



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



**MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA  
REVİZE MİYELOM KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN  
BİRİNCİ DİZİ TEDAVİYE ERKEN YANIT İLE İLİŞKİSİ**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Dr. Cem Sulu**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Muhlis Cem Ar**

**İSTANBUL-2019**

## ÖNSÖZ

*Tezimin hazırlık aşamasında çok kısıtlı zamanına rağmen hem gece hem de gündüz mesaisiyle beni her daim destekleyen , asistanlığımın ilk gününden son gününe kadar bir baba şefkatiyle bana katlanan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, meslek büyüğüm ve tez danışmanım Prof. Dr. Muhlis Cem Ar'a, yardımlarını hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hilal Akı'ya, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye, Hematoloji Bilim Dalı emekli öğretim üyemiz Prof. Dr. Yıldız Aydın'a, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayşe Salihoğlu'na, hasta dosyalarına erişmemde büyük kolaylık sağlayan Hematoloji Bilim Dalı sekreterlerine, meslek hayatım boyunca hep arkamda duran canım aileme teşekkürü borç bilirim.*

Saygılarımla  
Dr. Cem SULU

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>III. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>11</b>
<b>IV. BULGULAR</b> .....	<b>15</b>
<b>V. TARTIŞMA</b> .....	<b>20</b>
<b>VI. SONUÇ</b> .....	<b>23</b>
<b>VII. TÜRKÇE ÖZET</b> .....	<b>24</b>
<b>VIII. İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>25</b>
<b>IX. KAYNAKLAR</b> .....	<b>26</b>

## KISALTMALAR

<b>CCI</b>	: Charlson Comorbidity Index (Charlson Komorbidite İndeksi)
<b>CR</b>	: Tam yanıt (Complete Response)
<b>DS</b>	: Durie Salmon
<b>E-GFR</b>	: Hesaplanan Glomerül Filtrasyon Hızı (Estimated Glomerular Filtration Rate)
<b>FEV1</b>	: Zorlu Ekspiratuar Volüm 1.dakika
<b>HCT-CI</b>	: Hematopoietic Stem Cell Transplantation Comorbidity Index
<b>HR</b>	: Hazard Rasyo
<b>I-MCI</b>	: İnisyal Miyelom Komorbidite İndeksi (Initial Myeloma Comorbidity Index)
<b>IMWG</b>	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group)
<b>ISS</b>	: International Staging System (Uluslararası Sınıflama Sistemi)
<b>İSHOP</b>	: İstanbul Üniversitesi Hastaneleri Otomasyon Programı
<b>KFI</b>	: Kaplan Feinstein Index
<b>KPS</b>	: Karnofsky Performans Skala
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MGUS</b>	: Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamopati (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
<b>MM</b>	: Multipl Miyelom
<b>MSMART</b>	: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy
<b>NR</b>	: No Response (Yanıtsız)
<b>PR</b>	: Kısmi yanıt (Partial Response)
<b>R-ISS</b>	: Revised International Staging System (Revize/Yeni Uluslararası Sınıflama Sistemi)
<b>R-MKİ</b>	: Yenilenmiş/revize Miyelom Komorbidite İndeksi (Revised Myeloma Comorbidity Index)
<b>VGPR</b>	: Çok İyi Kısmi Yanıt (Very Good Partial Response)

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Uluslararası Evreleme Sistemi, ISS .....	5
<b>Tablo 2:</b> Revize Uluslararası Evreleme skoru, R-ISS .....	5
<b>Tablo 3:</b> mSMART Miyelom sınıflaması .....	6
<b>Tablo 4:</b> Toplam sağkalım için geriye dönük multivaryete Cox orantısal hazard modeli .....	8
<b>Tablo 5:</b> Toplam sağkalım için tek değişkenli Cox orantısal hazard modeli, R-MKİ'nin diğer skorlamalarda karşılaştırılması .....	9
<b>Tablo 6:</b> Verilerin toplanması esnasında kullanılan form .....	14
<b>Tablo 7:</b> Hasta özellikleri .....	16
<b>Tablo 8:</b> 2 kür tedavi sonrasında elde edilen yanıt ile R-MKİ skoru arasındaki ilişki .....	19
<b>Tablo 9:</b> CR+VGPR elde etme oranları .....	10

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Prognostik skorlamaların karşılaştırılması .....	10
Şekil 2: Hastaların tedaviye yanıt düzeyleri .....	17
Şekil 3: Verilen tedaviler .....	17
Şekil 4: Hastaların ISS skorları .....	18
Şekil 5: Hastaların R-MKİ skorları .....	18



## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Miyelom (MM) tipik olarak yaşlılarda görülen bir plazma hücre diskrazisidir[1]. MM'un yaşlı popülasyonda görülmesi tedavi toleransını azaltmakta, prognozu kötüleştirmektedir[1, 2]. Ayrıca yaşlı popülasyonda sıkça rastlanan komorbiditeler de tedavi seçimini ve idamesini zorlaştırmaktadır [3]. Hızla artan yaşlı hasta sayısı dikkate alınırca, bu hastaların kronik hastalıklarının ve günlük fiziksel aktivite sınırlarının doğru tespit edilmesi tedavinin doğru yönlendirilmesi açısından önemlidir[4-6]. Dolayısıyla uluslararası çalışma grupları toleransı düşük, kırılğan hastaların doğru tespit edilebilmesi, dolayısıyla tedaviye bağlı toksisitenin en aza indirilmesi ve yan etkilere bağlı tedavi ertelemelerinin önüne geçilmesi amacıyla prognoz bildiren çeşitli skorlamalar oluşturmaya çalışmaktadır[7].

Geçmişte MM'lu hastaların tedavi seçimleri büyük ölçüde yaş baz alınarak yapılmaktaydı. Günümüzdeyse hastalığın biyolojik özellikleri ve Karnofsky Performans Skalası'nı (KPS) da içeren fiziksel sağlık (fitness) durumu göz önünde bulundurulmaktadır[6]. Fakat KPS çoğu zaman gereğinden fazla önem atfedilen ve hastaların fonksiyonel durumunu bütünüyle yansıtmayan bir parametredir[8]. Dolayısıyla hastaların fiziksel sağlık durumunu daha hassas ölçebilen değerlendirme araçlarına gereksinim duyulmaktadır.

Yaşlı hastalar, klinik araştırmalardaki katı dışlama ölçütleri nedeniyle çoğu zaman çalışmalara dahil edilmemekte, bu nedenle çalışma sonuçları gerçek hayattaki yaşlı MM'lu hastalar için her zaman geçerli olamamaktadır[9]. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group-IMWG) ve diğer gruplar (IