin MM etyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.3.1 Genetik yatkınlık

MM'nin ailesel kümelenmesine ilişkin vaka raporları hastalık etyolojisinde kalıtsal faktörlerin rolü için destek sağlamaktadır. Yapılan vaka-kontrol ve kohort çalışmaları MM veya MGUS'lu hastaların birinci derece akrabalarında MM veya MGUS riskinin olduğunu göstermiştir (14). ABD'de MM'li 565 vaka ve 2104 kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada aile kanser öyküsünün MM riskine katkı sunup sunmadığı araştırılmış ve özellikle kardeşle ilişkili olmak üzere birinci derece akrabalarında MM bulunan bireylerde MM riskinin 3,7 kat arttığı gözlenmiştir (15).

2.3.2. Çevresel faktörler

2.3.2.1. Sosyoekonomik koşullar ve hayat tarzı

ABD'de 1977-1981 arasında yeni teşhis edilmiş MM'li 689 vakayı ve aynı popülasyonların sakinlerinden seçilen 1680 kontrolü içeren bir çalışmada MM riski hem erkeklerde hem de kadınlarda sosyoekonomik durum ile ters orantılı olarak bulunmuştur (16). Duke Üniversitesi'nde 350 MM vakası ve 459 kontrol ile yapılan çalışmada birçok çalışmanın aksine MM ile sosyoekonomik koşullar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, bunun nedeni olarak da sağlık hizmetine erişimin sosyoekonomik gruplar arasında geçmişe göre daha erişilebilir olmasından kaynaklandığı yorumu çıkarılmıştır (17).

Bazı araştırmacılar besinlerin MM riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlar; özellikle meyve, sebze ve balık tüketiminin düşük MM riski ile, yüksek karbonhidrat tüketiminin ise yüksek MM riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (18, 19). Kırmızı et tüketimi ile MM riski arasında risk ise gösterilememiştir (20).

Alkol tüketimi ve MM riski ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar sınırlıdır ve genel olarak alkol tüketimiyle ilişkili istatistiksel olarak anlamlı artmış risk gösterilememiştir (21). Bazı çalışmalarda ise alkol tüketiminin MM riski ile ters

ilişkili olduğuna dair sonuçlar mevcuttur (22). Aynı şekilde çoğu çalışmada tütün kullanımı ile artmış MM riski arasında anlamsal bir ilişki gösterilememiştir (23). Bazı çalışmalarda ise tütün tüketiminin artmış MM riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Birkaç çalışmada obezite ve MM arasında yüksek risk olduğu bildirilmiştir (24-26). Bununla birlikte Kore’de yapılan bir çalışmada obezite ve MM arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır (27).

Özellikle koyu renk saç boyası kullanımının MM riskini arttırdığına dair vaka kontrol çalışmaları mevcut olmasına rağmen bu sonucun az sayıdaki vakaya dayanması saç boyalarının MM riskini arttırdığını sonucunu sınırlamaktadır (28).

2.3.2.2. Meslek

Çiftçilik ve MM arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların yorumlanması, bir meslek grubu olarak çiftçiliğin geniş maruziyet alanının olması nedeniyle sınırlandırmakla birlikte çiftçilerde herbisit ve pestisit maruziyeti nedeniyle MM riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (29-31). Bazı çalışmalarda ise çiftçilerde MM riski ile herbisit ve pestisit kullanımı arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır (32).

Metal endüstrisinde çalışan demir bileşikleri, metal tozu, metal oksit dumanları, alüminyum bileşikleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi çeşitli ortamlara maruz kalan işçilerde MM riskinin arttığı gösterilmiştir (33).

Geçmişte benzen maruziyeti MM riskini arttırdığına dair vaka serileri mevcut olsa da yakın zamanda yapılan vaka kontrol çalışmalarının meta analizlerinde benzen maruziyeti ile MM arasında anlamlı risk gösterilememiştir (34, 35).

Bazı çalışmalar dizel egzoz gazı ve MM riski arasında bağlantı olduğunu bildirirken (36), bazı çalışmalar ise risk artışı olmadığını bildirmişlerdir (23). Dizel egzoz gazının in vitro testlerde mutajen ve kanserojen polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerdiği tespit edilse de mesleki maruziyet ile MM arasında yatan ilişkinin altında yatan mekanizmalar net değildir.

ABD’de kadın sağlık çalışanlarına yönelik yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarında MM riskinde 1,3 kat artış bulunmuştur; bu artışın nedeninin de sağlık çalışanlarının viral ve bakteriyel enfeksiyonlara toplumdan daha çok maruz kalması olabileceği öne sürülmüştür (37, 38).

2.3.2.3. Radyasyon

Hiroşima ve Nagazaki atom bombalarından kurtulanlarda iyonize radyasyon ve MM insidansı arasındaki ilişkiyi değerlendirilen ilk çalışmalarda MM riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (39, 40). Ancak 1950-1987 yılları arasında atom bombasından kurtulanlarda lösemi, lenfoma ve MM insidansını değerlendirilen kapsamlı bir çalışmada iyonize radyasyon maruziyeti ve MM arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (41).

Mesleki radyasyon maruziyeti atom bombasına maruz kalmanın aksine düşük seviyeli ve uzun süreli olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda uzun süreli düşük doz iyonizan radyasyon maruziyetinin MM dahil hematolojik malignitelerde risk artışına neden olduğu bildirilmiştir (42-44). Ancak bazı çalışmalar ise mesleki radyasyon maruziyeti ile MM riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını savunmaktadırlar (45, 46).

2.3.2.4. Tıbbi geçmiş

Hepatit C ile enfekte ve kazanılmış immün yetmezlik (AIDS) görülen hastalarda anlamlı olarak MM riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (47, 48). Bazı vaka-kontrol çalışmalarında hastalarda tüberküloz öyküsü bulunmasının görece artmış MM riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Osteomiyelit ve romatoid artrit gibi kronik hastalık hikayesi olan hastalarda MM gelişimine yatkın olduğu öne sürülmektedir (49).

Bazı çalışmalar hastalarda herpes zoster ve herpes simpleks hikayesinin olmasının MM riski ile ilişkili olmadığını savunsalar da yakın zamanlı çalışmalarda bunun artmış MM riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22, 50, 51).

On bir yıldan uzun süredir düzenli aspirin kullanımının daha düşük MM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Bunun aksine yakın zamanda yapılan daha kapsamlı bir çalışmada ise düzenli aspirin kullanımı ile MM riski arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (53). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, diüretiklerin, antidepresanların, antilipemik ve antikonvülzan ilaçların düzenli kullanımının MM riskini azalttığı gösterilmiştir (22). Kortikosteroid, insülin ve gut ilaçları kullanan hastalarda MM riskinde artış bulunduğu çalışmalar mevcuttur (54).

2.4. Patobiyoloji

MM gelişimindeki ilk adım MGUS olarak bilinen premalign plazma hücre proliferatif bozukluğunun oluşmasıdır. MGUS gelişiminin kesin nedeni belirsizliğini korusa da antijenik stimülasyona anormal yanıt neticesinde tetiklendiği düşünülen bazı sitogenetik anormalliklerin MGUS gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. SiklinD proteinlerinin (siklinD1, D2, D3) disregülasyonu erken evrelerde görülmektedir. Bunlar arasında IgH geni CCND1 ve CCND3 translokasyonu, spesifik siklinD gen amplifikasyonları, trizomiler ve karakterize edilemeyen sitogenetik değişiklikler yer almaktadır (55).

MGUS olan tüm hastalarda MM gelişmediğinden MGUS ile sonuçlanan ilk genetik değişiklikler MM gelişimi için gereklidir; ancak yeterli değildir. MM gelişimi için ikincil sitogenetik değişiklikler, hücre döngüsü disregülasyonuna bağlı artmış hücre proliferasyonu, apoptozun bozulması ve kemik mikroortamında değişiklikler gereklidir.

2.4.1. İkincil sitogenetik değişiklikler

İkincil sitogenetik değişiklikler arasında ikincil IgH translokasyonları, 17p13 delesyonu, Ras mutasyonu, NF kappa B aktivasyonu ve MYC anormalliklerinin olduğu düşünülmektedir (1, 56).

2.4.2. Hücre döngüsü disregülasyonu

Siklin proteinlerinin anormal ekspresyonunun normal hücre döngüsünü bozduğu düşünülmektedir. MM’de siklin proteinlerinin ekspresyonuna neden olabilecek IgH translokasyonu ile siklinD1, siklinD2, siklinD3 overekspresyonu, siklinD kinaz inhibitörlerinin kaybı, hipermetilasyon ile CdkI gen inaktivasyonu gibi birçok mekanizma olduğu düşünülmektedir (56).

2.4.3. Bozulmuş apoptoz

MM’de bozulmuş apoptoza anormal IL-6 ekspresyonu, DAP kinaz hipermetilasyonu, Fas (CD95) gen mutasyonları aracılık etmektedir.

2.4.4. Kemik iliği mikroortamı değişiklikleri

Kemik iliği mikroortamındaki çok sayıda değişiklik MGUS’un MM’ye ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Stromal hücrelerde NF-kB yolağının aktivasyonu

IL-6, stromal hücre kaynaklı faktör-1, IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) gibi proliferatif, anti-apoptotik ve kemotaktik sitokinlerin salgılanmasına yol açar. Bunların tümü MM hücrelerinin adhezyonunu, büyümesini ve proliferasyonunu doğrudan arttıırırlar. Bunlardan en önemlisi VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) sekresyonunu artıran IL-6'dır (1, 55).

2.5. Klinik Bulgular

MM'li hastaların çoğu plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu veya Ig birikiminden kaynaklanan semptomlarla hastaneye başvururlar.

Klinik görünüm genellikle subakut olsa da hastaların bir kısmı böbrek yetmezliği (BY), hiperviskozite sendromu ve spinal kord basısı gibi akut olaylarla da başvurabilir (8). Bunun yanı sıra halsizlik, kemik ağrısı, kilo kaybı, kolay morarma, kanama gibi nonspesifik semptomlar hastalarda görülebilir. Hastaların üçte ikisinin başvuru anında kemik ağrısı mevcuttur (12).

2.5.1. Anemi

MM'nin en yaygın klinik özelliği anemidir. Anemi çoğu hastada normokrom normositik olmakla birlikte makrositik anemi de hastaların yaklaşık %9-10'unda gözlenebilir (57). Başvuru anında hastaların %40-72'sinde hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dl altında gözlenmektedir (12).

Anemi genellikle orta şiddette görülmekle birlikte hastaların %7'sinde hemoglobin değeri 8 g/dl veya altında görülmektedir. Tipik olarak hastalık seyri boyunca hastaların %97'sinde hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dl altında gözlenmektedir (57).

MM hastalarında aneminin gelişiminde birkaç faktör katkıda bulunmaktadır. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı eritroid öncül sayısının azalması, BY'ye bağlı eritropoetin eksikliği, proeritroblastların ve CFU-E hücrelerinin eritropoetine duyarlılığının azalması MM'de görülen aneminin nedenleri arasındadır (58). Ayrıca aşırı IL-6 üretimi makrofajlardan demir salınmasını bloke eden ve bağırsaktan demir emilimini engelleyen hepsidinin hepatik üretimini artırarak anemiye katkıda bulunabilir (59). Ancak MM'de aneminin ana nedeni myelom hücreleri tarafından eritroblast apoptozunun indüklenmesidir (60).

2.5.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi MM'nin en sık görülen metabolik komplikasyonudur ve aşırı osteolizis hiperkalseminin patogenezisinde rol oynamaktadır. Ayrıca MM ilişkili böbrek hasarına bağlı olarak azalmış glomerüler filtrasyon ve intravasküler sıvı azalması sıklıkla hiperkalsemiye neden olur (61).

Hiperkalsemi myelomlu hastaların %30-40'ında görülür ve genellikle daha yüksek hastalık yükü ile ilişkilidir (62). MM'de görülen hipoalbüneminin hiperkalsemiyi maskeleyebileceğinden dolayı toplam serum kalsiyum seviyeleri serum albümin konsantrasyonuna göre düzeltilmelidir (63). Hastaların %15-30'unda hiperkalsemiye bağlı olarak letarji, poliüri, polidipsi, kabızlık, bulantı ve kusma görülebilir (64).

Nadiren yüksek seviyede kalsiyum bağlayıcı paraproteinlere sahip bazı hastalarda serum kalsiyum düzeyinde yükseklik görülebilir; ancak bu hastalar hiperkalsemi semptomlarına sahip değildir. Eğer MM'li hastalarda yüksek serum kalsiyum düzeyi saptanmasına rağmen hiperkalsemi semptomları görülüyorsa bu hastalarda iyonize kalsiyum düzeyine bakılmalıdır (65).

2.5.3. Böbrek hasarı

Böbrek hasarı MM ve diğer plazma hücre diskrazilerinin yaygın bir komplikasyonudur ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Hastaların tanı anında %30'unda serum kreatin düzeyi 1,5 mg/dl'nin üzerindedir (66).

MM'de böbrek hasarının patofizyolojisi karmaşıktır. Böbrek hasarı sıklıkla cast nefropatisi (yaklaşık %90) şeklindedir. Cast nefropatisi yüksek serum konsantrasyonuna sahip monoklonal hafif zincirlerin Tamm-Horsfall proteini ile etkileşime girerek distal tübül içerisinde aşırı birikimi ve buna bağlı olarak obstrüktif nefropatiye yol açmasından kaynaklanır. Bunun sonucunda da tübüler atrofi ve fibrozis gerçekleşir (58).

Myelom böbreğinin önemli özelliği glomerüler bir hastalıktan ziyade öncelikle tübüler bir hastalık olmasıdır. Başlangıçta glomerüler fonksiyon korunur ve glomerüler hastalıkta gözlenen spesifik olmayan protein kaybı yerine idrarda Ig hafif zincir baskınlığı vardır.

Monoklonal IgG fonksiyonel bozukluğa neden olarak proksimal tübüllerin yeniden absorbe etme kapasitesini bozup glukozüri, aminoasidüri, hipofosfatemi ve

hiperürisemi ile sonuçlanan Fanconi Sendromuna neden olabilir (58). IgG'den çok daha büyük bir molekül olan IgM, hiperviskozite ile ilişkili böbrek yetmezliğine neden olabilir ve glomerüler kılcal damarları tıkayan birikintiler oluşturabilir (67). Nadiren de olsa IgA Henoch-Schonlein purpurasına veya IgA nefropatisine neden olabilir (68). Monoklonal hafif zincir aracılı böbrek hasarının diğer nedenleri arasında AL amilodoz ve hafif zincir birikim hastalığı yer almaktadır (69).

Hiperkalsemi, dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar ve kontrastlı ajanların kullanımı MM'de nadiren BY'nin birincil nedenidir; ancak bu faktörler monoklonal hafif zincirlerin toksik etkilerini şiddetlendirir (70).

2.5.4. Kemik tutulumu

Osteolitik lezyonlar MM'nin patognomik bir özelliğidir ve tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde mevcuttur (58). Sıklıkla şiddetli kemik ağrısı, vertebral kompresyon fraktürleri ve patolojik kırıklarla komplike hale gelir ve radyoterapi veya cerrahi fiksasyona ihtiyaç duyulabilir (71). Patolojik kırıklar MM hastalarının %40-50'sini etkilemekte ve kırığı olmayan hastalara göre ölüm riskini %20'den fazla arttırmaktadır (72). Patolojik fraktürler yalnızca myelom hücrelerinin kemik içerisinde doğrudan birikiminden değil, aynı zamanda hem tümör hücrelerinden hem de kemik mikroortamından sanılan sitokinlerden kaynaklanır. Bu da osteoklast aktivitesinin uyarılmasına ve kemik rezorbsiyonuyla sonuçlanır (72). RANK, RANK-L, osteoprotegerin (OPG), MIP-1 alfa ve aktivin-A gibi sitokinler başlıca osteoklast aktivasyonundan ve farklılaşmasından sorumlu tutulmaktadır (73). MM'de RANKL/OPG oranı hem RANKL düzeyinin yükselmesine bağlı olarak hem de OPG düzeyindeki azalmanın bir sonucu olarak artar ve bu artmış kemik yıkımı ile sonuçlanır (74). Artmış RANKL/OPG oranı kemik hastalığının derecesi ve genel sağkalım ile ilişkilidir (74, 75). Ek olarak myelom hücreleri MIP-1 alfa'nın salgılanmasıyla kemik yıkımını uyarır (76). MM hastalarının yaklaşık %70'inde MIP-1 alfa seviyeleri yükselmiştir ve MIP-1 alfa yüksekliği kemik hastalığının derecesi ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (76, 77). Aktivin-A osteoklastları uyarır ve osteoblast fonksiyonu üzerine inhibe edici etkilere sahiptir. İleri hastalığı olan MM hastalarında seviyesi yüksektir ve MM'ye bağlı yaygın kemik hastalığı ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (78). Ayrıca VEGF makrofaj koloni uyarıcı fakör (M-CSF) gibi davranarak osteoklast farklılaşmasını indüklediği

gösterilmiştir (79). IL-6, IL-11 ve TNF-alfa gibi sitokinler de MM'de osteoklast aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (79).

DKK-1 osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilen WNT sinyal yolunu antagonize ederek osteoblast olgunlaşmasını inhibe eden bir sitokindir. DKK-1 aynı zamanda myelom hücreleri tarafından da salgılanır ve in vitro olarak osteoblast öncü hücrelerinin farklılaşmasının inhibe ettiği gösterilmiştir (80).

Kırıklar %55-70 oranında en çok torakal ve lomber vertebralarda gözlenmektedir. Vertebral fraktürler sağlıklı bireylere kıyasla MM hastalarında üç kat daha fazla oranda gözlenmektedir (71).

Tanıda kemik survey kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle sıklıkla kullanılır; ancak osteolitik lezyonların belirgin hale gelmeden önce tipik olarak kemik dokusunun %70 ve daha fazlasının kaybı gerekeceğinden hastalığın yaygınlığının eksik tahmin edilmesine neden olabilir. Bu nedenle PET/CT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) MM'ye bağlı kemik lezyonlarının yaygınlığını belirlemede kemik surveyden daha yararlı bilgiler vermektedir (81).

2.5.5. Enfeksiyonlar

MM hastalarında bakteriyel ve viral enfeksiyon riski artmış olup mortalite nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Üç binden fazla MM hastasının retrospektif incelendiği bir çalışmada erken ölümlerin (ilk 6 ay içinde) %45'inde altta yatan neden enfeksiyon olarak tespit edilmiştir (82). Yakın tarihli bir popülasyon temelli çalışma aynı cinsiyet ve yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla MM hastalarında bakteriyel enfeksiyon geliştirme riskinin 7 kat, viral enfeksiyonlar için ise 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir yıllık takipte MM hastalarında ölümlerin %22'sinde altta yatan neden enfeksiyon olarak saptanmıştır (83).

Hastalık aktivitesi ile enfeksiyon insidansı arasında yakın bir ilişki vardır. En yüksek risk tedaviye başladıktan sonraki ilk aylarda, hastalığı nükseden ve tedaviye dirençli hastalarda görülür (84).

MM hastarında enfeksiyon riskinde artışın nedeni MM ile ilişkili immun yetmezlik (hipogamaglobülinemi, kompleman fonksiyonlarında anormallikler, T hücresi, dendritik hücre ve NK hücresi anormallikleri) ve terapötik ajanlardır (83).

MM hastalarında solunum ve idrar yolları enfeksiyonun ana bölgeleridir.

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* solunum yolu enfeksiyonlarının ana nedenidir; *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* ve *Klebsiella* türleri ise esas olarak idrar yolu enfeksiyonlarına ve sepsiseye neden olur (84).

MM ve komplikasyonlarına bağlı immün yetmezliğe ek olarak, kullanılan antineoplastik tedavisinin türü de enfeksiyonun gelişmesinde rol oynar. Örneğin bortezomib ile tedavi *Herpes simplex* ve *Herpes zoster* virüslerinin reaktivasyon riskini artırırken, kök hücre transplantasyonu uygulaması *Clostridium difficile* ve sitomegalovirüs enfeksiyon riskini artırmaktadır. Enfeksiyon yönetiminin anahtarı, spesifik risk faktörlerinin ve hastaların risk altında olduğu dönemlerin anlaşılmasıdır. Bu olası patojenlerin tahmin edilmesine ve riske göre ayarlanmış tedavi stratejilerinin uygulanmasına izin verir (83, 85).

2.5.6. Nörolojik komplikasyonlar

MM hastalarında birçok nedene bağlı olarak nörolojik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Radikülopati ve spinal kord basısı gibi sinir kompresyonuna bağlı, hiperkalsemi, üremi ve hiperviskozite gibi metabolik nedenlerle, otoimmün veya sitokin aracılı olarak ve tedavide kullanılan ajanlara bağlı nörolojik semptomlar gözlemlenebilir (58, 86).

Hastalarda görülen en sık iki nörolojik tablo radikülopati ve tedaviye sekonder görülen periferik nöropatidir (86). Torasik ve lumbosakral bölgede görülen radikülopati MM'nin en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Bir paravertebral plazmasitoma tarafından sinirin sıkıştırılması veya vertebral gövde kompresyon kırığı durumundan kaynaklanabilir (86).

Periferik nöropati (PN), hastalığın kendisinden veya talidomid ve bortezomib bazlı tedaviler başta olmak üzere MM'de kullanılan tedavilerden kaynaklanabilen önemli bir MM komplikasyonudur. MM ile ilişkili PN MM'de ilk tanı anında nadirdir ve mevcut olduğunda genellikle birlikte mevcut olan AL amiloidozuna bağlıdır. MM hastalarının yaklaşık %20'sinde tanıda PN olduğu ve yaklaşık %75'inde tedaviye sekonder ortaya çıkan PN deneyimlediği gösterilmiştir (58).

Talidomid kaynaklı PN genellikle kalıcıdır ve tedavi kesilmesinden sonra da ortaya çıkabilir. Buna karşın bortezomib ile indüklenen PN çoğunlukla geri dönüşümlüdür (87).

MM'de merkezi sinir sistemi tutulumu nadir olarak görülür. Hastalığın ileri evrelerinde daha sık tanı almaktadır ve genellikle yüksek riskli sitogenetik ile ilişkilidir. Tanı alındığında OKİT dahil agresif tedaviye rağmen genel sağkalım süresi son derece kısadır (88).

Hiperammonemik ensefalopati mekanizması net bilinmeyen MM'de nadir görülen bir nörolojik komplikasyondur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Vaka serilerinde hiperammonemik ensefalopati gelişen MM vakalarında MM'ye yönelik tedavi almadığı takdirde hasta mortalitesinin %100 olduğu bildirilmiştir (89).

2.5.7. Venöz tromboemboli

MM'nin kendisi, kullanılan ilaçlar, enfeksiyon varlığı, venöz tromboemboli (VTE) öyküsü, hareketsizlik, obezite, BY varlığı, komorbiteler ve genetik yatkınlık (homosistein ve antitrombin eksiklikleri; protein C, protein S, faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonları) VTE gelişimi için risk faktörleridir (59). MM ile ilişkili faktörler arasında hiperviskozite, antikoagülanların inhibisyonu ve inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperkoagülabilité yer almaktadır (58).

VTE insidansı melfelan ve prednizon gibi tedavilerle %1-2 oranında görülmekle birlikte, doksorubisin veya diğer kemoterapötik ajanların kullanımında 2 katına çıkabilir. IMiD'lerin deksametazon veya diğer kemoterapötik ilaçlarla birlikte kombinasyonu halinde ise tedavi sırasında antikoagülasyon kullanılmadığı takdirde ise VTE riski %70'e kadar çıkmaktadır (90).

2.5.8. Hiperviskozite

MM'nin nadir görülen bir komplikasyonu olmakla birlikte semptomatik hiperviskozite tıbbi bir acil durumdur. Genellikle IgM ile ilişkili olarak görülür. Bu sendrom oronazal kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konfüzyon ve kalp yetmezliği ile karakterizedir. Tedavide terapötik plazma değişimi yapılmaktadır ve hastanın mevcut semptomlarının hiperviskozite ile ilişkili olduğu düşünülüyorsa vizkosite düzeyine bakılmaksızın terapötik plazma değişimi yapılmalıdır (91, 92).

2.6. Laboratuvar Özellikleri ve Tanı Kriterleri

MM tanılı hastaların yaklaşık %75'inde normositik, normokromik bir anemi mevcut olmakla birlikte yaklaşık %9-10'unda makrositik anemi görülebilir (57).

Hastalık ilerledikçe trombositopeni ve nötropeni de görülebilir. Tipik olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir, genellikle 100 mm/sa üzerindedir (8). Periferik yaymada lökoeritroblastik tablo görülebilir, aynı zamanda tipik paraproteinemi bulgusu olan eritrositlerin rulo formasyon eğiliminde artış gözlenebilir. Serum ürik asit düzeyi hastaların yaklaşık yarısında yükselir (12).

Hiperkalsemi MM'li hastaların %30-40'ında görülür ve genellikle daha yüksek hastalık yükü ile ilişkilidir (62). Hastaların tanı anında %30'unda serum kreatin düzeyi 1,5 mg/dl'nin üzerindedir. (66) β -2 mikroglobulin düzeyleri başlangıçta %75 hastada artmış saptanır, tümör kitlesiyle ilişkilidir ve serum albümini ile birlikte serum β -2 mikroglobulin seviyeleri önemli bir prognozik belirteçtir (8).

Serum protein elektroforezinde hastalarda %80 oranında M proteini ve %10 hastada ise hipogamaglobülinemi gözlenmektedir. Serum immünfiksasyonda hastaların %93'ünde M proteini (%52 oranında IgG, %21 oranında IgA, %16 oranında sadece hafif zincir (Bence-Jones proteinürisi), %2 oranında IgD ve %2 oranında biklonal gammopati) izlenmektedir. İdrar immünfiksasyonu ile hastaların %75'inde M proteini saptanmaktadır. İdrar ve serum immünfiksasyon çalışmaları birleştirildiğinde tanıda hastaların %97'sinde M proteini saptanmakla birlikte geri kalan hasta grubu non-sekretuar myeloma sahiptirler (8).

Kemik iliğinde plazma hücreleri hastaların %96'sında tüm çekirdekli hücrelerin %10'undan fazlasının oluşturur; ancak hastaların %4'ünde kemik iliği incelemesi hasta diğer myelom kriterlerini karşılamasına rağmen %10'dan daha az plazma hücresi saptanır. MM'de kemik iliği tutulumu diffüz olmaktan ziyade fokal olabileceğinden tekrarlarlayan kemik iliği incelemeleri veya ekstremiteler bir lezyondan biyopsi gerekebilir. MM'de plazma hücrelerinin klonalitesi anormal olan kappa lambda oranı (κ/λ) kullanılarak belirlenir. Bu, MM'deki monoklonal plazma hücre proliferasyonunun bağ dokusu hastalığı, metastatik karsinom, karaciğer hastalığı ve enfeksiyonla ilişkili reaktif plazmasitozdan ayırt etmek için yararlıdır (93).

MM teşhisi için güncellenmiş kriterler hastalığın yönetimi üzerinde önemlidir. Yıllardır MM tanısı için artmış kalsiyum seviyesi, renal disfonksiyon, anemi ve kemik lezyonlarını içeren CRAB kriterleri olarak bilinen uç organ hasarı

varlığı gerekmektedir. Güncellenen kriterler semptomatik hastalığa ilerleme riski yüksek olan hastalarda ciddi organ hasarı gelişmeden önce tedaviye olanak sağlar (94).

Revize edilmiş IMWG (International Myeloma Working Group) kriterleri, klasik CRAB kriterlerine ek olarak SLiM kısaltmasıyla 3 tane daha tanımlayıcı kriter dahil edilmiştir (95).

Tablo 1. Multiple myelom tanı kriterleri

- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq 10\%$ * veya
- Biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmasitom ve
- Myelom Tanımlayıcı Olay varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

* Klonalite flow sitometri, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmalıdır.

Tablo 2. Myelom tanımlayıcı olaylar (MDE)

SLiM kriterleri	CRAB belirti ve bulguları
(S) Kemik iliğinde saptanan klonal plazma hücre oranı >%60,	(C) Normalden yüksek serum kalsiyum Serum kalsiyumunun laboratuvar üst sınırının en az 1 mg/dl üzerinde veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl'nin üzerinde saptanması,
(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100 (Etkilenen serum serbest hafif zincir miktarı 10mg/dl'nin üzerinde olmalıdır)	(R) Renal yetmezlik: Kreatinin klirensinin 40 ml/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dl'nin üzerinde saptanması,
(M) Tüm vücut MR taramasında birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	(A) Anemi: Hemoglobin miktarının; normalin alt sınırın en az 2 g/ dl altında olması veya 10 g/dl'nin altında olması, (B) Kemik lezyonları: Bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

2.7. Prognostik Faktörler

MM'de prognostik faktörler tümör ve hasta faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Tümör faktörleri kromozom anomalileri, gen ekspresyon profili ve tümör yükü ile ilgilidir. LDH, plazma hücresi proliferatif hızı, ekstramedüller hastalık ve ilk sunumun plazma hücreli lösemi olması tümör yükünün ek ölçüleridir. Hasta faktörleri ise yaş, performans durumu, komorbiteleri ve tedaviye verilen cevabı içermektedir.

2.7.1. Hasta faktörleri

Artan yaş MM'de kötü bir prognostik faktördür. Yeni tanı alan 682 hasta ile yapılan bir çalışmada çalışmaya alınan hastaların %23'ü 80 yaş ve üzerinde olarak belirlenmiş ve bu hastalar diğer yaş grubu ile karşılaştırıldığında daha kötü performans durumuna, ileri evre ISS'ye ve 22 aylık medyan sağkalıma sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bu hastaların %14'ünün tanı aldıktan iki ay içinde öldüğü

tespit edilmiştir. Görülen kötü sonuç yaşlı hastaların daha fazla komorbitideye sahip olması, hastalıklarının daha agresif seyretmesi ve tedaviyi tolere edememeleriyle ilişkilendirilmiştir (96).

Hastanın yaşı, fonksiyonel durumu ve komorbiteleri kullanılarak yapılan IMWG Kırılgnlık Puanlama Sistemi hastaların mortalite ve sağkalımlarını ön görmenin dışında aynı zamanda tedaviye bağlı toksisite, tedavi dozunun azaltılması ve tedavinin erken kesilmesi riskini de öngördüğü tespit edilmiştir (97). Bununla birlikte böbrek fonksiyonu, akciğer kapasitesi, Karnofsky performans durumu, kırılgnlık ve yaşı MM’de genel sağkalım için önemli faktörler olduğunun gözlenmesi üzerine “Revize Edilmiş Myelom Komorbitide İndeksi” yapılmıştır (98, 99).

Tablo 3. Revize edilmiş myelom komorbitide indeksi

Faktör	Tanım	Skor
Renal	GFH >60 ml/dk	0
	GFH <60 ml/dk	1
Akciğer kapasitesi	Normal/hafif azalmış	0
	Orta derecede/şiddetli azalmış	1
Karnofskyperformans durumu	%80-90	0
	<%70	2
Yaş	<60	0
	60-70	1
	>70	2
Kırılgnlık*	Normal/Hafif	0
	Orta/Şiddetli	1
Sitogenetik	Standart risk	0
	Yüksek risk	1
*Kırılgnlık: halsizlik, zayıf dayanıklılık, düşük fiziksel aktivite, yavaş yürüme hızı Hastada mevcut her parametre için 1 puan Normal/hafif: 0-1 puan Orta şiddetli: 2-3 puan		

2.7.2. Tümör faktörleri

Tümör faktörleri kromozom anomalileri, gen ekspresyon profili ve tümör yükü ile ilgilidir. MM hastalarının neredeyse tamamında plazma hücrelerinde kromozomal değişiklikler mevcuttur; ancak hastaların sadece %20-30'unda kanıtlanabilir anormal karyotipler vardır. Bu, hastaların çoğunda gözlenen düşük proliferatif indeksle ilgilidir (100).

Hipodiploidi IgH kromozom translokasyonlarının görece yüksek prevalansı (>%85) ile karakterizedir. t(11;14) ve t(6;14) olanlar haricinde bu hastaların çoğu hızlı relaps ve daha kısa sağkalım ile karakterize agresif bir hastalık seyrine sahiptir (101, 102).

Hiperdiploidi MM vakalarının yaklaşık %50'sinde FISH tarafından teşhis edilir ve genellikle iyi bir sonuçla ilişkilendirilmektedir. Nadiren hiperdiploidi 17p delesyonu ve 1q amplifikasyonu gibi yüksek riskli sitogenetiklerle ilişkilidir (101). t(4;14) (p16;q32), t(14;16) (q32;q23), t(14;20) (q32;q11) sırasıyla vakaların %15, %5 ve %1-2'sinde görülmektedir. Bu translokasyonlar yüksek riskli MM ile ilişkilidir (95). Bu translokasyonlara sahip hastalarda ayrıca kromozom 17 anormallikleri, kromozom 1 q amplifikasyonu ve 1 p delesyonu gibi kötü prognozla ilişkili ek genetik anormalliklerin görülme sıklığı fazladır (103).

17p delesyonuna sahip MM hastaları daha agresif hastalık, ekstramedüller hastalık ve merkezi sinir sistemi problemleri ile başvurabilirler (104, 105). Tedaviye rağmen 2-3 yıllık sağkalım süresi yüksek riskli bir hastalığın göstergesidir (106). Kromozom 13q delesyonu hastaların %23-54'ünde görülmektedir (107). Kromozom 13q delesyonu daha önce kötü risk grubunda yer almasına karşın yapılan çalışmalarda çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplamasından çıkarılmıştır. 1q amplifikasyonu yeni tanı MM'li hastalarda yaygın kromozomal anormalliklerden biridir ve yüksek sitogenetik riskle ilişkilidir. Hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabilir. Bu yüzden hem hastalığın başlangıcında hem de progresyonda tanınal çalışmaya dahil edilmelidir (108).

LDH, plazma hücre proliferatif hızı, ekstramedüller hastalık gibi tümör yükünün göstergeleri MM prognozunda önemli bir rol oynamaktadır (101). Ekstramedüller hastalık (EMD) kötü prognozla ilişkili olmakla birlikte 5 yıllık sağkalım süresi EMD'si olmayanlarda %59 iken, EMD'si olanlarda %31 olarak

saptanmıştır. Ayrıca t(14;16), t(14;20) ve 17 p delesyonu gibi agresif hastalıkla ilişkili sitogenetik anormallikler EMD ile ilişkilendirilmiştir (101).

Tablo 4. MM’de sitogenetiğin klinik seyir ve prognoz üzerine etkisi

Trizomiler	İyi prognoz, standart risk Genellikle tanı anında kemik lezyonu mevcut Lenalidomid bazlı tedaviye çok iyi yanıt. OS 7-10 yıl
t(11;14) (q13;q32)	İyi prognoz, standart risk Görülme sıklığı %15. OS 7-10 yıl
t(6;14) (p21;q32)	İyi prognoz, standart risk Görülme sıklığı %5, OS 7-10 yıl
t(4;14) (p16;q32)	Yüksek risk Bortezomib bazlı başlangıç tedavisi, erken iliği OKİT, ardından bortezomib bazı konsolidasyon gerekir Görülme sıklığı %6, OS 5 yıl
t(14;16) (q32;q23)	Yüksek risk Böbrek yetmezliği ile ilişkili Görülme sıklığı %4, OS 5 yıl
t(14;20) (q32;q11)	Yüksek risk Bortezomib bazlı başlangıç tedavisi, erken OKİT, ardından bortezomib bazı konsolidasyon gerekir Görülme sıklığı <%1, OS 5 yıl
1q amplifikasyonu	Yüksek risk Bortezomib bazlı başlangıç tedavisi, erken OKİT, ardından bortezomib bazı konsolidasyon gerekir OS 5 yıl
17p delesyonu	Yüksek risk Bortezomib bazlı başlangıç tedavisi, erken OKİT, ardından bortezomib bazı konsolidasyon gerekir OS 5 yıl
Normal	İyi prognoz Genellikle düşük tümör yükü mevcut Görülme sıklığı %3, OS 7-10 yıl

Tablo 5. Mayo kliniği MM için risk sınıflandırması (mSMART)

Risk grubu	Sitogenetik	Hastaların yüzdesi
Standart risk	Trizomiler t(11;14) t(6;14)	%75
Yüksek risk	t(4;14) t(14;16) t(14;20) 17p delesyonu 1q amplifikasyonu Double hit: 2 yüksek risk faktörünün bulunması Triple-hit: 3 yüksek risk faktörünün bulunması	%25

2.8. Evreleme

MM için iki evreleme sistemi, Durie-Salmon Sistemi (DSS) ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) kullanılmaktadır. ISS hesaplanması daha kolay olması ve sağkalımı daha iyi ön görmesi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Durie-Salmon Sistemi (DSS) **Tablo 6** ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) **Tablo 7**'de anlatılmıştır.

DSS tümör yükünü ve sağkalımı ön görmek için Ig seviyesi, hemoglobin ve kalsiyum konsantrasyonunu ve kemik lezyonlarının sayısını kullanırken; ISS serum β -2 mikroglobulin ve albümin düzeyine dayanmaktadır (109). Daha sağlam bir prognoz ölçüsü oluşturmak üzere ISS'ye 2015 yılında LDH ve genetik risk ölçüleri (t(4;14), t(14;16) ve del 17p mutasyonlarının varlığı) eklenerek güncellenmiştir (R-ISS) (110). DSS daha çok tümör yükü ile ilişkili değişkenlere odaklanırken, ISS genel sağkalım süresine odaklananan istatistiksel bir modelden geliştirilmiştir (111). ISS evre I'de ortalama genel sağkalım 62 ay, evre II'de 44 ay ve evre III'de 29 aydır (110).

Tablo 6. Durie-Salmon evreleme sistemi

Evre I	Düşük tümör kütlesi (plazma hücre sayısı $<0.6 \times 10^{12}$ hücre/m²) ve (Aşağıdaki kriterlerin hepsi olmalı) • Hemoglobin >10 g/dl • Serum kalsiyumu <12 mg/dl • İskelet grafilerinde normal kemik yapısı veya sadece soliter plazmasitom • Düşük M komponent üretim oranları (Ig G değeri <5 g/dl, Ig A değeri <3 g/dl) • Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti <4 g/24 saat
Evre II	Orta tümör kütlesi (plazma hücre sayısı $0.6-1.2 \times 10^{12}$ hücre/m²) Evre I veya III'e dahil olmayanlar
Evre III	Yüksek tümör kütlesi (plazma hücre sayısı $>1.2 \times 10^{12}$ hücre/m²) ve Aşağıdaki kriterlerin herhangi biri olmalı • Hemoglobin $<8,5$ g/dl • Serum kalsiyumu >12 mg/dl • Yaygın litik kemik lezyonları • Yüksek M komponent üretim oranları (Ig G değeri >7 g/dl, Ig A değeri >5 g/dl) • Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti >12 g/24 saat • Serum kreatinine göre alt sınıflama A: Serum kreatinin <2 mg/dl, B: Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl
	A- Serum kreatinin <2 mg/dl B- Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl

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

Evre	ISS	R-ISS
I	Serum β -2 mikroglobulin düzeyi $<3,5$ mg/l ve serum albümin düzeyi ≥ 3.5 g/dl	ISS Evre I'e ek olarak standart riske sahip kromozomal anomaliler ve Normal serum LDH düzeyi
II	ISS Evre I ve Evre III kriterlerinin karşılanmaması	R-ISS Evre I ve Evre III kriterlerinin karşılanmaması
III	Serum β -2 mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/l	ISS Evre III'e ek olarak yüksek riske sahip kromozomal anomaliler (del 17 p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı) veya Yüksek serum LDH düzeyi

2.9. Ayırıcı Tanı

MM ayırıcı tanısında MGUS, SMM, primer amiloidoz, soliter plazmasitom, Waldenström makroglobulinemisi, B hücreli non-hodgkin lenfoma, plazma hücreli lösemi ve ağır zincir hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

2.9.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)

MGUS 50 yaş üzerindeki popülasyonun %3'ünden fazlasında görülen asemptomatik bir plazma hücre diskrazidir. Etyolojisi bilinmemekle birlikte MM'ye ilerleme insidansı yaklaşık %1'dir. MM gelişen her olgunun öncesinde bir MGUS olduğu düşünülmeyle birlikte her MGUS MM'ye dönüşmez. MGUS'lu bir bireyin yaşamı süresince progresyon riski yaklaşık %10'dur (112, 113).

Yaşlılık, erkek cinsiyet, genetik etkenler (ırk, ailede MM veya MGUS öyküsünün olması), çevresel faktörler ve kronik antijenik uyarım MGUS için risk faktörleridir. IgM dışı, IgM ve hafif zincir MGUS olmak üzere 3 tipi mevcuttur (Tablo 8) (112).

Tablo 8. MGUS tanı kriteri

MGUS

IgM dışı MGUS (IgG&IgA) (Bütün kriterler karşılanmalı)

- Serum M (monoklonal) proteini <3gr/dl
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10
- Plazma hücre proliferatif hastalığına ait hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonu (CRAB) gibi uç organ hasarı bulgusu olmaması
- MM, soliter plazmasitoma veya AL amiloidoza ilerleme insidansı yıllık %1'dir.

IgM MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı)

- Serum M (monoklonal) proteini IgM <3 g/dl
- Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10
- Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlanabilecek anemi, konstitüsyonel semptomlar,
- Hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması
- Waldenström makroglobulinemisi veya AL amiloidoza ilerleme insidansı yıllık %1,5

Hafif zincir MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı)

- Anormal serum FLC oranı (<0,26 veya >1,65)
- Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı >1,65 ise artmış kappa düzeyi veya FLC oranı <0,26 ise artmış lambda düzeyi)
- İmmüfiksasyonda Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10
- İdrar M proteini <500 mg/24 saat ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması
- Hafif zincir MM'ye veya AL amiloidoza ilerleme insidansı yıllık %0,3

2.9.2. Smoldering multiple myelom (SMM)

SMM, serum M proteinin ≥ 3 g/dl veya idrar M proteini ≥ 500 mg/24 saat ve/veya kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 ve amiloidozun eşlik etmemesi ve hiçbir myelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması şeklinde tanımlanır. MM veya ilgili bozukluğa ilerleme riski daha yüksek olduğu için

MGUS'tan ayırt edilmesi gereklidir. SMM'nin MM'ye ilerleme insidansı ilk 5 yıl için yılda %10, sonraki 5 yıl için yılda %3 ve sonraki 10 yıl için ise yılda %1'dir (114, 115).

SMM'de MM'ye ilerleme riski yüksek olduğu için hastalar yakın takip edilmelidirler; yüksek riskli SMM'si olan seçilmiş vakalarda tedavi yaklaşımını savunan yayınlar mevcuttur (114, 116).

2.9.3. Primer amiloidoz

Primer amiloidoz veya AL amiloidozu, yanlış katlanmış monoklonal hafif zincirlerin hücre dışı birikiminin neden olduğu nadir bir hastalıktır. Bu birikime bağlı olarak nefrotik sendrom, hepatosplenomegali, kalp yetmezliği veya karpal tünel sendromu gibi çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkabilen sistemik bir hastalıktır. Tanısı etkilenen dokudan alınan biyopsi ile amiloid birikimin gösterilmesi ile konulur (117).

2.9.4. Soliter plazmasitom

Soliter plazmasitom, soliter kemik plazmasitoma veya soliter ekstramedüller plazmasitoma olarak sınıflandırılan nadir bir plazma hücre diskrazisidir. Sırasıyla tek bir kemik lezyonunda monoklonal hücre popülasyonunun veya bir yumuşak doku kitlesini içeren plazma hücrelerinin varlığının gösterilmesiyle teşhis edilir (118).

2.10. Multiple Myelom Tedavisi

MM'de sağkalım son 15 yılda önemli ölçüde artış göstermiştir. Bu artıştaki ilk etki talidomid, bortezomib ve lenalidomidin piyasaya çıkışından sonra gelmiştir. Son on yılda karfilzomib, pomalidomid, panobisostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab ve selinexor gibi ilaçlar nüks MM tedavisi için FDA'dan onay almışlardır. Bu ilaçların bazıları tam anlaşılamayan çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler (119).

Talidomid, lenalidomid ve pomalidomid immünomodülatör ajanlar (IMiD) olarak adlandırılırlar; sereblona bağlanırlar, sereblon E3 ligaz aktivitesini aktive ederler ve IKZF-1 ve IKZF-3'ün parçalanmasına neden olurlar. Serbest radikal aracılı DNA hasarına neden olarak doğrudan sitotoksositeye neden olurlar. Ayrıca

antianjiyojenik, immünomodülatör ve TNF-alfa inhibitör özelliklerine de sahiptirler (120).

Bortezomib, karfilzomib ve ixazomib proteazom inhibitörleridir. Elotuzumab SLAMF7, daratumumab ve isatuximab CD38'i hedef alırlar. Panobinostat deaselah inhibitörüdür (119, 120). Selinexor MM'de sıklıkla aşırı eksprese edilen exportin-1 (XPO-1) proteininin inhibe ederek etki gösterir (121).

Yeni tanı alan MM hastalarında tedavi yaklaşımını belirleyen iki ana faktör OKİT ve risk sınıflandırması için uygunluktur. Genel olarak OKİT'e uygunluk yaş, performans durumu ve komorbiditelerden etkilenilenir (122). Fizyolojik yaş tek başına kriter değildir; performans durumu ve eşlik eden komorbiditelerle birlikte değerlendirilmelidir (122). HCT-CI (hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index) hastaların OKİT'e uygun olup olmadığı konusunda kullanılabilen skorlama sistemidir; ancak bunun gibi skorlama sistemlerinin çoğu MM için özel değillerdir. Rutin olarak kullanılamayacak kadar karmaşık ve zaman alıcı oldukları için rutin pratikte çok tercih edilmezler (123). Revize Edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi (R-MCI) MM için spesifik ve basit olduğundan dolayı kullanılabilir. Bu skorlama sistemi böbrek fonksiyonu, akciğer kapasitesi, Karnofsky performans durumu, kırılabilirlik ve yaşı kullanarak sağkalım süresini tahmin etmek için geliştirilmiştir. Hastanın performans durumu indüksiyon kemoterapisine (KT) başladıktan sonra iyileşme gösterirse hastanın nakil uygunluğunun yeniden değerlendirilmesi gerekir (98).

2.10.1. Transplantasyona uygun olan hastalarda başlangıç tedavisi

OKİT'e uygun hastalar kök hücre toplanmasından önce tümör yükünü azaltmak, uç organ hasarını tersine çevirmek ve greft kalitesini iyileştirmek için 3-4 kür indüksiyon tedavisi ile tedavi edilirler (124). Kök hücre toplanmasının ardından çoğu hastaya OKİT uygulanır; ancak standart riskli seçilmiş MM hastalarında OKİT kök hücre toplanmasından sonra ilk relapsa kadar ertelenebilir ve indüksiyon tedavisine devam edilir (119, 122). Transplantasyona uygun hastalarda bu zaman zarfında erken veya gecikmiş bir nakil stratejisi kullanılıp kullanılmayacağına bakılmaksızın kök hücre toplama işlemi yapılır.

Standart riskli hastalarda OKİT'i takiben lenalidomid idame tedavisine geçilir. Seçilmiş standart riskli hastalarda ise 8-12 kür indüksiyon KT'sinin ardından

lenalidomid idame tedavisine geçilir. Yüksek riskli hastalarda indüksiyon KT'sinin ardından OKİT yapılır. OKİT'i takiben bortezomib bazlı idame tedavisine geçilir (119).

OKİT'e aday olan hastalar için genellikle tercih edilen başlangıç tedavisi bortezomib, lenalidomid, deksametazondur (VRd). VRd uzun bir geçmişe sahip, iyi tolere edilen bir rejimdir; aynı zamanda yüksek yanıt oranlarına sahiptir (119, 122). Olası nakil adayı hastalarda indüksiyon tedavisinde kök hücre mobilizasyonunu engellediği için melfelan vermekten kaçınılmalıdır.

Yeni tanı konmuş MM'de VRd'ye önemli bir alternatif daratumumab, lenalidomid ve deksametazondur (DRd). Önceden mevcut nöropatisi olan hastalar veya VRd'ye intoleransı olan hastalarda uygun bir alternatiftir.

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada OKİT'ten önce 4 kür bortezomib, talidomid, deksametazon (VTd) KT'sinin VCd'ye kıyasla genel yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca VCd kolunda VTd'ye göre hematolojik toksisite (derece 3-4 anemi, trombositopeni ve nötropeni) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PN oranları ise VTd kolunda daha yüksek bulunmuştur (125).

Yüksek riskli hastalarda özellikle double-hit ve triple-hit MM'de daratumumabın standart VRd rejimine eklenmesi (Dara-VRd) önerilmektedir. (126) Bir diğer dördümlü rejim daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazondur (Dara-VTd). Yapılan çalışmalarda Dara-VTd'nin VTd'ye kıyasla daha iyi yanıt oranları, progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126).

İlk tedavi olarak karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd) önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda VRd'ye göre KRd'nin anlamlı bir fayda sağlamadığı ve bunun yanında VRd'ye göre daha yüksek kardiyak, renal ve pulmoner toksisite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127).

Hasta bazında tedavi rejimlerinde modifikasyona gidilmelidir. Örneğin cast nefropatisi ile başvuran yeni tanı MM vakalarında VCd tercih edilen ilk tedavi rejimidir. Plazma hücreli lösemisi olan veya ekstramedüller hastalığı olan vakalarda ise hızlı hastalık kontrolü sağlamak için başlangıçta bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosamid, etoposid (VDT-PACE) gibi çok ajanlı kombinasyon KT'sine ihtiyaç duyulabilir (119).

2.10.2. Transplantasyona uygun olmayan hastalarda tedavi

Transplantasyon için uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için iki ana seçenek VRd ve DRd'dir. Melfelan bazlı rejimler kök hücre hasarı, sekonder myelodisplastik sendrom ve akut lösemi endişeleri nedeniyle artık önerilmemektedir (122). VRd ile tedavi Rd'ye kıyasla daha iyi genel sağkalım yararı göstermektedir. OKİT için uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için tercih edilmektedir. VRd yaklaşık 8-12 kür şeklinde uygulanır, ardından idame tedavisine geçilir (128). Yaşlı hastalarda progresyona kadar Rd KT'sinin kullanılması da tercih edilen bir yaklaşımdır. Bu hastalarda daha düşük dozda lenalidomid ve deksametazon kullanılmalıdır. Lojistik nedenlerle VRd başlanması uygun olmayan hastalarda ise bortezomib yerine ixazomib kullanımı düşünülebilir (122).

OKİT için uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için VRd'ye ana alternatif DRd'dir. DRd'nin ana dezavantajı yaklaşık 8-12 döngü kullanılan VRd'nin aksine DRd'nin progresyona kadar kullanılmasının gerekmesidir (119).

Transplantasyona uygun olmayan hastalarda indüksiyon KT'sinin ardından idame tedavinin seçimi hastanın standart riskli veya yüksek riskli olmasına göre değişkenlik göstermektedir. Hasta standart risk grubundaysa indüksiyon KT'sinin ardından progresyona kadar lenalidomid ile idame tedaviye geçilir. Hasta yüksek risk grubunda ise indüksiyon KT'sinin ardından progresyona kadar bortezomib bazlı KT ile idame tedaviye geçilir.

2.10.3. Multiple myelomda kök hücre transplantasyonu

2.10.3.1. Otolog kök hücre transplantasyonu

OKİT MM'de kür sağlamaz; ancak genel sağkalım süresini yaklaşık 12 ay oranında iyileştirir. Tedaviye bağlı ölüm oranı yaklaşık %1-2'dir (122). OKİT için tercih edilen tedavi rejimi yüksek doz melfelandır (200 mg/m^2); ancak BY bulunan ve yaşlı hastalarda doz modifikasyonu yapılmalıdır (129). Terapiye bağlı ikincil myelodisplastik sendrom ve akut lösemi açısından düşük riskli olması, kolay uygulanabilirliği, progresyonsuz ve genel sağkalımı belirgin arttırması nedeniyle çoğu hastada erken OKİT tercih edilmektedir (119, 122).

2.10.3.2. Tandem otolog kök hücre transplantasyonu

Tandem OKİT'te hastaya 2 kür yüksek doz KT verilmektedir ve her kürden sonra otolog kök hücre nakli yapılmaktadır. Birinci nakil sonrası hastalık remisyona sokulduktan sonra ikinci nakil yapılmaktadır (119). MM'de tandem OKİT'in rolü sınırlıdır. Bologna 96 çalışmasında tandem transplantasyonun progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı ancak genel sağkalım süresine etki etmediği sonucu bulunmuştur (130).

2.10.3.3. Allojenik kök hücre transplantasyonu

Allojenik kök hücre naklinin MM tedavisinde rolü sınırlıdır. Yeni tanı MM için ilk tedavi olarak allojenik kök hücre nakli ile otolog kök hücre naklinin karşılaştırıldığı iki meta analizde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından allojenik kök hücre naklinin otolog kök hücre nakline üstün olmadığı gösterilmiştir (129). Günümüzde allojenik kök hücre naklinin çoğu hastada yararının gösterilememesi ve toksisite nedeniyle MM tanılı hastaların başlangıç tedavilerinin bir parçası olarak rutin olarak önerilmemektedir; ancak yüksek riskli genç, seçilmiş hasta grubunda klinik araştırma olarak allojenik transplantasyon düşünülebilir (131).

2.10.3.4. Otolog kök hücre sonrası konsolidasyon tedavisi

OKİT'ten sonra konsolidasyon tedavisinin yararı gösterilememiştir. OKİT sonrası doğrudan idame tedavisine geçilmesi önerilmektedir (119).

2.10.3.5. Otolog kök hücre transplantasyonu sonrası idame tedavisi

Standart riskli hasta grubunda OKİT'i takiben lenalidomid idame tedavisi verilmesi tercih edilen tedavi rejimidir. OKİT'i takiben lenalidomid idame tedavisi genel ve progresyonsuz sağkalım süresini arttırdığı gözlenmiştir (129). Yüksek riskli hastalarda ise OKİT'i takiben bortezomib bazı idame tedavileri tercih edilmektedir (131). Bortezomibi tolere edemeyen hastalarda ixazomib kullanımının faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (132). Şu an optimum idame tedavisi süresi tartışmalıdır; ancak çoğu yayın toksisite yokluğunda idame tedavisinin progresyona kadar kullanımını önermektedir (119, 122). Ancak çoğu zaman talidomid tedavisinin progresyona kadar verilmesi planlanmış olsa da toksisite nedeniyle ortalama tedavi süresi 30 ay kadar olduğu gözlenmiştir (133).

2.10.4. Relaps ve relaps/refrakter multiple myelom tedavisi

MM'li hemen hemen tüm hastalar sonunda nükseder ve ileri basamak tedaviye ihtiyaç duyar. İlk nüks ilk tedaviyi takiben yaklaşık 3-4 yıl sonra ortaya çıkar (119). Sonraki her nüks süresi daha da kısalır ve hastalar hastalıklarının süresince beş veya daha fazla tedavi dizisi alırlar. Her nükste tedavi seçimi önceki tedaviye yanıt, nüksün agresifliği ve performans durumu gibi birçok faktörden etkilenir (122, 134).

Relaps MM, önceki tedaviye yanıttan sonra hastalığın nüks etmesi olarak kabul edilir; objektif laboratuvar ve radyolojik kriterlere göre tanımlanmıştır. Serum veya idrarda monoklonal proteinde (M protein) %25'ten fazla artış veya etkilenen ve etkilenmeyen serum hafif zincir farkının %25'ten fazla olması, yeni plazmasitom veya hiperkalseminin gelişmesi relaps MM tanı kriterleridir (134, 135).

Relaps/refrakter MM nüks gelişmiş bir hastada kurtarma tedavisi verilmesine karşın yanıt vermemesi veya kurtarma tedavisinden sonraki 60 gün içinde progresyon göstermesi olarak tanımlanmaktadır (136).

Relaps tedavisinin amacı hastalık semptomlarını hafifletmek ve CRAB semptomlarının gelişimini önlemektir. Yeni veya daha kötü CRAB semptomları geliştiği takdirde tedavi endikasyonu mevcuttur (120). Klinik veya biyokimyasal nüks geliştiği takdirde tedaviye başlama endikasyonları **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Teşhis anında agresif hastalığı olan, önceki tedaviye suboptimal yanıt veren, hafif zincire bağlı BY gibi olası organ disfonksiyon riskine sahip olan, yeni kemik lezyonları olan ve olumsuz sitogenetiğe (t(4;14), 17p delesyonu veya her ikisi) sahip olan hastalarda biyokimyasal relaps teşhisi konulduğunda ciddi semptomatik hastalığı önlemek için tedaviye erken başlanılmalıdır (136).

Tablo 9. Nükste tedavi endikasyonları

Klinik relaps
• Yeni yumuşak doku plazmasitomlarının veya kemik lezyonlarının gelişmesi • Mevcut plazmasitomların veya kemik lezyonlarının boyutunda >%50 artış • Hiperkalsemi ($\geq 11,5$ mg/dl) • Hemoglobinde ≥ 2 g düşüş veya hemoglobinin < 10 g/dl olması • MM'ye bağlı serum kreatininde ≥ 2 mg/dl artış • Terapötik müdahale gerektiren hiperviskozite
Klinik relaps olmadan önemli biyokimyasal relaps oluşu
• 2 ay arayla 2 ardışık M proteininde ikiye katlanması veya • Art arda 2 ölçümde aşağıdakilerden herhangi birinin olması • Serum M proteini seviyesi ≥ 10 g/l • 24 saatlik idrar M proteininde 500 mg artış • iFLC seviyesi ≥ 20 mg/dl veya %25 artış

2.10.4.1. İlk relapsta tedavi seçenekleri

OKİT için uygun hastalar daha önce hiç transplantasyon geçirmemişlerse veya ilk OKİT sonrası uzun bir remisyon süresine sahiplerse OKİT ilk relapsta kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir (122). Eğer relaps tüm tedaviler kesildikten 6 ay sonra gerçekleşmişse başlangıçta MM'yi kontrol altına alan ilk tedavi rejimi mümkünse başlanabilir. Diğer hasta gruplarında tedavi seçimi hastalığın lenalidomid refrakter olması, hastanın kırılgnlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak klinisyenin tercihine göre değişkenlik göstermektedir (119). Tolerabilite ve yanıtla bağlı olarak tedavi tipik olarak progresyona kadar devam edilmektedir; bununla birlikte tedaviye bağlı toksisiteden korunmak için hastalık plato fazındayken tedavisiz yakın izlem yapılabilir (137).

İlk relapsta lenalidomid refrakter olmayan hastalıkta DRd, KRd, IRd (ixazomomib, lenalidomid, deksametazon) ve ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) gibi üçlü rejimler verilebilir (119). Bu tedavilerin tümü yapılan çalışmalarda Rd'ye üstün olarak saptanmışlardır; ancak Rd'ye kıyasla progresyon riskinde en iyi azalmayı sağladığı ve tolerabilitesi daha iyi olduğu için ilk tercih edilen rejim DRd'dir. Kırılgn hastalarda IRd ve ERd tercih edilebilir (122).

İlk relapsta lenalidomid refrakter hastalıkta pomalidomid ve bortezomib bazlı tedavi seçenekleri mevcuttur. Pomalidomid bazlı kombinasyonlar DPd (daratumumab, pomalidomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomib, deksametazon), IPd (ixazomib, pomalidomid, deksametazon), IsaPd (isatuksimab, pomalidomid, deksametazon) ve EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) bulunmaktadır. Bortezomib bazlı kombinasyonlar arasında ise DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), VCd ve VPd (bortezomid, pomalidomib, deksametazon) bulunmaktadır (134, 137).

2.10.4.2. İkinci veya sonraki relapslarda tedavi seçenekleri

Her remisyon bir öncekinden muhtemelen daha kısa olacaktır; ancak mümkün olan tedavi kombinasyonlarının hastaya uygun bir şekilde kullanılmasıyla birlikte hastanın performans durumunun iyileşmesi ve remisyon süresinin uzun olması sağlanabilir. İki veya daha fazla relaps gelişen hastalığın bortezomib, ixazomib ve lenalidomid dirençli olması ihtimali yüksektir. İkinci veya sonraki relapslarda ilk relaps için listelenen rejimlere ek olarak hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilaç içeren seçeneklerden biri düşünülmelidir (122). Ek seçenekler arasında proteozom inhibitörü içeren bir rejime panobinostat eklenmesi veya selinexor, bortezomib, deksametazon gibi senilexor içeren bir rejimin kullanılması yer alır (119, 138).

Üçlü refrakter olgularda (tüm proteozom inhibitörleri ve lenalidomid dirençli) daratumumab ve pomalidomid kombinasyonları düşünülebilir. Dörtlü refrakter olgularda (lenalidomid, pomalidomid, bortezomib ve karfilzomib dirençli) 2 kür VTD-PACE ardından OKİT'e uygun adaylarda nakil düşünülebilir. OKİT'e uygun olmayan hastalarda ise 2 kür VTD-PACE ardından daratumumab bazlı, panobinostat bazlı, bendamustin bazlı, alkilatör içeren veya antrasiklin bazlı tedaviler verilebilir (139).

Uygun donörü olan genç yüksek riskli hastalarda allojenik transplantasyon da bir seçenek olarak düşünülebilir (131). MM'de henüz kullanım onayı olmamasına karşın klinik araştırmalarda hem tek ajan hem de kombinasyon halinde kullanılan venetoklaks özellikle t(11;14) sitogenetiğe sahip MM hastalarında etkili olduğu görülmüştür (140).

2.10.5. Komplikasyonların tedavisi

MM'li hastalarda sıklıkla malign klona yönelik tedaviye ek olarak spesifik tedavi gerektiren hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, enfeksiyon ve kemik lezyonları dahil olmak üzere MM komplikasyonları gelişir (141). Bu komplikasyonların tedavisinin önemi yapılan çalışmalarda MM'de erken ölümlerin nedeninin enfeksiyon ve BY gibi komplikasyonlardan kaynaklanmasıdır (115).

2.10.5.1. Anemi

Hastaların %97'sinde hastalığın seyri sırasında bir süre sonra anemi gözlenmektedir (57). Hastalarda aneminin ilk değerlendirmesinde demir eksikliği ve vitamin eksiklikleri gibi aneminin yaygın görülen nedenlerinin araştırılması gerekmektedir. MM'ye bağlı aneminin tedavisi aneminin şiddetine, anemiye bağlı semptomların varlığına ve hastanın aktif KT görüp görmediğine göre değişmektedir.

Tanı anında Hb seviyesi 9-10 g/dl arasında olan hastaların, tedavinin ilk aylarında anemiye bağlı transfüzyon ihtiyacı duyması alışılmadık bir durum değildir. Hastanın anemiye bağlı belirgin semptomları mevcut ise hastalara transfüzyon yapılabilir. Transfüzyon endike hastalara ısıtılmış, filtrelenmiş eritrosit replasmanı tercih edilmelidir (58, 84). Kan transfüzyonu ile ilgili temel problemler geçici etkisi ve özellikle immünolojik reaksiyonlar ve enfeksiyonlar gibi yan etki riskidir (141).

Eritropoez uyarıcı ajanların anemisi olan MM hastalarının %60-75'inde hemoglobin seviyeleri >2 g/dl arttırdığı, transfüzyon ihtiyacını azalttıkları ve hastaların yaşam kalitesini arttırdıkları gösterilmiştir (58). Ancak sınırlı çalışma olsa da eritropoez uyarıcı ajanların özellikle IMiD kullanan MM hastalarında tromboemboli riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (142). Eritropoez uyarıcı ajanların kullanılmasının kararı aneminin derecesine ve tromboembolizm riskini hesaba katarak verilmelidir (141). American Society of Hematology (ASH) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) transfüzyonları önlemek için eritropoez uyarıcı ajanların mümkün olan en düşük dozda uygulanmasını önermektedir (58, 84). Hemoglobin seviyeleri 12 g/dl'den fazla arttırılmamalıdır ve yeterli hemoglobin yanıtı alınamazsa eritropoez uyarıcı ajanlar 6-8 hafta sonra durdurulmalıdır. Tedavi sırasında demir eksikliği gözlenirse intravenöz demir tedavisi verilmelidir (58).

2.10.5.2. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi myelomlu hastaların %30-40'ında görülür ve genellikle daha yüksek hastalık yükü ile ilişkilidir (62). Hiperkalsemili hastalar asemptomatik olabilir veya %15-30'u anoreksi, bulantı-kusma, poliüri, polidipsi, kabızlık, halsizlik, konfüzyon gibi çeşitli semptomlarla hastaneye başvurabilirler (65).

Hiperkalsemi tedavisi kalsiyum düzeyine, hiperkalseminin gelişme hızına ve hastanın semptomlarına bağlıdır. Serum kalsiyum düzeyi <12 mg/dl ise izotonik salin ile hidrasyon etkilidir. Orta ila şiddetli hiperkalsemide (serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dl) tedavi hidrasyon, kortikosteroidler ve zoledronik asit veya pamidronat gibi bir bifosfanatı içerir. Hastalarda hiperkalsemiye ek olarak BY mevcut ise zoledronik asitin dozunun azaltılması veya pamidronat kullanılması gerekir. Kalsitonin kalsiyum seviyelerinin hızlı bir şekilde düşürülmesi gerekiyorsa ya da bifosfanatlara dirençli hiperkalsemi durumunda kullanılabilir (142). Serum kalsiyum düzeyi >18 mg/dl ise ek olarak hemodiyaliz gerekebilir (61, 62).

2.10.5.3. Böbrek yetmezliği

MM'de hastaların tanı anında %30'unda serum kreatin düzeyi $1,5$ mg/dl'nin üzerindedir (66). MM hastalarında BY'nin geri döndürülebilirlik oranı oldukça değişkendir (%20-60) (84). Serum kreatin düzeyleri <4 mg/dl olan hastaların yaklaşık %50'sinde böbrek fonksiyonlarında tam bir iyileşme sağlanabilir. Bunun tersine serum kreatin düzeyinin >4 mg/dl olan hastalarda iyileşme oranı %10'dan azdır (66). MM'de böbrek fonksiyonunun iyileşmesi ile ilgili faktörler serum kreatin düzeyinin <4 mg/dl, 24 saatlik idrar protein atılımının <1 g/24sa ve serum kalsiyum seviyesinin $<11,5$ mg/dl olmasıdır. Hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ise böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme çok düşüktür (66, 84).

MM hastalarında böbrek hasarını en aza indirmek için NSAİİ gibi nefrotoksinlerden kaçınmak ve yeterli hidrasyonun sağlanması önerilmektedir. Ayrıca MM'de ve komplikasyonlarında kullanılan lenalidomid ve zoledronik asit gibi ilaçların böbrek doz ayarlarının yapılması gerekebilir (69, 70).

Antimyelom tedavi ile kombinasyon halinde nefrotoksik hafif zincirlerin plazmaferез ile hızla uzaklaştırılması irreversibl BY gelişimini önleyebilir (70). MM hastalarında hemodiyaliz gerektirecek kadar şiddetli BY olan hastaların insidansı

%2-13 arasında değişmekle birlikte hafif zincir ve IgD myelomu olan hastalarda şiddetli BY gelişme insidansı daha yüksektir (58, 84).

MM hastalarının %40-50'sinde BY KT ile düzelmektedir. Yüksek doz deksametazon bazlı tedaviler BY olan MM hastalarında oldukça etkilidir. Mevcut veriler bortezomib artı deksametazon içeren rejimlerin BY olan hastalarda önerilen tedavi yöntemidir (143). VCD veya VTd gibi rejimlerde BY için doz azaltılmasına ihtiyaç duyulmaz. Talidomid ve lenalidomid gibi immünomodülatör ilaçlar hafif-orta dereceli BY bulunan hastalarda uygun ve etkili bir tedavi seçeneğidir; ancak özellikle lenalidomidin böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması yapılması önerilir (66, 70, 84, 143).

2.10.5.4. Enfeksiyon

Profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon oranlarının azaltmada rol oynayabilir; ancak *Clostridium difficile* enfeksiyonu ve antibiyotik direncinin artmasına yol açma potansiyeli olduğundan rutin kullanımı önerilmemektedir (141). Profilaktik immünglobulin replasmanının plato fazındaki hastalarda enfeksiyon oranlarının azaltmada bir miktar fayda sağladığı gösterilmiş olsa da yeni teşhis konulan MM hastalarında etkisinin olmadığı gösterilmiştir; ancak şiddetli, tekrarlayan enfeksiyonları olan ve hipogamaglobülinemisi mevcut olan hastalarda kullanılabilir (84, 142). İnfluenza, *Streptococcus pneumonia* ve *Haemophilus influenzae*'ya karşı aşılama önerilmektedir; ancak yetersiz bağışıklık tepkisi nedeniyle etkinliği tartışmalıdır (58). OKİT'i takiben bortezomib tedavisi ve proteozom inhibitörü bazlı tedaviler alan hastalarda ve tekrarlayan herpetik enfeksiyonu olan hastalarda profilaktik asiklovir veya valasiklovir kullanımı önerilmektedir (58, 142).

2.10.5.5. Nöropati

MM'de hastalığın kendisine bağlı olarak ya da özellikle talidomid ve bortezomib gibi tedavinin bir toksisitesi olarak PN gelişebilir (141). Nöropati geliştiğinde hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir, doz modifikasyonu veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (58). Bortezomib ile indüklenen PN'de doz modifikasyonu, haftada iki kez uygulama yerine bir kez uygulama veya intravenöz uygulamadan ziyade subkutan yoldan uygulama önerilmektedir (58). Gabapentin,

pregabalin, duloksetin gibi serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri ve okskarbazepin gibi sodyum kanal blokörleri MM'ye bağlı PN tedavisinde etkilidir (142).

2.10.5.6. Ağrı

MM'li birçok hastada ağrı önemli bir sorun olmakla birlikte birçok hastada analjezikler genellikle litik lezyonlardan kaynaklanan kemik ağrısını kontrol etmektedirler. Duloksetin veya amitriptilin gibi serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri gabapentin, pregabalin, lidokain gibi ajanlar da tedavide düşünülebilir. Farmakolojik tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan ağrılarda kifoplasti, vertebroplasti ve radyoterapi seçenekleri düşünülmelidir (58).

2.10.5.7. Venöz tromboemboli

İMiD başlanması gereken hastalarda VTE için risk değerlendirilmesi yapılmalı ve tedavi süresi boyunca uygun antikoagülasyon verilmelidir. Bu hastalarda kontrendike olmadıkça düşük riskli hastalarsa VTE profilaksisi için aspirin yeterlidir. Aksi durumda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya varfarin kullanılmalıdır (58, 90). Talidomid veya lenalidomid ile tedavi edilen MM hastalarında VTE önlenmesine yönelik risk değerlendirme modeli **Tablo 10**'da özetlenmiştir (90, 142).

Tablo 10. Talidomid veya lenadomid ile tedavi edilen MM hastalarında VTE önlenmesine yönelik risk değerlendirme modeli

Bireysel/Myelom risk faktörler	
• Yeni tanı MM • Hiperviskozite • VTE öyküsü • Ailede VTE öyküsü • Obezite (VKİ >30) • Komorbiditeler (Kardiyak, diyabet, böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalık, trombofililer, myeloproliferatif bozukluklar, hemoglobinopatiler) • 6 hafta içinde ameliyat olma öyküsü • Eritropoez uyarıcı ajan, hormon replasman tedavisi (tamoksifen vb.) kullanımı	• Risk faktörü (RF) yoksa veya sadece 1 RF varsa aspirin kullanılmalı • 2 veya daha fazla RF varsa DMAH (40 mg/gün) veya varfarin (hedef INR 2-5) kullanılmalı
Myelom tedavisi	
• Doksorubisin • Yüksek doz steroid (>480 mg/ay deksametazon veya eşdeğeri) • Kombinasyon tedavisi	• DMAH (40 mg/gün) veya varfarin (hedef INR 2-5) kullanılmalı

2.11. Yanıt Kriterleri

MM yanıt değerlendirmesi serum ve idrar monoklonal protein konsantrasyonlarının değişikliklerinin protein elektroforezi veya immünfiksasyon yolu ile veya her ikisiyle tespitine dayanarak yapılır. Ayrıca klinik yanıt olarak da ilişkili organ ve doku hasarının gelişmemesi gerekir (144-146). IMWG tedaviye yanıt kriterleri **Tablo 11**'de anlatılmıştır

Tablo 11. IMWG tedaviye yanıt kriterleri

Yanıt kategorileri	Yanıt kriterleri
Tam yanıt (TY)	Serum ve idrarda negatif immünfiksasyon ve Herhangi bir yumuşak doku plazmasitomunun kaybolması ve Kemik iliğinde $\leq 5\%$ plazma hücresi olması
Mükemmel tam yanıt (mTY)	TY'ye ek olarak; Normal serbest hafif zincir oranı ve İmmünflorasan ya da immünohistokimya ile kemik iliğinde klonal hücre olmaması
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	Serum ve idrarda immünfiksasyon ile saptanabilen; ancak elektroforez ile saptanamayan M proteini varlığı ya da Serum M proteininde $\geq 90\%$ azalmaya ek olarak idrar M proteini düzeyinin < 100 mg/24sa olması
Parsiyel yanıt (PY)	Serum M proteininde $\geq 50\%$ azalma ve 24 saatlik idrar M proteininde $\geq 90\%$ azalma ya da < 200 mg/24sa olması Eğer serum ve idrar M proteini ölçülemiyorsa serum serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki farkta $\geq 50\%$ azalma Eğer hem serum ve idrar M proteini hem de serum serbest hafif zinciri ölçülemiyorsa plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ azalma (başlangıç kemik iliği plazma hücresi oranı $\geq 30\%$ olmalı) Başlangıçta yumuşak doku plazmasitomları varsa boyutlarında $\geq 50\%$ azalma
Minimal Yanıt (MY)	Serum M proteininde $\geq 25-49\%$ azalma olması veya 24 saatlik idrar M proteininde $50-90\%$ arasında azalma olması Başlangıçta yumuşak doku plazmasitomları varsa boyutlarında $\geq 50\%$ azalma
Stabil hastalık (SH)	TY, mTY, ÇİKY ve PY yanıt kriterlerini karşılamama

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Aralık 2020 tarihleri arasında IMWG kriterlerine göre MM tanısı almış, tedavisi ve takipleri bu merkezde yapılmış ve dosyalarına ulaşılabilen 18 yaşından büyük 97 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.2. Dışlama Kriterleri

1. 18 yaşının altında olmak
2. Başvuru anında yetersiz anamnez bilgisi olan, laboratuvar, radyolojik ve kemik iliği sonuçlarına erişilemeyen hastalar
3. Takiplerine dış merkezde devam eden ve aldığı tedavilere ulaşamayan hastalar

3.3. Klinik, Laboratuvar, Radyolojik ve Kemik İliği Değerlendirmeleri

Hastaların dosyaları retrospektif olarak hastane elektronik bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyalarından incelenerek tanı anındaki ve takiplerindeki verileri kaydedilmiştir.

1. Tanı yaşı, tanı tarihi ve son vizit tarihi
2. Hasta cinsiyeti
3. Başvuru şikâyeti
4. Komorbid hastalıkların varlığı (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, akciğer hastalıkları, maligniteler ve diğer hastalıklar)
5. Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı. Hastalar zayıf ($\text{VKİ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), normal ($\text{VKİ} 18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($\text{VKİ} 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.
6. İlk başvurudaki laboratuvar değerleri
 - (a) Tam kan sayımı (hemoglobin, MCV, MCHC, RDW, PDW, MPV, nötrofil, lenfosit, trombosit, monosit, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı)

- (b) Biyokimya (kreatinin, BUN, albumin, total protein, düzeltilmiş kalsiyum, β -2 mikroglobulin, LDH, ferritin, vitamin B12, folik asit, sedimantasyon ve CRP)
 - (c) Paraprotein tipi (IgG kappa, IgG lambda, IgA kappa, IgA lambda, IgM kappa, IgM lambda, lambda hafif zincir, kappa hafif zincir ve non-sekretuar tip), IgG, IgA, IgM ve serum serbest hafif zincir düzeyleri, etkilenen/etkilenmeyen serum hafif zincir oranı (FLCr)
7. İlk başvurudaki kemik iliği incelemesi
- (a) Kemik iliği plazma hücre oranı
 - (b) CD56 pozitifliği
8. Başvuruda veya hastalık seyrinde plazmasitom görülmesi
9. Evreleme: albumin ve β -2 mikroglobulin değerlerini baz alan ISS evrelemesi kullanılmıştır. Hastaların genetik sonuçlarına ulaşmadaki zorluk nedeniyle R-ISS evrelemesi kullanılamamıştır.
10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru ve Revize Myelom Komorbite indeksleri (RMC-I)
- Hastalar ECOG skoruna göre ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2, ECOG 3 ve ECOG 4 olarak gruplanmıştır. RMC-I bakılan hastalar fit (skor 0-3), intermedier frajil (skor 4-6) ve frajil (skor 7-9) olarak gruplanmıştır.
11. Uygulanan tedaviler ve yanıt değerlendirme: Hastaların tüm basamaklarda aldıkları tedaviler, OKİT durumu ve tedaviye yanıtları (IMWG yanıt kriterleri esas alınarak) tespit edilmiştir. IMWG yanıt kriterleri daha önce **Tablo 11**'de belirtilmiştir.
12. Hastalığa bağlı ve tedaviye sekonder komplikasyonların varlığı
- (a) İlk başvuruda ve takiplerde anemi varlığı
- Aneminin derecesi Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) anemi derecelendirme ölçeği baz alınarak **Tablo 12**'de gösterildiği gibi derecelendirilmiştir (147).

Tablo 12. Anemi, nötropeni ve trombositopeni sınıflaması

	1.derece	2. derece	3. derece	4. derece
Anemi (g/dl)	10-13,5	8-10	6,5-8	<6.5
Nötropeni (bin/ μ l)	1,5-1,8	1-1,5	0,5-1	<0,5
Trombositopeni (bin/ μ l)	75-150	50-75	25-50	<25
1.derece- hafif, 2. derece- orta, 3. derece- şiddetli, 4. derece- hayati tehdit edici				

(a) Hiperkalsemi

(b) İlk başvuruda ve takiplerde BY'nin varlığı, başvuruda hemodiyaliz ihtiyacı olup olmadığı

(c) BY ilk tanı anında mevcut ise indüksiyon tedavisi sonrası renal yanıt **Tablo 13**'te gösterildiği gibi IMWG antimyelom tedavisine renal yanıt kriterlerine göre tespit edilmiştir (143).

Tablo 13 IMWG antimyelom tedavisine renal yanıt kriterleri

Tam Yanıt	Kreatinin klerensinin 50 ml/dk'nın altından 60 ml/dk'nın üzerine çıkması
Parsiyel Yanıt	Kreatinin klerensinin 15 ml/dk'nın altından 30-59 ml/dk'ya çıkması
Minör Yanıt	Kreatinin klerensinin 15 ml/dk'nın altından 15-29 ml/dk'ya veya 15-29 ml/dk'dan 30-59 ml/dk'ya çıkması

(d) İlk başvuruda kemik tutulumunun ve vertebra fraktürünün varlığı

(e) Nörolojik yan etkiler (PN, radikülopati, spinal kord basısı, merkezi sinir sistemi tutulumu ve hiperamonemik ensefalopati)

(f) Hiperviskozite sendromu

(g) Venöz tromboemboli

(h) Enfeksiyon

13. Ölen olgular: Ölüm tarihi ve ölüm sebebi

14. Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve takip süresi IMWG MM klinik çalışma sonlanım kriterlerine göre belirlenmiştir.

- (a) Genel sağkalım (OS): Hastanın tanı aldığı tarihten herhangi sebeple ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan hastalarda ise tanı tarihinden son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.
- (b) Progresyonsuz sağkalım (PFS): Tedavi başlangıcından progresyon veya herhangi bir nedenle ölümüne kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşirse) olarak tanımlanmıştır.
- (c) Takip süresi: Yaşayan hastalar için tanı aldığı tarihten son ziyaret tarihine kadar; ölen hastalar için ise tanı tarihinden herhangi bir nedenle ölüm tarihine kadar olan süre olarak tanımlandı.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri belirlenmiştir. Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare ve uygun yerlerde Fisher'ın kesin ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile uygulanmıştır. Ortalamaların karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan gruplar için Student-t testi, uymayan gruplar için Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası sağkalımların karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanılmış; Breslow ve Tarone-Ware testlerinin sonuçları sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Veri girişi ve istatistiksel analiz uygulaması IBM SPSS 24.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

3.5. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.03.2021 tarih, B.30.2.ODM.0.20.08/152 sayı ve 2021/134 karar no ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Özellikler

Çalışmamızda MM tanısı alan 18 yaş üzeri 97 olgu incelendiğinde hastaların %56,7'si (n=55) erkek, %43,3'ü (n=42) kadın olup erkek kadın oranı 1,31 olarak saptanmıştır. Hastalarda en küçük yaş 42 yıl, en büyük yaş ise 83 yıl idi. Hastaların yaş ortalaması 63,39±10,17 yıl olarak tespit edildi. Hastaların %56,7'si (n=55) 65 yaş altı, %43,3'ü (n=42) 65 yaş ve üzeriydi.

Tablo 14. Hastaların cinsiyet oranları, genel ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	%	Ortalama yaş±SS (yıl)	Ortanca yaş (yıl)	Min-maks (yıl)
Erkek	56,7	61,95±11,2	61	42-83
Kadın	43,3	65,29±8,38	64,5	44-81
Toplam	100	63,39±10,17	64	42-83

Hastaların %24,7'si (n=24) halsizlik, %9,3'ü (n=9) genel durum bozukluğu, %4,1'i (n=4) sık enfeksiyon geçirme, %4,1'i (n=4) kanama, %3,1'i (n=3) nefes darlığı, %7,2'si (n=7) kilo kaybı, %12,4'ü (n=12) yaygın vücut ağrısı, %14,4'ü (n=14) bel ağrısı ve %20,6'sı (n=20) sırt ağrısı şikâyeti ile hastaneye başvurduğu öğrenilmiştir. Bu veriler baz alındığında hastaneye en sık başvuru nedeninin %47,7 ile (n=46) kemik ağrısı olduğu gözlenmiştir.

Hastalar başlangıçtaki komorbid hastalıklarına göre değerlendirildiğinde hastaların %62,9'unda (n=61) en az 1 ek hastalık mevcuttu. Başvuruda hastaların %49,5'inde (n=48) hipertansiyon, %26,8'inde (n=26) diabetes mellitus, %18,6'sında (n=18) kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı, %8,2'sinde (n=8) kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve %4,1'inde (n=4) eşlik eden başka bir malignite mevcuttu. 1 hasta SVH ve 1 hasta ise HCV ile takipliydi.

4.2. Laboratuvar Bulguları

4.2.1. Tam kan sayımı incelemesi

Hastaların başvuru anındaki tam kan sayımları incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri 9,81±1,96 g/dl, nötrofil değeri 3,62±2,46 bin/μl, lenfosit değeri

1,84±0,85 bin/ μ l, trombosit değeri 229,48±87,76 bin/ μ l ve monosit değeri 0,43±0,26 bin/ μ l olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tespit edilen diğer tam kan sayımı parametreleri **Tablo 15**'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Başvuru anındaki tam kan sayımı

Parametre	Ortalama±SS	Ortanca	Min-maks
Hemoglobin (g/dl)	9,81±1,96	9,7	3,6-13,9
MCV (fl)	91,38±7,56	91,3	64,2-109,8
MCHC (g/dl)	33,38±6,48	33,1	17,6-92,6
RDW (%)	15,66±2,69	15,2	10,4-24,3
PDW (fl)	31,41±26,53	17,8	7,4-202
Nötrofil (bin/ μ l)	3,62±2,46	3,14	0,39-16,1
Lenfosit (bin/ μ l)	1,84±0,85	1,77	0,33-6
Trombosit (bin/ μ l)	229,48±87,76	219	83-532
Monosit (bin/ μ l)	0,43±0,26	0,38	0,03-1,68
MPV (fl)	8,96±1,61	9	6,33-12,4

Hastaların %92,8'inde (n=90) anemi, %17,5'inde (n=17) nötropeni ve %18,6'sında (n=18) trombositopeni mevcuttu. Hastaların %39,1'inde (n=38) bisitopeni ve %4,1'inde (n=4) pansitopeni saptandı.

Anemisi olan hastalar incelendiğinde en sık normositer anemi görülmekteydi. Hastaların %71,1'inde (n=69) normositer anemi, %5,2'sinde (n=5) mikrositer anemi ve %16,5'inde (n=16) makrositer anemi varlığı gözlenmiştir. Anemi en sık %41,2 oranla orta şiddette görülmekle birlikte hastaların %14,7'sinde hemoglobin değeri 8 g/dl ve altında saptanmıştır.

Anemi, nötropeni ve trombositopenisi olan hastalar NCI olumsuz olaylar kriterleri baz alınarak derecelendirildiğinde (**Tablo12**); hastaların %37,1'inde (n=36) hafif, %41,2'sinde (n=40) orta, %10,3'ünde (n=10) şiddetli ve %4,1'inde (n=4) hayatı tehtit edici derecede anemi mevcuttu. Hastaların %4,1'inde (n=4) hafif, %8,2'sinde (n=8) orta, %4,1'inde (n=4) şiddetli, %1'inde (n=1) hayatı tehtit edici derecede nötropeni ve %18,6'sında (n=18) ise hafif derecede trombositopeni vardı.

Tablo 16. Başvuru anındaki anemi, nötropeni ve trombositopeni sınıflaması

	1.derece		2.derece		3.derece		4.derece		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anemi	36	37,1	40	41,2	10	10,3	4	4,1	90	92,8
Nötropeni	4	4,1	8	8,2	4	4,1	1	1	17	17,5
Trombositopeni	18	18,6	0	0	0	0	0	0	18	18,6
1.derece- hafif, 2. derece- orta, 3. derece- şiddetli, 4. derece- hayati tehdit edici										

4.2.2. Biyokimyasal değerler

Başvuru anında hastaların %36,1'inde (n=35) kreatinin değeri >2 mg/dl veya GFH değeri 40 ml/dk/1.73m² altında olmakla birlikte ortalama kreatin 1,96±2,36 mg/dl ve ortalama GFH 60,31±33,57 ml/dk/1.73m² olarak saptanmıştır.

Hastaların ortalama düzeltilmiş kalsiyum değerleri 10,07±1,32 mg/dl saptanmış olup başvuran hastaların %11,3'ünde (n=11) düzeltilmiş kalsiyum değeri 11 mg/dl ve üzerindeydi. Hastaların ortalama albümin değeri 3,62±0,76 g/dl ve β-2 mikroglobulin değeri 5,45±4,5 ng/ml idi. Çalışmamızda başvuru anında tespit edilen diğer biyokimyasal parametreler ise **Tablo 17**'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Başvuru anındaki biyokimya değerleri

Parametre	Ortalama±SS	Ortanca	Min-maks
Kreatinin (mg/dl)	1,96±2,36	1,08	0,4-13,8
BUN (mg/dl)	31,08±23,76	22	6,8-119
Albümin (g/dl)	3,62±0,76	3,66	1,82-4,97
Total protein (g/dl)	9,04±2,3	8,9	4,9-17
Düzeltilmiş kalsiyum(mg/dl)	10,07±1,32	9,9	8,4-16,8
β-2 mikroglobulin (ng/ml)	5,45±4,5	4,3	1,35-32,2
LDH (U/l)	196,74±76,76	183	15,6-463
Ferritin (ng/ml)	398,68±489,14	212	3,3-3130
Vitamin B12 (pg/ml)	403,1±328,55	289,6	2,93-2000
Folik asit (ng/ml)	8,41±4,67	7,4	1,14-24
Sedimentasyon (mm/sa)	94,91±33,11	103	18-188
CRP (mg/l)	15,43±28,95	4,62	0,25-210
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	60,31±33,57	63,5	3,7-125,7

4.2.3. Paraprotein tipi

Hastaların Ig alt tipleri incelendiğinde dağılımın %55,6 (n=54) IgG, %20,6 (n=20) IgA, %3,1 (n=3) IgM, %18,6 (n=18) hafif zincir sekrete edenler ve %2,1 (n=2) non-sekretuar şeklinde olduğu görülmüştür. Hastaların Ig alt tipleri **Tablo 18**'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Paraprotein tipleri tablosu

Paraprotein tipi	Alt tip	Sayı (n)	%
IgG (n: 54, %: 55,6)	IgG kappa	40	41,2
	IgG lambda	14	14,4
IgA (n: 20, %: 20,6)	IgA kappa	9	9,3
	IgA lambda	11	11,3
IgM (n: 3, %: 3,1)	IgM kappa	2	2,1
	IgM lambda	1	1
Hafif zincir (n: 18, %: 18,6)	Kappa serbest	9	9,3
	Lambda serbest	9	9,3
Non-sekretuar		2	2,1
Total		97	100

4.3. Kemik İliği İncelemesi

Hastaların kemik iliği aspirasyonları incelendiğinde ortalama kemik iliği plazma hücre oranı $43,4 \pm 22,47$ (min-maks: 10-90) olarak tespit edilmiştir. Kemik iliği plazma hücre oranı ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki **Tablo 19**'da özetlenmiştir. Kemik iliği plazma hücre oranı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmasına karşın ($p=0,029$), yaş ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,949$). Hastaların %82,7'sinde CD56 pozitif saptanmıştır.

Tablo 19. Kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranı ile hasta özelliklerinin değerlendirilmesi

	Hasta sayısı	Kemik iliği plazma hücre oranı $\pm$ SS	p
Cinsiyet			
Erkek	55	$47,73 \pm 22,4$	0,029
Kadın	42	$37,74 \pm 21,53$	
Yaş			
>65 yaş	42	$43,27 \pm 4,72$	0,949
<65 yaş	55	$43,57 \pm 19,42$	

4.4. Evreleme ve Risk Sınıflaması

Başvuran hastalar ISS'ye göre evrelendirildiğinde %26,8 (n=26) hastanın evre I, %32 hastanın (n=31) evre II ve %41,2 (n=40) hastanın evre III olduğu gözlenmiştir. Genetik verilere ulaşımdaki güçlük nedeniyle hastalar R-ISS'ye göre sınıflanamamıştır.

Hastalar ECOG skoruna göre dört grup olarak sınıflandırılmış olup başvuru esnasında hastaların %16,5'inin (n=16) ECOG 0, %29,9'unun (n=29) ECOG 1, %28,9'unun (n=28) ECOG 2, %19,6'sının (n=19) ECOG 3 ve %5,2'sinin (n=5) ECOG 4 olduğu belirlenmiştir.

Hastalar RMC-I skoruna göre fit, intermedier fit ve frajil olmak üzere üç grup olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %49,5'nin (n=48) fit, %38,1'inin (n=37) intermedier fit ve %12,4'ünün (n=12) frajil olduğu belirlenmiştir.

4.5. Uygulanan Tedaviler ve Yanıt Değerlendirme

Çalışmamızda MM tanısı konulan hastalarımızın tamamı birinci basamak tedavi almış olup bu hastaların %5,2'si (n=5) erken dönemde vefat etmiştir. Bu hastalar hariç diğer tüm hastalar en az üç kür KT almıştır. En az üç kür KT alan hastalar baz alındığında birinci basamak tedavide hastaların %22,7'si (n=22) VAD, %64,9'u (n=60) VCd, %11,3'ü (n=9) Vd ve %1'i (n=1) VMP aldığı görülmüştür. Alınan yanıtlar **Tablo 20**'de özetlenmiştir.

Birinci basamakta alınan KT'ler incelendiğinde VAD alan 22 hastanın %45,5'inde (n=10), VCd alan 60 hastanın %71,7'sinde (n=43) ve Vd alan 9 hastanın %22,2'sinde (n=2) ÇİKY ve üzeri yanıt alındığı görülmüştür. VCd alan hastaların yanıtları VAD ve Vd KT'leri alan hastaların yanıtlarından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,028 ve p=0,004). Ancak VAD ve Vd incelendiğinde bu iki KT'ye alınan yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç olmadığı görülmüştür (p=0,418).

Tablo 20. Kemoterapi yanıtları

KT yanıtları	VAD		VCd		Vd		VMP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
mTY	2	9,1	1	1,6	0	0	0	0
TY	7	31,8	23	36,5	0	0	0	0
ÇİKY	1	4,5	19	30,2	2	18,2	0	0
KY	8	36,4	7	11,1	2	18,2	1	100
MY	2	9,1	6	9,5	5	45,5	0	0
SH	1	4,5	1	1,6	0	0	0	0
PH	1	4,5	3	4,8	0	0	0	0
Yanıt değerlendirilemeyen	0	0	3	4,8	2	18,2	0	0

Tablo 21’de özetlendiği üzere hastaların aldıkları KT’ler incelendiğinde merkezimizde fragil gruba birinci basamak tedavide daha çok Vd verildiği görülmüştür.

Tablo 21. Verilen kemoterapi ile hastanın performans durumu ilişkisi

KT	RMC-I						Toplam	
	Fit		İntermedier fit		Frajil			
	n	%	n	%	n	%	n	%
VCd	33	52,4	26	41,3	4	6,3	63	100
Vd	0	0	3	27,3	8	72,7	11	100
VAD	15	68,2	7	31,8	0	0	22	100

Birinci basamak KT sonrası remisyona giren hastaların %41,2’sine (n=40) OKİT uygulanmıştır. OKİT uygulanan hastaların %67,5’inin (n=27) erkek, %32,5’inin (n=13) ise kadın olduğu görülmüştür (p=0,041). **Tablo 22’de** özetlendiği üzere OKİT uygulanan hastaların yaşları incelendiğinde ise bu hastaların %85’inin (n=34) 65 yaşından az, %15’inin (n=6) ise 65 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür (p<0,001). OKİT uygulanan minimum yaşın 42 yıl, maksimum yaşın ise 68 yıl olduğu gözlenmiştir.

Tablo 22. OKİT ile yaş, ECOG, ISS ve RMC-I ilişkisi

Faktörler		OKİT		p
		Uygulanmış	Uygulanmamış	
Yaş	<65	34	6	<0,001
	≥65	20	32	
ECOG	0	13	3	0,002
	1	15	14	
	2	6	22	
	3	5	11	
	4	1	2	
ISS	Evre I	14	12	0,38
	Evre II	13	17	
	Evre III	13	23	
RMC-I	Fit	30	18	<0,001
	İ. fit	10	26	
	Frajil	0	8	

OKİT uygulanan hastalarda genel sağkalım (OS) $111,5 \pm 12,5$ ay iken bu sürenin OKİT uygulanmayan hastalarda $64,4 \pm 9$ ay olduğu saptanmıştır. OKİT ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmıştır ($p=0,001$). Ayrıca OKİT ile progresyonsuz sağkalım (PFS) arasındaki ilişki incelendiğinde OKİT uygulanan hastalarda bu sürenin $59,5 \pm 5,8$ ay, bununla birlikte OKİT uygulanmayan hastalarda ise bu sürenin $31,4 \pm 3,4$ ay olduğu görülmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

OKİT uygulanan hastaların %25'inin ($n=10$) OKİT öncesi VAD, %75'inin ($n=30$) ise VCD KT'si aldığı görülmüştür. OKİT öncesi VAD alan hastalarda OS ve PFS sırasıyla $118,5 \pm 15,1$ ve $65,3 \pm 8,6$ ay iken, VCD alan hastalarda bu sürelerin $87,9 \pm 15,1$ ve $56,7 \pm 7$ ay olduğu görülmüş olup OKİT öncesi alınan KT ile OS ve PFS arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p=0,538$ ve $p=0,649$).

Hastaların %67'si ($n=65$) ikinci sıra KT almıştır. Bu hastaların 24'ü (%37) VCD, 12'si Rd (%18,4), 7'si IRd, 5'i Pd (%10,8), 5'i KRd (%10,8), 4'ü VMP (%6)

ve 3'ü VRd (%4,6) KT'lerini almıştır. Birer hasta ise Kd, Td, Vd, VTd ve VTd-PACE KT'lerini almıştır. İkinci basamak KT alan hastaların %26,1'ine (n=12) OKİT uygulanmıştır.

Hastaların %31'i üçüncü, %17,5'i dördüncü, %5,2'si beşinci ve %1'i ise altıncı sıra KT almıştır.

4.6. Hastalığa Bağlı ve Tedaviye Sekonder Komplikasyonlar

4.6.1. Anemi, nötropeni ve trombositopeni

Hastaların takiplerinde ortalama hemoglobin değerinin $7,76 \pm 1,73$ g/dl (min-maks.: 3,3-12,8 g/dl), nötrofil değerinin $1,5 \pm 1,05$ bin/ μ l (min-maks.: 0,02-4,8 bin/ μ l) ve trombosit değerinin $88,15 \pm 66,14$ bin/ μ l (min-maks.: 1-260 bin/ μ L) olduğu saptanmıştır. Hastaların başvuru anındaki hemoglobin, nötrofil ve trombosit değerleri ile takiplerindeki değerleri karşılaştırıldığında hastalık progresyonu ile bu değerlerinin negatif korelasyon halinde olduğu görülmüştür.

Takiplerde hastaların %63,9'unda (n=62) eritrosit replasman ihtiyacı olmuştur. Dirençli anemisi olan, sık eritrosit replasman ihtiyacı olan %14,4 (n=14) hastaya ise EPO verilmesi gerekmiştir.

4.6.2. Böbrek yetmezliği

CRAB kriterlerinde BY olarak kreatinin ≥ 2 mg/dl veya GFH < 40 ml/dk/1.73 m² olarak tanımlanmış olup çalışmamızda da bu kriter baz alındığında, hastaların %39,2'sinde (n=38) tanıda BY mevcut olduğu ve %28,9'unda ise takiplerde BY geliştiği gözlenmiştir. Takiplerde BY gelişen hastalarda BY'nin ortaya çıkış süresinin ise ortalama 28,3 ay (min-maks.: 1-110 ay) olduğu görülmüştür.

Tanı anında BY mevcut olup antimyelom tedavi alan hastalar IMWG antimyelom tedavisine renal yanıt kriterleri baz alınarak derecelendirildiğinde (**Tablo 13**); hastalarda tedavi sonrasında %55,3'ünde (n=21) tam, %13,2'sinde (n=5) parsiyel ve %21,1'inde (n=8) minimal renal yanıt alındığı görülmüştür. Başvuru anında BY ile başvuran hastaların %10,5'inde (n=4) ise antimyelom tedavisi sonrası renal yanıt sağlanamamıştır.

Hastaların %9,1'inde (n=6) başvuru anında hemodiyaliz ihtiyacı olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda BY'nin derecesi ile antimyelom tedaviye yanıt arasındaki ilişki incelenmek istenildiğinde, önceki çalışmalar baz alınarak hastalar başvuru anında kreatin ≥ 4 mg/dl ve <4 mg/dl olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kreatin değeri ≥ 4 mg/dl olan hastaların %58,3'ünde (n=7); <4 mg/dl olan hastaların ise %73,1'inde (n=19) antimyelom tedavi sonrası parsiyel veya tam renal yanıt alındığı gözlenmiştir. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,460).

Başvuru anında hemodiyaliz ihtiyacı olan altı hasta incelendiğinde bu hastaların antimyelom tedavi sonrası %50'sinde parsiyel renal yanıt sağlanmış; %50'sinde ise renal yanıt sağlanamamıştır. Bu istatistiksel olarak incelenmek istenildiğinde Pearson Ki kare testi beklenen değerin 5'ten küçük olduğu göz oranı $> \%25$ olması nedeniyle ki-kare testi geçersiz olduğundan bu ilişki hakkında yorum yapılamamıştır.

BY ile paraprotein tipi arasındaki ilişki **Tablo 23**'te özetlendiği üzere böbrek hasarı gelişimi en sık serbest zincir myelomunda gözlenmiştir. Serbest zincir myelomu bulunan 18 hastanın 11'inde (%61,1) tanı anında BY olduğu, 5'inde ise takiplerde BY geliştiği (toplam %88,9 hastada) saptanmıştır. Genel karşılaştırmada Pearson Ki kare testi beklenen değerin 5'ten küçük olduğu göz oranı $> \%25$ olması nedeniyle ki-kare testi geçersiz olduğundan bu ilişki hakkında yorum yapılamamasına karşın alt grup analizlerinde serbest zincir myelomu bulunan hastalar diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,035).

Tablo 23. Böbrek yetmezliği ile paraprotein tipi ilişkisi

		Böbrek yetmezliği						
		Evet				Hayır		
		n			%	n	%	
		Tanı	Takip	Toplam				
Paraprotein alt tipi	IgG	κ	15	10	25	62,5	15	37,5
		λ	6	2	8	57,1	6	42,9
	IgM	κ	0	0	0	0	2	100
		λ	0	0	0	0	1	100
	IgA	κ	2	5	7	77,8	2	22,2
		λ	2	6	8	72,7	3	27,3
	Serbest	κ	5	2	7	77,8	2	22,2
		λ	6	3	9	100	0	0
	Non-sekretuar		1	1	2	100	0	0

Yapılan çalışmalar FLCr'nin ≥ 100 olmasının SMM'nin MM'ye kısa sürede ilerlemesinde bir öngörü olduğunu belirtmişler ve IMWG son klavuzunda FLCr ≥ 100 olmasının CRAB kriterleri olmasa dahi MM'de tedavi endikasyonu olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda cut-off değeri olarak 100 belirledik ve MM hastalarını FLCr ≥ 100 ve < 100 olarak iki gruba ayırdık. FLCr ile BY, OS ve PFS arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Çalışmamızda FLCr yüksek olan grupta olan 32 hastanın 29'unda (%90,6), düşük olan 62 hastanın 36'sında (%58,1) tanıda BY olduğu veya takiplerinde BY geliştiği gözlenmiştir. Bu bilgilerden yola çıkılarak yüksek FLCr ile BY gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$); ancak FLCr ile OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,908$ ve $0,612$).

4.6.3. Kemik tutulumu ve plazmasitom

Başvuruda hastaların %64,9'unda ($n=63$) litik kemik lezyonu ve %30,9'unda ($n=30$) kemik kırığı gözlenmiştir. Hastaların %91,8'ininde ($n=89$) zolednonik asit, klodronat veya pamidronat kullanılmıştır.

Hastalık seyri boyunca hastaların %18,6'sında (n=18) plazmasitom gözlenmiş olup, bunların %13,4'ü (n=13) tanı anında ve %5,2'si (n=5) ise takiplerde saptanmıştır.

4.6.4. Nörolojik komplikasyonlar

Başvuru anında hastaların %48,5'inde (n=47) nörolojik komplikasyonlar görülmüştür. Başvuruda hastaların %41,2'sinde (n=40) radikülopati, %5,2'sinde (n=5) spinal kord basısı, %1'inde (n=1) merkezi sinir sistemi tutulumu ve %1'inde (n=1) hiperamonemik ensefalopati olduğu belirlenmiştir. Başvuru anında PN ise taranan hastalarda gözlenmemiştir.

Bortezomib bazlı KT alan hastaların %49,5'sinde (n=48) tedaviye sekonder periferik nöropati geliştiği görülmüştür.

Hastalar VKİ'ye göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak 4 gruba ayrılmış olup hastaların %5,2'sinin (n=5) zayıf, %39,2'sinin (n=38) normal, %33'ünün (n=32) fazla kilolu ve %22,7'sinin (n=22) obez olduğu belirlenmiştir. VKİ ile bortezomibe bağlı gelişen PN ilişkisi incelendiğinde obez hastalarda tedaviye sekonder PN gelişme riskinin diğer gruptakilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (p=0,003).

4.6.5. Hiperviskozite sendromu

Hastaların %4,1'i (n=4) oronazal kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konfüzyon ve kalp yetmezliği gibi semptomlar tariflemişler ve hiperviskozite sendromu tanısıyla plazmafereze alınmışlardır. IgG paraprotein tipine sahip hastaların %5,6'sında ve IgM paraprotein tipine sahip hastaların ise %33,3'ünde hiperviskozite sendromu görülmüştür. Bunun yanında IgA, serbest zincir ve non-sekretuar paraprotein tipine sahip hastalarda hiperviskozite sendromu görülmediği gözlenmiştir (**Tablo 24**). Hiperviskozite sendromu ile paraprotein tipi arasındaki istatistiksel ilişki incelenmek istenildiğinde Pearson Ki kare testi beklenen değer 5'ten küçük olduğu göz oranı >%25 olması nedeniyle ki-kare testi geçersiz olduğundan bu ilişki hakkında yorum yapılamamıştır.

Tablo 24. Hiperviskozite sendromu ve paraprotein tipi ilişkisi

Hiperviskozite Sendromu	IgG		IgM		IgA		Serbest zincir		Non-sekretuar	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	3	5,6	1	33,3	0	0	0	0	0	0
Yok	51	94,4	2	66,7	20	100	18	100	2	100
Toplam	54	100	3	100	20	100	18	100	2	100

4.6.6. Venöz tromboemboli

Hastaların %6,2'sinde (n=6) talidomid veya lenalidomide bazlı tedavi alırken aspirin kullanmasına karşın venöz tromboemboli meydana geldiğinde gözlenmiştir.

4.7. Mortalite

Hastaların ortalama takip süresi 43,1±4,4 ay, ortanca takip süresinin ise 31,2 ay olduğu belirlenmiştir (0,7-179,7 ay). Takip edilen hastaların %55,7'sinin (n=54) sağ, %44,3'ünün (n=43) ise takiplerde vefat ettiği saptanmıştır. Vefat eden hastaların ortalama yaşları 65,26±11,02 ve ortanca yaşları 65'tir (Min-maks: 45-83). En sık ölüm nedeninin %39,5 (n=17) ile hastalık progresyonuna bağlı ölüm olduğu görülmüştür. Diğer ölüm nedenleri **Tablo 25**'te gösterilmiştir.

İlk bir yılda hastaların %14,4'ünün vefat ettiği ve bunların nedenleri incelendiğinde ölümlerin %57,1'i (n=8) enfeksiyon, %28,6'sı (n=4) hastalık progresyonu nedeni olduğu görülmüştür. Bir hasta diğer nedenlerden vefat ederken, bir hastanın ölüm nedenine ulaşılammıştır. İlk bir yılda ölen hastaların yaşları incelendiğinde ortalama yaşlarının 69,86±11,49, ortanca yaşlarının ise 72 olduğu gözlenmiştir (min-maks.: 49-83). İlk bir yılda vefat eden hastaların %42,9'unun (n=6) intermedier fit, %57,1'inin (n=8) frajil grupta olduğu görülmüş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,001). Hastalar ISS evrelerine göre değerlendirildiğinde ilk bir yılda vefat eden hastaların %14,3'ünün (n=2) evre II ve %78,6'sının (n=11) evre III olduğu gözlenmiştir (p=0,008). Hastaların ECOG skoruna bakıldığında ise vefat eden hastaların %7,1'inin (n=1) ECOG 2, %64,3'ünün (n=9) ECOG 3 ve %28,6'sının (n=4) ECOG 4 olduğu görülmüştür. Pearson ki kare testi beklenen değerin 5'ten küçük olduğu göz oranı >%25 olması nedeniyle ki-kare

testi geçersiz olduğundan hastaların ECOG derecesi ile ilk bir yıldaki ölümler arasındaki ilişki hakkında yorum yapılamamıştır.

İlk üç ayda ise hastaların %4,1'inin (n=4) vefat ettiği görülmüştür. Ölüm nedenleri incelendiğinde hastaların tümünün ölüm nedeninin sepsis olduğu görülmüştür. İlk 3 ayda vefat eden hastaların ortalama yaşları 79,25±5,68 ve ortanca yaşları ise 81,5 idi (Min-maks: 71-83). Vefat eden hastalar ECOG skoruna göre sınıflandığında %50'sinin (n=2) ECOG 3 ve %50'sinin (n=2) ECOG 4 olduğu; hastaların tamamının RMC-I skoruna göre fragil grupta olduğu ve ISS'ye göre ise hastaların %25'inin (n=1) Evre II, %75'inin (n=3) ise Evre III olduğu belirlenmiştir. Pearson Ki kare testi beklenen değerin 5'ten küçük olduğu göz oranı >%25 olması nedeniyle ki-kare testi geçersiz olduğundan ilk 3 aydaki ölümler ile RMC-I, ISS ve ECOG derecesi arasında istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır.

Tablo 25. Ölüm nedenleri

	Genel ölüm		İlk 1 yıldaki ölüm		İlk 3 aydaki ölüm	
Sayı/Yüzde	n	%	n	%	n	%
Enfeksiyon/sepsis	11	25,6	8	57,2	4	100
Hastalık progresyonu	17	39,5	4	28,6	0	0
OKİT komplikasyon	1	2,3	0	0	0	0
Covid pnömonisi	3	7	0	0	0	0
Diğer nedenler	6	14	1	7,1	0	0
Bilinmiyor	5	11,6	1	7,1	0	0
Total	43	100	14	100	4	100

4.8. Sağkalım Analizleri

Çalışmamızda takip edilen MM hastalarında bir yıllık sağkalım oranının %85, üç yıllık sağkalım oranının %68, beş yıllık sağkalım oranının %56 ve on yıllık sağkalım oranının ise %27 olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızdaki erkek hastaların %56,4'ü, kadın hastaların ise %54,8'i hayattaydı. Erkek hastalarda OS $79\pm11,2$ ay, kadınlarda ise 81 ± 10 ay saptanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,717$).

Altmış beş yaş ve üzerindeki 42 hastanın 20'si hayatta idi (%47,6) ve bu hastaların ortalama takip süresi $55,9\pm7,9$ ay idi. Altmış beş yaş altındaki 55 hastanın 34'ü hayatta idi (%61,8) ve ortalama takip süresi $95,9\pm11,5$ ay idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,029$).

4.8.1. Genel sağkalım

Faktörler		OS (ay) ±SS	%95 CI		P
			Alt	Üst	
Cinsiyet	Erkek	79±11,2	57,1	101	0,717
	Kadın	81±10	61,5	100,6	
Yaş (yıl)	<65	95,9±11,5	73,4	118,4	0,029
	≥65	55,9±7,9	40,4	71,5	
Hemoglobin (g/dl)	<10	63,9±8,6	47	80,8	0,205
	≥10	82,7±8,9	69,1	120	
Nötrofil (bin/μl)	≥1	83,1±8,9	65,6	67,3	0,650
	<1	45,9±13,1	20,3	71,5	
Trombosit (bin/μl)	<150	37,5±7,9	22	53	0,001
	≥150	93,1±10,2	73,1	113,1	
Böbrek yetmezliği	Var	50,4±6,7	37,3	63,5	0,003
	Yok	101,9±11,7	79,1	124,7	
Albumin (g/dl)	<3,5	50±7,4	35,5	64,6	0,001
	≥3,5	109,3±12	85,7	132,9	
β-2 mikroglobulin (ng/ml)	<5,5	100,1±11,6	77,4	122,8	0,003
	≥5,5	48,5±6,6	35,6	61,3	
LDH (U/l)	<240	77,6±8	61,9	93,3	0,843
	≥240	86,1±15,8	55,2	117	
Kalsiyum (mg/dl)	<11	87,2±9,7	68,2	106,3	0,388
	≥11	56,3±12,2	32,3	80,2	
Sedimentasyon (mm/sa)	<100	73,9±9,7	54,8	93	0,464
	≥100	91±12,7	66,2	115,8	
MPV (fl)	≤8,5	107,4±11,8	84,3	130,5	<0,001
	>8,5	44,9±6,5	32,1	57,9	
NLO	<1,75	87,2±9,6	68,4	106,1	0,157
	≥1,75	69,3±13,1	43,6	95	
MLO	<0,15	87,4±11,7	64,4	110,4	0,331
	≥0,15	75,7±9,9	56,4	95,1	
TLO	235	76,5±7,3	62,1	90,9	0,98
	≥235	88,6±22	45,5	131,8	
FLCr	<100	84,4±9,1	66,6	102,2	0,336
	≥100	64,7±8,8	47,5	81,9	
Plazma hücresi (%)	<30	110,4±20,4	70,5	150,3	0,111
	≥30	70,5±7,5	55,9	85,1	
CD56	Pozitif	122,1±10,6	68,1	109,6	0,013
	Negatif	31,5±5,8	20,1	42,9	
ECOG	0	128,1±15,9	97	159,2	<0,001
	1	106,6±11,8	83,5	129,6	
	2	55±6,8	41,6	68,4	
	3	26±7,1	12	40	
	4	9,6±5,9	0	21,2	
ISS	I	114,2±17,1	80,7	147,8	0,004
	II	86±11,7	63	109	
	III	47,7±6,2	35,5	59,9	
RMC-I	Fit	113,4±11,8	90,3	136,5	<0,001
	İntermedier fit	51,1±6,8	37,8	64,4	
	Frajil	14,4±8,9	5,5	23,4	
Osteolitik lezyon	Var	63,9±8,6	47	80,7	0,015
	Yok	107,9±13,4	81,6	134,2	
Kemik kırığı	Var	61±11,8	38	84,1	0,047
	Yok	88,4±10,4	68,1	108,8	
Hiperviskozite sendromu	Var	21,2±7,8	5,9	36,4	0,015
	Yok	85,2±9,1	67,4	103	
Tanıda plazmasitom varlığı	Var	136,9±21,5	94,8	178,9	0,158
	Yok	72,5±7	58,8	86,1	
OKİT	Uygulanmış	111,5±12,5	87,1	136,3	0,001
	Uygulanmamış	64,4±9	46,7	82,1	

4.8.2. Progresyonsuz sağkalım

Faktörler		PFS (ay)±SS	%95 CI		p
			Alt	Üst	
Cinsiyet	Erkek	42,5±5,2	32,3	52,6	0,666
	Kadın	39,9±4,3	31,3	48,4	
Yaş (yıl)	<65	51,7±5,1	41,8	61,7	<0,001
	≥65	28,6±3,8	21,1	36,2	
Hemoglobin (g/dl)	<10	35,3±3,7	28,2	42,5	0,135
	≥10	46,6±5,5	35,7	57,4	
Nötrofil (bin/μl)	≥1	43,3±3,7	36	50,6	0,147
	<1	28,1±7	14,3	41,8	
Trombosit (bin/μl)	<150	23,6±4,9	14	33,1	0,001
	≥150	46±4,1	38,1	54	
Böbrek yetmezliği	Var	30,6±4,5	21,7	39,4	0,007
	Yok	48,2±4,8	38,9	57,6	
Albumin (g/dl)	<3,5	34,5±5,7	23,4	45,6	0,097
	≥3,5	45,8±4,2	37,7	54	
β-2 mikroglobulin (ng/ml)	<5,5	45,1±1,3	35,9	54,2	0,125
	≥5,5	34,7±4,7	25,4	44	
LDH (U/l)	<240	40,5±3,7	33,1	47,8	0,989
	≥240	41,4±0,4	27,5	55,3	
Kalsiyum (mg/dl)	<11	42,4±3,8	34,9	49,8	0,432
	≥11	34,8±8,6	18	51,6	
Sedimentasyon (mm/sa)	<100	38,8±5,3	28,5	49,1	0,575
	≥100	42,5±4,1	34,4	50,6	
MPV (fl)	≤8,5	57,5±4,9	47,8	67,1	<0,001
	>8,5	25,2±2,8	19,8	30,6	
NLO	<1,75	43,3±5	33,4	53,2	0,568
	≥1,75	39,2±4,5	30,2	48	
MLO	<0,15	45,2±5,2	35	55,4	0,499
	≥0,15	40±4,4	31,5	48,6	
TLO	235	41,2±3,8	33,8	48,6	0,957
	≥235	41±7,7	26,1	56	
FLCr	<100	40,7±4,4	32,1	49,3	0,763
	≥100	40,2±5	30,4	50	
Plazma hücresi (%)	<30	46±6	34,2	57,8	0,27
	≥30	37,6±3,8	30,2	45,1	
CD56	Pozitif	46,6±4,3	38,1	55	<0,001
	Negatif	18,1±4,3	9,6	26,7	
ECOG	0	63,6±9,4	45,1	82	<0,001
	1	54,6±6,1	42,6	66,5	
	2	34,2±4,7	25,1	43,4	
	3	22,4±5,7	11,3	33,5	
	4	7,7±4,9	0	17,3	
ISS	I	55,3±7,3	43,3	69,6	0,231
	II	49,6±7,3	35,6	64,1	
	III	40,8±4,8	31,4	50,2	
RMC-I	Fit	56,5±5,2	46,3	66,7	<0,001
	İntermedier fit	30,7±3,8	23,2	38,2	
	Frajil	12±3,9	4,3	19,6	
Osteolitik lezyon	Var	36,3±3,9	28,5	44	0,097
	Yok	50,2±5,9	38,5	61,8	
Kemik kırığı	Var	28,5±4,4	19,8	37,2	0,009
	Yok	46,7±4,4	38,1	55,3	
Hiperviskozite sendromu	Var	21,2±7,8	5,9	36,4	0,130
	Yok	42,1±3,6	35,1	49	
Tanıda plazmasitom varlığı	Var	39,7±7,2	25,5	53,8	0,932
	Yok	41,2±3,8	33,7	48,6	
OKİT	Uygulanmış	59,5±5,8	48,1	70,9	<0,001
	Uygulanmamış	31,4±3,4	24,7	38,2	

5. TARTIŞMA

Kyle ve ark. (8) yeni tanı almış 1027 MM hastasında yaptıkları çalışmada ortalanca yaş 66 yıl olarak izlenmiş olup çalışmadaki hastaların %59'u erkek, %41'i kadın; kadın erkek oranı ise 1/1,44 olarak saptanmıştır. Qian ve ark. (148) çalışmasında ortalanca yaş 61 yıl olarak saptanmış; hastaların %62,4'ü erkek iken %37,6'sı kadın ve erkek kadın oranı 1/1,66 olarak izlenmiştir. Gonzalez-Calle ve ark. (149) İspanya'da yapmış oldukları çalışmada ise MM hastalarında ortalanca yaş 62 yıl ve kadın erkek oranı ise 1/1,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kadın erkek oranı ve yaş dağılımları literatürle benzer olarak ortalanca yaş 64 yıl, kadın erkek oranı ise 1/1,31 olarak saptanmıştır.

Qian ve ark. (148) yaptıkları çalışmada MM hastalarında hastaneye en sık başvuru nedeninin %52,1 ile kemik ağrısı olduğu görülmüştür. Kyle ve ark. (8) yaptıkları çalışmada ise MM hastalarında hastaneye başvuru anında %58'inde kemik ağrısı olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hastaneye en sık başvuru nedeninin %47,7 ile kemik ağrısı olduğu saptanmıştır.

Yedi yüz seksen yedi MM hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların ortalanca hemoglobin değeri 8,3 g/dl olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hemoglobin değeri <10 g/dl olan hastalarda OS anlamlı derecede düşük bulunmuştur (148). Bir başka çalışmada ise başvuru anında hastaların %73'ünde anemi (hemoglobin değeri <12 g/dl) olduğu görülmüş ve aneminin genellikle normositik normokromik olduğu, hastaların sadece %9'unda makrositer anemi olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hemoglobin değeri <10 g/dl hastalarda OS anlamlı derecede düşük saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda ise başvuruda hastaların ortalama hemoglobin değeri $9,81 \pm 1,96$ g/dl idi. Başvuruda hastaların %92,8'inde anemi mevcuttu ve hastaların %71,1'inde normositer anemi, %5,2'sinde mikrositer anemi ve %16,5'inde makrositer anemi varlığı mevcuttu. Yapılan çalışmaların aksine çalışmamızda hemoglobin düzeyi ile OS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki anemi oranının yüksek bulunmasının nedeni anemi sınıflaması için bu çalışmadaki gibi hemoglobin <12 g/dl değeri değil, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) anemi derecelendirme ölçeği baz alınarak yapılmasından dolayı olabilir.

Çalışmamızda hastaların ortalama trombosit değeri $229,48 \pm 87,76$ bin/ μ l idi ve hastaların %18,6'sında başvuru anında trombositopeni mevcuttu. Trombositopeni ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde ise trombositopenisi olan hastalarda anlamlı derecede düşük OS mevcuttu. Bu konuda literatür incelendiğinde; Kyle ve ark. (8) çalışmalarında hastaların başvuruda %5'inde trombositopeni (trombosit değeri <100 bin/ μ l) olduğunu ve trombosit değeri <150 bin/ μ l hastalarda OS'nin anlamlı derecede kısa olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada bu çalışmayı destekler nitelikte başvuru anında trombosit değeri <150 bin/ μ l olan hastalar, trombosit değeri normal olan hastalarla karşılaştırıldığında OS anlamlı derecede kısa saptanmıştır. (149) Çalışmamızda trombositopeniyi derecelendirilmek için NCI derecelendirilme klavuzundaki değer (<150 bin/ μ l) baz alındığı için trombositopeni görülme oranı diğer çalışmalardaki orandan yüksek bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde kanser hastalarında düşük MPV düzeyinin daha kısa OS ile ilişkili olabileceğine dair bulgular vardır. MM'de MPV düzeyinin OS ve PFS ile ilişkisi ile ilgili sınırlı çalışma mevcut olup literatür araştırıldığında bu konu ile ilgili iki çalışma bulunmuştur. Gao ve ark. (150) 198 ve Zhuang ve ark. (151) ise 62 yeni tanı almış MM hastasında yaptıkları çalışmalarında düşük MPV düzeyinin kısa OS ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Biz ise bu çalışmaların aksine çalışmamızda yüksek MPV düzeylerinin kısa OS ve PFS ile ilişkili olduğunu saptadık.

NLO ve PLO'nun inflamasyonun laboratuvar belirteci olduğu, solid tümörlerde ve seçilmiş bazı hematolojik hastalıklarda negatif prognostik etkisinin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Kelkitli ve ark. (152) 151 MM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada NLO için cut-off değeri 2 olarak belirlenmiş ve bu değer üzerinde NLO değeri olan hastalarda OS ve PFS anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. Wongrakpaich ve ark. (153) 175 hasta ile yürüttükleri çalışmalarında ise OS ile NLO ve PLO ilişkisi incelenmiştir. NLO için cut-off değeri 2,78 ve PLO için 155,58 belirlenmiştir. Yüksek NLO değerine sahip hastalarda anlamlı şekilde kısa OS mevcut iken, OS ile PLO arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Solmaz ve ark. (154) yeni tanı almış 186 MM hastası ile yaptıkları çalışmada NLO için cut-off değeri 1,9 ve PLO için ise 120 belirlenmiştir. Bu çalışmada NLO ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış; ancak düşük PLO değerine sahip hastalarda anlamlı derecede kısa OS ve PFS saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise NLO için

cut-off değeri 1,75 ve PLO için ise 235 belirlenmiştir. Bu belirteçler ile OS ve PFS arasında ilişki incelendiğinde ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bazı çalışmalar NLO ve PLO'nun rutin uygulamada her merkezde test edilebilen ve ek maliyet gerektirmeyen prognostik parametre olabileceğini söylese de bu konuda geniş bir dizi prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde MM'de albümin, β -2 mikroglobulin ve LDH'nin OS ile ilişkisi hakkında birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada hastaların başvuru anında ortalama albümin değeri 2,53 g/dl, β -2 mikroglobulin değeri 4,6 mg/l ve LDH değeri 176 U/l bulunmuş; bunların OS ile ilişkisi incelendiğinde ise albümin değeri $<3,5$ g/dl, β -2 mikroglobulin değeri $\geq 5,5$ mg/l ve LDH ≥ 240 U/l olan hastalarda anlamlı derecede daha kısa OS bulunmuştur (148). Yine başka bir çalışmada ise serum albümin düzeyi <3 mg/l ve β -2 mikroglobulin >4 mg/l olan hastalarda OS anlamlı derecede kısa bulunmuştur (8). Çalışmamızda ortalama albümin değeri $3,62 \pm 0,76$ g/dl, β -2 mikroglobulin $5,45 \pm 4,5$ mg/l ve LDH $196,74 \pm 76,76$ U/l olarak saptanmış; albümin $<3,5$ g/dl olan ve β -2 mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l olan grupta literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede daha kısa OS ve PFS olduğu görülmüştür. Hastaların LDH değeri ile OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde ise çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Qian ve ark. (148) çalışmalarında MM hastalarında en fazla görülen paraprotein tipinin %46,9 oranla IgG subtipi olduğu belirlemişlerdir (IgG kappa %26,6, IgG lambda %20,3). Diğer subtipler detaylı incelendiğinde %13,3 IgA kappa, %13,1 IgA lambda, %1,7 IgD lambda, %0,5 IgM kappa, %0,1 IgM lambda, %9,2 serbest kappa, %13,9 serbest lambda ve %1,3 non-sekretuar olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da en sık görülen paraprotein tipi %55,6 oranla IgG subtipi olmakla birlikte diğer paraprotein tiplerinin dağılımı **Tablo 18**'de gösterildiği gibi literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Yedi yüz seksen yedi MM hastasıyla yapılmış retrospektif bir çalışmada ortalama kemik iliği plazma hücre oranı %30,5 (min-maks: 3-99) olarak saptanmıştır. Kemik iliği plazma hücre oranı ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde ise kemik iliği plazma oranı %30 ve üzerinde olan hastalarda OS'nin anlamlı derecede kısa olduğu görülmüştür (148). Abdelgawad ve ark. (155) yeni tanı almış 89 MM hastasında yaptıkları çalışmada da benzer şekilde kemik iliği plazma hücre

oranı %30 ve üzerinde olan hastalarda OS ve PFS'nin anlamlı derecede kısa olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ortalama kemik iliği plazma hücre oranı $43,4 \pm 22,47$ (min-maks.: 10-90) olarak tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaların aksine hastalar kemik iliği plazma hücre oranı $< \%30$ ve $\geq \%30$ olarak iki gruba ayrıldığında bu iki grubun OS ve PFS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

CD56 negatifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Sahara ve ark. (156) 70 MM hastasında yaptıkları çalışmada CD56 pozitiflik oranı %79 olarak bulunmuştur. CD56 negatif hastalarda OS 22 ay olarak saptanmasına karşın bu süre CD56 pozitif hastalarda 63 ay olarak izlenmiştir. Qui ve ark. (157) yeni tanı almış 126 hasta ile yaptıkları çalışmada ise CD56 pozitiflik oranı %71 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada CD56 pozitif ve negatif hastalarda OS sırasıyla 53 ay ve 31 ay; PFS ise 37,5 ve 18,4 ay olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise MM hastalarında CD56 pozitiflik oranı %82,7 olarak saptanmıştır. CD 56 pozitif hastalarda OS $122,1 \pm 10,6$ ay, CD negatif hastalarda ise $31,5 \pm 5,8$ ay olarak saptanmıştır. PFS'de aynı şekilde CD56 pozitif hastalarda CD56 negatif hastalara göre anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur ($46,6 \pm 4,3$ aya karşı $18,1 \pm 4,3$ ay). Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak CD56 negatifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Gonzalez-Calle ve ark. (158) yaptıkları çalışmada MM hastalarını başvuru anında ISS'ye göre evrelendirmişler; %46'sının evre I, %28'inin evre II ve %25'inin evre III olduğu saptamışlardır. Hari ve ark. (110) 729 hasta üzerinde yaptıkları ortalama takip süresinin 56 ay olduğu çalışmada ise hastaların %30'u evre I, %41'i evre II ve %29'u evre III olarak izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada ISS evre I'de OS 62 ay, evre II'de 44 ay ve evre III'te 29 ay olarak bulunmuştur. Kumar ve ark. (159) 349 hastayı içeren ortama takip süresi 73 ay olan çalışmalarında hastaların %30'u evre I, %35'i evre II ve %34'ü evre III; OS'leri sırasıyla 127 ay, 91 ay ve 59 ay olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise başvuru anında hastaların en sık evre III (%41,2) ve en az evre I (%32) olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeni olarak hastanemizin bölge hastanesi olması ve evre III hastaların hastanemize yönlendirilmiş olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda evre I hastalarda OS

114,2±17,1, evre II hastalarda 86±11,7 ay ve evre III hastalarda ise 47,7±6,2 ay saptanmıştır. Bu veriler literatür ile uyumludur.

Engelhardt ve ark. (98) çalışmalarında hastaları RMC-I skoruna göre sınıflandırmış; hastaların %30,8'inin fit, %55,7'sinin intermedier fit ve %13,5'inin de frajil olduğunu saptamışlardır. Bu hastalarda OS sırasıyla 10,1 yıl, 4,4 yıl ve 1,2 yıl olarak; PFS ise sırasıyla 4,1 yıl, 1,9 yıl ve 0,9 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %49,5'i fit, %38,1'i intermedier fit ve %12,4'ü frajil olarak saptanmıştır. Bu hastalarda OS sırasıyla 113,4±11,8 ay, 51,1±6,8 ay ve 14,4±8,9 ay; PFS ise sırasıyla 56,1±5,2 ay, 31,7±3,8 ay ve 12±3,9 ay olarak saptanmıştır. Bu verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Weil ve ark. (160) merkezlerinde MM tedavisinde birinci basamakta kullanılan KT'nin %76,3 oranla VCD veya Vd olduğunu; takip edilen hastaların %62'sinin ikinci, %29,8'inin üçüncü, %10,7'sinin dördüncü sıra KT aldıklarını belirlemişlerdir. Hastaların %42,8'ine ilk bir yıl içinde OKİT yapıldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalara birinci basamak tedavi olarak baskın şekilde bortezomib bazlı ikili veya üçlü KT verildiği görülmüştür (hastaların %64,9'u VCD ve %11,3'ü Vd). 2017'den önceki vakaların çoğu ülkemizdeki sosyal güvenlik geri ödeme politikaları nedeniyle 2 kür VAD rejiminden sonra bortezomib bazlı KT almıştır. Çalışmamızda birinci basamak KT sonrası remisyona giren hastaların %41,2'sine OKİT uygulanmıştır. Takip ettiğimiz hastalarımızın %67'si ikinci sıra, %31'i üçüncü ve %17,5'i dördüncü sıra KT almıştır.

Çalışmamızda birinci basamak tedaviye yanıtlar incelendiğinde hastalarda %60,4 oranında ÇİKY ve üzerinde yanıt alındığı gözlenmiştir. Birinci basamakta verilen tedaviler ayrı ayrı incelendiğinde VAD alan hastaların %45,5'inde, VCD alanların %71,7'sinde ve Vd alanların ise %22,2'sinde ÇİKY ve üzeri yanıt alındığı görülmüştür. İkinci basamak tedavi alan hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde ise hastaların %33'ünün tedaviye ÇİKY ve üzeri yanıt verdiği görülmüştür. Çalışmamızda Vd alanların tedaviye yanıt oranlarının düşük olmasının nedeni hem birinci basamak tedavide bu KT'yi alan hastaların sayısının genel bir değerlendirme yapmak için az olması hem de merkezimizde daha çok kırılğan hastalara bu tedavinin verilmesiyle açıklanabilir. Literatürde kırılğan hastalara daha çok Rd verilmesi önerilse de ülkemizde sosyal güvenlik geri ödeme politikaları

nedeniyle Rd'den ziyade birinci basamak tedavide merkezimizde Vd verildiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda birinci basamak tedavide VCd alan hastaların yanıtları VAD ve Vd alan hastaların yanıtlarından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; ancak VAD ve Vd KT'lerine alınan yanıtlar incelendiğinde bu iki rejimin birbirine üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. IFM 2005-01 çalışmasında birinci basamak tedavide Vd ve VAD KT'lerinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada bizim çalışmamızın aksine Vd'nin indüksiyon sonrası yanıt oranlarının VAD'dan üstün olduğu saptanmıştır (161). Sonneveld ve ark. (135) yaptığı çalışmada bortezomib bazlı KT alan hastalarda almayan gruba göre tedaviye yanıtın (ÇİKY ve üzeri yanıt) daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız genellikle literatür verileriyle uyumlu olmakla birlikte hasta sayısının az olması ve hastalara bağlı nedenlerden dolayı literatürden bazı farklılıkları bulunmaktadır.

OKİT MM tedavisinin ayrılmaz bir bileşenidir. Mueller ve ark. (162) 524 MM hastasında yapmış oldukları çalışmada hastaların %20,8'ine OKİT yapılmış olup OKİT yapılan hastalarda OS anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (54 aya karşı 18,5 ay). Biz, OKİT'in OS ve PFS'ye etkisini incelediğimizde OKİT uygulanan hastalarda anlamlı derecede uzun OS ve PFS saptadık. Çalışmamızda OKİT yapılan hastaların OKİT yapılmayan hastalara göre anlamlı derecede daha genç, ECOG skorunun ve RMC-I skorunun daha düşük olduğu görülmüştür. Bunlar da göz önünde bulunarak OS'nin daha uzun olmasının OKİT'ten dolayı mı yoksa bu parametrelerden kaynaklı mı olduğu net ayırt edilememiştir.

Yıkılmaz ve ark. (163) OKİT öncesi remisyon indüksiyonu olarak bortezomib içeren KT'ler ile VAD KT'sini karşılaştırdıkları çalışmalarında VAD alan hastalarda OS $87,4 \pm 6,5$ ay, VCd alan hastalarda ise bu süre $81,5 \pm 9,3$ ay olarak saptanmıştır. OKİT öncesi alınan KT ile OS arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Eom ve ark. (164) yaptıkları benzer çalışmalarında OKİT öncesi bortezomib bazlı KT'ler ile VAD karşılaştırılmış, bortezomib bazlı KT alan hastalarda OKİT sonrası yanıtın VAD alanlara göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Ancak yine bu çalışmada alınan KT'lerin OS'ye etkileri benzer bulunmuştur. Biz de çalışmamızda birinci sıra KT sonrası OKİT uygulanan 40 hastayı incelediğimizde bu hastaların %25'inin OKİT öncesi VAD, %75'inin ise

VCd aldığını ve OKİT öncesi alınan KT ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık. Çalışmamızda OKİT öncesi alınan KT ile OKİT sonrası KT'ye yanıt arasındaki ilişki merkezimizde nakil merkezinin 2019 yılında aktif olması ve bu tarihten önceki nakiller için hastaların dış merkeze yönlendirilmiş olmasından dolayı incelenememiştir.

Bladé ve ark. (165) tek merkezde 423 MM hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların %22,2'sinde tanı anında BY olduğu gözlenmiş, BY'si olan hastalarda OS'nin normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre anlamlı derecede kısa olduğu saptanmıştır. Knudsen ve ark. (166) yeni tanı almış 1353 MM hastasında yapmış oldukları çalışmada BY için kreatin değeri olarak $\geq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,47 mg/dl) baz alındığında hastalarda %31 oranında BY saptanmıştır. Aynı çalışmada serbest zincir myelomu olan hastalarda diğer paraprotein tiplerine sahip myelomu olan hastalara göre BY görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kreatin değeri $\geq 2 \text{ mg/dl}$ veya GFH $< 40 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ BY olarak tanımlanmış olup hastalarda %39,2 oranında başvuru anında BY saptanmıştır. Çalışmamızda BY ile paraprotein tipi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede serbest zincir myelomu bulunan hastalarda BY daha fazla gözlenmiştir. Başvuru anında BY ile OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde ise BY ile başvuran hastalarda anlamlı derecede daha kısa OS ve PFS saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu veriler literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

APEX ve HOVON-65 / GMMG-HD4 çalışmaları bortezomib bazlı KT'lerin BY'yi geri döndürebildiğini göstermişlerdir (167, 168). Dimopoulos ve ark. (169) BY ile başvuran 46 MM hastasıyla yaptıkları çalışmalarında hastaların bortezomib bazlı antimyelom tedavi sonrası %30'unda tam, %11'inde parsiyel ve %17'sinde ise minimal renal yanıt olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada başvuru anındaki BY'nin şiddetinin antimyelom tedavi sonrası renal yanıt ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların %39,2'sinde tanı anında BY mevcut olup bortezomib bazlı KT alan hastaların renal yanıtlarına bakıldığında %55,3'ünde tam, %13,2'sinde parsiyel, %21,1'inde minimal renal yanıt alındığı ve %10,5'inde ise renal yanıt alınmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda hastalar başvuru anında kreatin $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ve $< 4 \text{ mg/dl}$ olmak üzere iki gruba ayrılmış olup, bu iki grup arasında antimyelom tedaviye yanıt açısından (parsiyel ve tam yanıt) anlamlı

farklılık saptanmamıştır ($p=0,460$); bu da Dimopoulos ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçla uyushmaktadır.

Li ve ark. çalışmalarında yüksek FLCr'ye sahip hastaların (≥ 100) daha kötü böbrek fonksiyonuna, daha kısa OS ve PFS'ye sahip olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte yüksek FLCr'ye sahip olan hastalarda BY gelişiminin anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır; ancak bu çalışmanın aksine FLCr ile OS ve PFS arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Hiperkalsemi MM ile başvuran hastaların %30-40'ında görülebilmektedir (62). Kyle ve ark. (8) yeni tanı almış 1027 MM hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların ortanca kalsiyum değeri 9,6 mg/dl olarak bulunmuş ve hiperkalsemi ile OS arasında ilişki saptanmamıştır. Hu ve ark. (170) 240 MM hastasında yaptıkları çalışmada ise bu çalışmanın aksine hiperkalsemi ile başvuran hastalarda OS anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Çalışmamızda literatürün aksine hastalarda %11,3 oranında başvuru anında hiperkalsemi bulunduğu görülmüştür. Ortanca kalsiyum değeri ise literatürle benzer şekilde 9,9 mg/dl olduğu saptanmıştır. Hiperkalsemi ile OS ve PFS ilişkisi incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kyle ve ark. (8) çalışmalarında başvuruda hastaların %67'sinde litik kemik lezyonu olduğunu ve yaklaşık %20'sinde patolojik kemik kırığı olduğunu saptamışlardır. Tanı anında radyolojik anormalliği olmayan hastaların ise %25'inde takip sırasında litik kemik lezyonu veya patolojik kemik kırığı meydana geldiğini belirlemişlerdir. OS ile litik kemik lezyonu arasındaki ilişki incelendiğinde ise litik kemik lezyonu görülen grupta daha kısa OS saptanmıştır. Saad ve ark. (171) malign kemik hastalıklarında patolojik kemik kırığı ile OS arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, MM hastalarında %43 oranında tanı ve takiplerde patolojik kemik kırığı geliştiği saptanmış ve patolojik kemik kırığı gelişen MM hastalarında %32 oranında artmış ölüm oranı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer şekilde hastalarda başvuru anında %64,9'unda litik kemik lezyonu ve %30,1'inde patolojik kemik kırığı saptanmış; ancak takiplerdeki patolojik kemik kırığı ve litik kemik lezyonu oranlarına ulaşamamıştır. Bizim çalışmamızda da başvuruda patolojik kemik kırığı olan hastalarda OS ve PFS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda litik kemik lezyonu ile

OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde; bu ilişki PFS ile anlamlı bulunmamasına rağmen litik kemik lezyonu olan hastalarda daha kısa OS saptanmıştır.

Varenotti ve ark. (172) yaptıkları çalışmada MM hastalarında %7 oranında tanı anında ve %6 oranında ise takiplerde ekstramedüller plazmasitom varlığı tespit edilmiştir. Gagelmann ve ark. (173) yeni tanı almış MM hastalarında ekstramedüller hastalık sıklığını ve bunun prognoz üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında ekstramedüller hastalık %18,2 oranında gözlenmiştir. Ekstramedüller hastalığın eşlik etmesinin daha düşük tedaviye Ty, yüksek ISS evresi ve kötü böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada ekstramedüller hastalığın eşlik etmesinin düşük PFS ve OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %13,4'ünde tanı anında, %5,2'sinde ise takiplerde ekstramedüller plazmasitom görülmüştür. Tanı anında ekstramedüller plazmasitom görülmesi ile OS ve PFS arasında bir ilişki saptanmamıştır; ancak takiplerde plazmasitom gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa OS saptanmıştır ($p=0,026$).

MM'de nörolojik komplikasyonlar başvuru anında veya tedaviye sekonder görülebilmektedir. PN tedavi süresinde değişiklik yapılmasına ve doz azaltma gereksinimi duyulmasına yol açan en sık yan etkilerden biridir. Çalışmamızda bortezomib bazlı KT alan hastaların %49,5'inde medikal tedavi gerektirecek düzeyde tedaviye sekonder PN geliştiği gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde MM hastalarının yaklaşık %75'inin tedaviye sekonder PN deneyimlediği gösterilmiştir (58). MM hastalarında VKİ ile bortezomib bazlı tedaviye sekonder gelişen nöropati ilişkisi incelendiğinde, çalışmamızda obez hastalarda PN gelişme riskinin zayıf ve normal kilolu hastalara göre yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). Literatür incelendiğinde bu konuda bir çalışma bulunmuştur. Moore ve ark. (174) yeni tanı almış 143 MM hastasında yapmış oldukları retrospektif çalışmada normal ve zayıf hastalar ile kıyaslandığında obez hastalarda bortezomib bazlı KT'ye sekonder PN gelişme riskinin anlamlı şekilde fazla olduğunu saptanmıştır.

Hiperviskozite sendromu MM'de nadir görülen bir komplikasyon olmakla birlikte yapılan çalışmalarda insidansının %2 ila %6 arasında değiştiği gözlenmektedir (92). Hiperviskozite sendromu ile OS ve PFS arasındaki ilişkiye dair literatürde bilgi bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %4,1'i oronazal kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konfüzyon ve kalp yetmezliği gibi

semptomlar tariflemişler ve hiperviskozite sendromu tanısı ile plazmafereze alınmışlardır. Bununla birlikte hiperviskozite sendromu görülen hastalarda OS'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu görülmüştür; ancak PFS ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenalidomid veya talidomid bazlı KT alıyor olmak VTE için önemli bir risk teşkil etmekle birlikte bunun önüne geçmek için düşük riskli hastalarda aspirin, yüksek riskli hastalarda ise DMAH veya varfarin profilaksisi önerilmektedir. Profilaksiye rağmen hastalarda nadir de olsa VTE görülmesi olasıdır. Baz ve ark. (175) 62 hastayla yapmış oldukları çalışmada profilaktik olarak aspirin kullanılmasına rağmen hastaların %6'sında, Larocca ve ark. (176) ise Avrupa'da 342 hasta üzerinde yapmış oldukları çok merkezli çalışmada hastaların %2,27'sinde VTE görüldüğünü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise IMiD alan hastaların %6,2'sinde aspirin profilaksisine rağmen VTE geliştiği gözlenmiştir. Niezvisky ve ark. (177) çalışmalarında lenalidomid tedavisiyle birlikte EPO kullanımının VTE riskini arttırdığı saptamışlardır; ancak bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine EPO kullanımıyla VTE görülme sıklığında bir artış izlenmemiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı oluşu olabilir.

Mohty ve ark. (178) yapmış oldukları Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere'de 786 MM hastasını kapsayan çalışmalarında hastaların %67'sinin hastalık progresyonu, %26'sının BY, %17'sinin enfeksiyon, %7'sinin tromboembolik olaylar, %5'inin diğer organ yetmezlikleri, %3'ünün kanama, %2'sinin OKİT komplikasyonları ve %8'inin ise diğer nedenler nedeniyle vefat ettiğini saptamışlardır. Çalışmamızda genel ölüm nedenleri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak en sık ölüm nedeninin hastalık progresyonu olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızdaki diğer ölüm nedenleri ise %25,6 enfeksiyon kaynaklı, %2,3 OKİT komplikasyonu, %7 covid pnömonisi, %14 diğer nedenlere bağlı ölümler, %11,6 ise nedeni bilinmeyen ölümlerdir. Çalışmamızdaki ölüm nedenleri genel olarak literatürle uyuşmasına rağmen ülkemizde kayıtların sağlıklı tutulmamasından dolayı literatürle bazı farklar bulunmaktadır.

Augustson ve ark. (82) ise MM'de erken ölüm nedenlerini araştırdıkları çalışmalarında hastaların %10'unun tanı anından sonraki ilk altmış gün içinde vefat ettiğini ve bu hastaların ölüm nedenlerini incelediklerinde ise en sık ölüm nedeninin

%45 ile enfeksiyon kaynaklı ölümler olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada hastaların yaş ve performans durumları incelendiğinde; hastaların %60'ının 65 yaş ve üzerinde olduğu, performans durumlarının ise %77 oranında ECOG 3 ve üzerinde olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda erken ölümler incelendiğinde, hastaların %4,1'inin ilk 3 ay içinde ve tamamının enfeksiyon kaynaklı nedenlerden dolayı vefat ettiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşları 81,5 yıl olarak bulunmuş ECOG skorlarının ise hepsinin 3 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza alınan 97 olgunun %56,7'si erkek, %43,3'ü kadın olup erkek kadın oranı 1,31'di.
2. Hastalarda en küçük yaş 42 yıl, en büyük yaş ise 83 yıl idi. Hastaların yaş ortalaması $63,39 \pm 10,17$ yıl idi. Hastaların %56,7'si 65 yaş altı, %43,3'ü 65 yaş ve üzeriydi.
3. Hastaneye en sık başvuru nedeni kemik ağrısı (%47,7) ve halsizlik (%24,7) idi.
4. Altmış iki (%62,9) hastanın en az bir kronik hastalığı mevcut olup en sık görülen ek hastalık hipertansiyon (%49,5) idi.
5. Hastaların ortalama hemoglobin değeri $9,81 \pm 1,96$ g/dl idi. Başvuru anında hastaların %92,8'inde anemi mevcut olup en sık normositer anemi görülmekteydi. (%71,1). Anemisi NCI olumsuz olaylar kriterleri baz alınarak değerlendirildiğinde en sık orta derecede anemi (%41,2) mevcuttu. Şiddetli ve hayati tehdit edici anemi hastaların %5,1'ini oluşturmaktaydı. Hemoglobin değeri 10 g/dl ve altında olan hastalarla 10 g/dl üzerindeki hastalar karşılaştırıldığında OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Trombositopeni ilk başvuru anında sık görülmemekle birlikte (%18,6) hastalara trombositopenin eşlik etmesi kısa OS ve PFS ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,001$).
7. Yüksek MPV düzeyinin ($>8,5$ fl) kısa OS ve PFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).
8. NLO ve TLO ile OS ve PFS arasında ilişki saptanmamıştır.
9. Hastaların takiplerinde ortalama hemoglobin değerinin $7,76 \pm 1,73$ g/dl, nötrofil değerinin $1,5 \pm 1,05$ bin/ μ l ve trombosit değerinin $88,15 \pm 66,14$ bin/ μ l olduğu saptanmıştır. Hastaların başvuru anındaki hemoglobin, nötrofil ve trombosit değerleri ile takiplerindeki değerleri karşılaştırıldığında hastalık

progresyonu ile bu değerlerinin negatif korelasyon halinde olduğu belirlenmiştir.

10. Düşük serum albümin ($<3,5$ g/dl) ve yüksek β -2 mikroglobulin ($\geq 5,5$ mg/l) düzeyi kısa OS ve PFS ile ilişkili bulunmuştur. Ancak serum LDH ve sedimantasyon düzeyi ile OS ve PFS arasında ilişki saptanmamıştır.
11. Hastalarda en sık gözlenen paraprotein tipi IgG kappa (%41,1) olarak gözlenmiştir. Serbest zincir myelomu bulunan hastalarda böbrek yetmezliği gelişmesi diğer alt tiplere göre anlamlı derecede fazla görülmüştür ($p=0,035$).
12. Hastaların ortalama kemik iliği plazma hücre oranı $43,4 \pm 22,47$ olarak tespit edilmiştir. Kemik iliği plazma hücre oranı ile OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.
13. Hastaların %82,7'sinde CD56 pozitif saptanmıştır. CD56 ile OS ve PFS ilişkisi incelendiğinde CD56 pozitif hastalarda OS ve PFS anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p=0,013$ ve $p<0,001$).
14. Hastalar ISS'ye göre evrelendirildiğinde %26,8 hastanın evre I, %32 hastanın evre II ve %41,2 hastanın evre III olduğu gözlenmiştir. ISS evresi ile OS ve PFS karşılaştırıldığında evre ile OS arasındaki ilişki anlamlı bulunmasına karşın PFS ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0,004$ ve $p=0,231$).
15. Hastalar ECOG skoruna göre derecelendirildiğinde hastaların %16,5'inin ($n=16$) ECOG 0, %29,9'unun ECOG 1, %28,9'unun ECOG 2, %19,6'sının ECOG 3 ve %5,2'sinin ECOG 4 olduğu belirlenmiştir. ECOG ile OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde ECOG derecesi yüksek olan hastalarda OS ve PFS anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$).
16. Hastalara verilecek olan tedavinin çeşidi hastanın performans durumu göz önünde bulundurularak verilmektedir. Bizim çalışmamızda da bunun için RMC-I skoru kullanılmış olup, hastalar RMC-I skoruna sınıflandırıldığında hastaların %49,5'nin fit, %38,1'inin intermedier fit ve %12,4'ünün frajil olduğu belirlenmiştir. Komorbidite indeksi yüksek olan hastalarda OS ve PFS anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$).
17. Birinci basamakta alınan KT'ler incelendiğinde VAD alanların %45,5'inde, VCd alanların %71,7'sinde ve Vd alanların %22,2'sinde ÇIKY ve üzeri yanıt alındığı saptanmıştır. VCd alan hastaların yanıtları VAD ve Vd alan

hastaların yanıtlarından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$ ve $p=0,004$). VAD ve Vd KT'leri ile alınan yanıtlar incelendiğinde bu iki KT ile alınan yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç olmadığı saptanmıştır ($p=0,418$).

18. Birinci basamak KT sonrası remisyona giren hastaların %41,2'sine OKİT uygulanmıştır. OKİT uygulanan hastaların yaşları incelendiğinde ise bu hastaların %85'inin 65 yaşından az olduğu görülmüştür. OKİT ile OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde OKİT uygulanan hastaların uygulanmayan hastalara göre OS ve PFS anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p= 0,001$ ve $p<0,001$). Ancak OKİT öncesi alınan KT çeşidinin (VAD veya VCd) OS ve PFS üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,538$ ve $p=0,649$).
19. Hastaların %67'si ikinci sıra, %31'i üçüncü, %17,5'i dördüncü, %5,2'si beşinci ve %1'i ise altıncı sıra KT almıştır.
20. Hastaların %68,1'inde hastalık seyri boyunca böbrek yetmezliği geliştiği gözlenmiş, böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış süresinin ise ortalama 28,3 ay olduğu görülmüştür. Hastaların %39,2'sinde başvuru anında böbrek yetmezliği mevcut olup bu hastalarda antimyelom tedavi sonrası IMWG antimyelom tedavisine renal yanıt kriterlerine göre derecelendirildiğinde; %55,3'ünde tam yanıt, %13,2'sinde parsiyel yanıt ve %21,1'inde minimal yanıt alındığı gözlenmiştir. Hastaların %10,5'inde ise antimyelom tedavisi sonrası renal yanıt sağlanamamıştır.
21. Tanı anındaki böbrek yetmezliği şiddeti ile antimyelom tedaviye renal yanıt ile ilişkili olmadığı görülmüştür.
22. Tanı anında böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda OS ve PFS süreleri anlamlı derecede az bulunmuştur ($p=0,003$).
23. FLCr yüksek olan hastalarda (≥ 100) tanıda ve takiplerde böbrek yetmezliği gelişmesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).
24. Hastaların %11,3'ünde düzeltilmiş kalsiyum değeri 11 mg/dl ve üzerinde olduğu görülmüş, hiperkalsemi ile OS ve PFS arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır.

25. Başvuruda hastaların %64,9'unda litik kemik lezyonu, %30,9'unda ise kemik kırığı gözlenmiştir. Kemik kırığının varlığı kısa OS ve PFS ile ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p=0,047$ ve $p=0,009$).
26. Başvuruda hastaların %48,5'inde nörolojik komplikasyonlar görülmüş olup en sık nörolojik komplikasyonun radikülopati (%49,5) olduğu belirlenmiştir. Bortezomib bazlı KT alan hastaların %49,5'sinde tedaviye sekonder PN geliştiği görülmüştür. Obez hastalarda tedaviye sekonder PN görülmesi anlamlı derecede fazla görülmüştür ($p=0,003$).
27. Hastaların %4,1'inde hiperviskozite sendromu görülmüştür. IgM paraprotein tipine sahip hastalarda hiperviskozite sendromu görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Hiperviskozite sendromu görülen hastalarda anlamlı derecede kısa OS gözlenmesine karşın ($p=0,015$), hiperviskozite gözlenmesi ile PFS arasında ilişki saptanmamıştır.
28. Hastaların %6,2'sinde talidomid veya lenalidomide bazlı tedavi alırken aspirin kullanmasına karşın VTE meydana geldiğinde gözlenmiştir.
29. Hastaların %55,7'si sağ, %44,3'ü ise takiplerde vefat etmiştir. En sık ölüm nedeni %39,5 ile hastalık progresyonudur. İlk 1 yıl ve 3 aydaki ölüm nedenleri incelendiğinde enfeksiyon kaynaklı ölümler dikkat çekmektedir. İlk 1 yılda ölen hastaların RMC-I frajil, yüksek ECOG skoru ve ISS evresine sahip hastalar olduğu görülmüştür.
30. Takip edilen MM hastalarında 1 yıllık sağkalım oranının %85, 3 yıllık sağkalım oranının %68, 5 yıllık sağkalım oranının %56 ve 10 yıllık sağkalım oranının ise %27 olduğu belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(3):225-36.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676-81.
3. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60.
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-7.
6. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2016;66(6):443-59.
7. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, 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):299-304.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 2003: Elsevier.
9. Jurczyszyn A, Davila J, Kortüm KM, Jayabalan DS, Vij R, Fiala M, et al. Multiple myeloma in patients up to 30 years of age: a multicenter retrospective study of 52 cases. *Leukemia & Lymphoma.* 2019;60(2):471-6.
10. Bladé J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1996;156(13):1463-8.
11. Kazandjian D, editor Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in oncology*; 2016: Elsevier.

12. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005;18(4):553-68.
13. Weiss BM. Multiethnic myeloma. *Blood*. 2013;121(16):3062-4.
14. Ogmundsdottir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, Ólafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. *haematologica*. 2005;90(1):66-71.
15. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;85(11):2385-90.
16. Koessel SL, Theis MK, Vaughan TL, Koepsell TD, Weiss NS, Greenberg RS, et al. Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology*. 1996;7(1):4-8.
17. Baris D, Brown LM, Silverman DT, Hayes R, Hoover RN, Swanson GM, et al. Socioeconomic status and multiple myeloma among US blacks and whites. *Am J Public Health*. 2000;90(8):1277-81.
18. Hosgood HD, 3rd, Baris D, Zahm SH, Zheng T, Cross AJ. Diet and risk of multiple myeloma in Connecticut women. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1065-76.
19. Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Nieters A, Rüdiger T, Raaschou-Nielsen O, et al. Fruit and vegetable consumption and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2007;18(5):537-49.
20. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagiou P, Trichopoulos D, Levi F, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer*. 2000;86(3):425-8.
21. Brown LM, Gibson R, Burmeister LF, Schuman LM, Everett GD, Blair A. Alcohol consumption and risk of leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and multiple myeloma. *Leukemia research*. 1992;16(10):979-84.
22. Andreotti G, Katz M, Hoering A, Van Ness B, Crowley J, Morgan G, et al. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1450-9.

23. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
24. Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR, Ross JA. Anthropometric characteristics and risk of multiple myeloma. *Epidemiology*. 2005;16(5):691-4.
25. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):259-68.
26. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
27. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4742-54.
28. Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, Saal RC, Vaught JB, Blair A. Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia. *American journal of public health*. 1992;82(7):990-7.
29. Sonoda T, Ishida T, Mori M, Sakai H, Noguchi M, Mori M, et al. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(1):33-6.
30. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22(1):14-26.
31. Nanni O, Falcini F, Buiatti E, Bucchini L, Naldoni M, Serra P, et al. Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forlì, Italy. *Cancer Causes Control*. 1998;9(3):277-83.
32. Semenciw RM, Morrison HI, Riedel D, Wilkins K, Ritter L, Mao Y. Multiple myeloma mortality and agricultural practices in the Prairie provinces of Canada. *J Occup Med*. 1993;35(6):557-61.
33. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: results of a case-control study. *Int J Cancer*. 1996;67(4):498-503.

34. Bezabeh S, Engel A, Morris CB, Lamm SH. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case-control literature. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 6(Suppl 6):1393-8.
35. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol.* 2001;11(6):249-54.
36. Lee WJ, Baris D, Järnholm B, Silverman DT, Bergdahl IA, Blair A. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers. *Int J Cancer.* 2003;107(1):134-8.
37. Petralia SA, Dosemeci M, Adams EE, Zahm SH. Cancer mortality among women employed in health care occupations in 24 U.S. states, 1984-1993. *Am J Ind Med.* 1999;36(1):159-65.
38. Gold LS, Milliken K, Stewart P, Purdue M, Severson R, Seixas N, et al. Occupation and multiple myeloma: an occupation and industry analysis. *Am J Ind Med.* 2010;53(8):768-79.
39. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst.* 1982;69(2):323-8.
40. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among atomic bomb survivors. *J Radiat Res.* 1991;32 Suppl 2:54-63.
41. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994;137(2 Suppl):S68-97.
42. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Bmj.* 2005;331(7508):77.
43. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ, Tseng CY, Richardson DB. Cancer Mortality through 2005 among a Pooled Cohort of U.S. Nuclear Workers Exposed to External Ionizing Radiation. *Radiat Res.* 2015;183(6):620-31.
44. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res.* 1995;142(2):117-32.

45. Omar RZ, Barber JA, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *British journal of cancer*. 1999;79(7-8):1288-301.
46. Douglas AJ, Omar RZ, Smith PG. Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer*. 1994;70(6):1232-43.
47. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *Aids*. 1999;13(7):839-43.
48. Duberg AS, Nordström M, Törner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2005;41(3):652-9.
49. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol*. 2008;15(4):196-210.
50. Lewis DR, Pottern LM, Brown LM, Silverman DT, Haves RB, Schoenberg JB, et al. Multiple myeloma among blacks and Whites in the United States: the role of chronic antigenic stimulation. *Cancer Causes & Control*. 1994;5(6):529-39.
51. Gramenzi A, Buttino I, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Medical history and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer*. 1991;63(5):769-72.
52. Birmann BM, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA. Regular aspirin use and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in the health professionals follow-up study and nurses' health study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(1):33-41.
53. Lee SF, Ng TY, Wong FC, Tung SY. Aspirin and risk of multiple myeloma in adults: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res Rep*. 2017;7:23-8.
54. Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, Inskip P, Zheng T, Baris D. Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: a case-control study in Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2342-7.
55. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3049-58.
56. Ninkovic S, Quach H. Shaping the Treatment Paradigm Based on the Current Understanding of the Pathobiology of Multiple Myeloma: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).

57. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
58. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-66.
59. The Clonal Lymphoid and Plasma Cell Diseases In: Marshall A. Lichtman M, editor. *Williams Manual of Hematology.* Ninth ed. 2017: McGraw-Hill Education; 2017. p. 641-60.
60. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood.* 2002;99(4):1305-13.
61. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4.
62. Abe M. [Hypercalcemia in myeloma]. *Nihon Rinsho.* 2007;65(12):2245-9.
63. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, et al. Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;21:100159.
64. Niesvizky R, Warrell RP, Jr. Pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Cancer Invest.* 1997;15(1):85-90.
65. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(9):572-5.
66. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2000;65(3):175-81.
67. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1339-49.
68. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, et al. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):E19.

69. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):2007-17.
70. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-93.
71. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1278-86.
72. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27(1):11.
73. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1223-31.
74. Pearce RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liau DF, Colman N, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(20):11581-6.
75. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood*. 2003;102(3):1064-9.
76. Choi SJ, Cruz JC, Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman GD, et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(2):671-5.
77. Terpos E, Politou M, Szydlo R, Goldman JM, Apperley JF, Rahemtulla A. Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1alpha) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;123(1):106-9.
78. Terpos E, Kastritis E, Christoulas D, Gkatzamanidou M, Eleutherakis-Papaiakevou E, Kanellias N, et al. Circulating activin-A is elevated in patients with advanced multiple myeloma and correlates with extensive bone involvement and inferior survival; no alterations post-lenalidomide and dexamethasone therapy. *Annals of oncology*. 2012;23(10):2681-6.

79. Hinge M, Lund T, Delaisse J-M, Plesner T. Bone Disease in Multiple Myeloma. Multiple Myeloma: A Quick Reflection on the Fast Progress: InTech-Open Access Publisher; 2013.
80. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism*. 2018;80:80-90.
81. Dyrberg E, Hendel HW, Al-Farra G, Balding L, Løgager VB, Madsen C, et al. A prospective study comparing whole-body skeletal X-ray survey with 18F-FDG-PET/CT, 18F-NaF-PET/CT and whole-body MRI in the detection of bone lesions in multiple myeloma patients. *Acta Radiol Open*. 2017;6(10):2058460117738809.
82. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9219-26.
83. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
84. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):635-52.
85. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-25.
86. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):673-88.
87. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(4):595-608.
88. Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol*. 2002;117(1):103-8.

89. Pham A, Reagan JL, Castillo JJ. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality. *Leuk Res.* 2013;37(10):1229-32.
90. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-23.
91. Angelova EA, Li S, Wang W, Bueso-Ramos C, Tang G, Medeiros LJ, et al. IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol.* 2019;84:321-34.
92. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):467-71.
93. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk N, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* 2018;103(11):1772-84.
94. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
95. Landgren O, Rajkumar SV. New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5428-33.
96. Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpasi S, Katodritou E, Hatzimichael E, Kyrtonis MC, et al. Multiple myeloma in octogenarians: clinical features and outcome in the novel agent era. *Eur J Haematol.* 2012;89(1):10-5.
97. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068-74.
98. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102(5):910-21.

99. Atrash S, Bhutani M, Paul B, Voorhees PM, Usmani SZ. Management of newly diagnosed transplant ineligible multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2549-60.
100. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, Gouraud W, Charbonnel C, Harousseau JL, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4585-90.
101. Ooi MG-M, de Mel S, Chng WJ. Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016;11(2):137-47.
102. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007;109(8):3489-95.
103. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban Fdr, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109(8):3489-95.
104. Thakurta A, Ortiz M, Blecua P, Towfic F, Corre J, Serbina NV, et al. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Blood*. 2019;133(11):1217-21.
105. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol*. 2004;127(3):280-4.
106. Chan NC, Chan NP. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma. *Methods Mol Biol*. 2017;1541:295-302.
107. Aydin C, Ulas T, Hangul C, Yucel OK, Iltar U, Salim O, et al. Conventional Cytogenetics and Interphase Fluorescence In Situ Hybridization Results in Multiple Myeloma: A Turkey Laboratory Analysis of 381 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(2):284-91.
108. Abramova TV, Obukhova TN, Mendeleeva LP, Pokrovskaya OS, Gribanova EO, Ryzhko VV, et al. [Prognostic value of 1q21 amplification in multiple myeloma]. *Ter Arkh*. 2017;89(7):32-8.
109. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification

- of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(5):791-2.
110. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Pérez WS, Bashey A, To LB, et al. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009;23(8):1528-34.
 111. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
 112. Kaseb H, Annamaraju P, Babiker HM. Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
 113. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-7.
 114. Raje N, Yee AJ. How We Approach Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1119-25.
 115. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006;132(4):410-51.
 116. Kunacheewa C, Manasanch EE. High-risk smoldering myeloma versus early detection of multiple myeloma: Current models, goals of therapy, and clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020;33(1):101152.
 117. Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460-6.
 118. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):63-9.
 119. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67.

120. Vekemans MC, Doyen C, Caers J, Wu K, Kentos A, Mineur P, et al. Recommendations on the management of multiple myeloma in 2020. *Acta Clin Belg.* 2020;1-17.
121. Podar K, Shah J, Chari A, Richardson PG, Jagannath S. Selinexor for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(4):399-408.
122. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):94.
123. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912-9.
124. Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, Chanan-Khan AA, Roy V. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(2):56-66.
125. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, 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):2569-74.
126. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
127. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, 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. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1317-30.
128. Derudas D, Capraro F, Martinelli G, Cerchione C. How I manage frontline transplant-ineligible multiple myeloma. *Hematol Rep.* 2020;12(Suppl 1):8956.
129. Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer.* 2019;125(15):2534-43.
130. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell

transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434-41.

131. Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1155-66.

132. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):253-64.

133. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389-97.

134. Cetani G, Boccadoro M, Oliva S. A look at treatment strategies for relapsed multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(8):735-50.

135. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(4):396-406.

136. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):508-17.

137. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1312-9.

138. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia*. 2019;33(10):2343-57.

139. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):578-98.

140. Vaxman I, Sidiqi MH, Gertz M. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(12):915-20.

141. Chakraborty R, Majhail NS. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship. *Am J Hematol.* 2020;95(6):672-90.
142. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011;154(1):76-103.
143. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976-84.
144. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-73.
145. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e46.
146. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):231-9.
147. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, et al. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol.* 2018;9:1294-.
148. Qian J, Jin J, Luo H, Jin C, Wang L, Qian W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology.* 2017;22(8):472-6.
149. Hsu P, Lin TW, Gau JP, Yu YB, Hsiao LT, Tzeng CH, et al. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2305.
150. Gao P, Xiao ZP, Fu K, Han M. [Clinical Significance of Mean Platelet Volume Determination in Multiple Myeloma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2017;25(3):827-31.

151. Zhuang Q, Xiang L, Xu H, Fang F, Xing C, Liang B, et al. The independent association of mean platelet volume with overall survival in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016;7(38):62640-6.
152. Kelkitli E, Atay H, Cilingir F, Güler N, Terzi Y, Ozatlı D, et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Ann Hematol*. 2014;93(5):841-6.
153. Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, Biso S, Candelario N, Mittal V, et al. The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1208-13.
154. Solmaz S, Uzun O, Acar C, Sevindik OG, Piskin O, Ozsan HG, et al. Is the platelet-to-lymphocyte ratio a new prognostic marker in multiple myeloma? *J Lab Physicians*. 2018;10(4):363-9.
155. Abdelgawad IA, Radwan NH, Shafik RE, Shokralla HA. Significance of Proliferation Markers and Prognostic Factors in Egyptian Patients with Multiple Myeloma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1351-5.
156. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2002;117(4):882-5.
157. Qiu Q, Zhu P, Wang MJ, Lu XZ, Dong YJ, Sun YH, et al. [Expression of CD56 and CD19 in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Their Relationship with Karyotypes and Prognosis]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;24(4):1071-8.
158. González-Calle V, Slack A, Keane N, Luft S, Pearce KE, Ketterling RP, et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1453-62.
159. Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian J Med Res*. 2019;149(6):730-9.
160. Weil C, Gelerstein S, Sharman Moser S, Chodick G, Barit Ben-David N, Shalev V, et al. Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan. *Leuk Res*. 2019;85:106219.

161. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, 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):4621-9.
162. Mueller S, Wilke T, Maywald U, Groth A, Heidler T, Heeg B. Real-Life Autologous Stem Cell Transplantation and Overall Survival Rates in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: An Analysis Based on a German Claims Dataset. *Value in Health*. 2018;21:S21.
163. Yıkılmaz A, Akinci S, Bakanay Ş M, Dilek İ. VAD Chemotherapy versus Bortezomib Containing Regimens as Remission Induction For ASCT in Multiple Myeloma: A Single Center Experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2020;14(4):248-56.
164. Eom HS, Min CK, Cho BS, Lee S, Lee JW, Min WS, et al. Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(7):449-55.
165. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1889-93.
166. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 1994;53(4):207-12.
167. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008;22(4):842-9.
168. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*. 2014;99(1):148-54.

169. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Zagouri F, Migkou M, Matsouka C, et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(4):302-6.
170. Hu LN, Liu Y, Dan G, Liu YL. [Effect of rFLC and dFLC on Clinical Prognosis of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Best Cutoff Value]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;28(5):1611-7.
171. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110(8):1860-7.
172. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2010;21(2):325-30.
173. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2018;103(5):890-7.
174. Moore DC, Ringley JT, Nix D, Muslimani A. Impact of Body Mass Index on the Incidence of Bortezomib-induced Peripheral Neuropathy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(3):168-73.
175. Baz R, Walker E, Karam MA, Choueiri TK, Jawde RA, Bruening K, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1766-71.
176. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
177. Niesvizky R, Spencer A, Wang M, Weber D, Chen C, Dimopoulos M, et al. Increased risk of thrombosis with lenalidomide in combination with dexamethasone and erythropoietin. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18_suppl):7506-.

178. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):107-15.



8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/152

12.03.2021

Sayın Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Multiple myelom tanılı hastaların klinik özellikleri, sağ kalımı etkileyen faktörler ve tedavi yanıtlarının retrospektif araştırılması** başlıklı OMÜ KAEK 2021/134 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 11.03.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Ek 2. Orjinallik Raporu

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.thd.org.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

dspace.trakya.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%**1**

3

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

4

jag.journalagent.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

onlinelibrary.wiley.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<%**1**

7

burkonturizm.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

Senem Maral, Murat Albayrak, Çiğdem Pala.
"Current Treatment Approaches to Multiple
Myeloma with New Agents", Journal of Clinical
and Experimental Investigations, 2018

Yayın

<%**1**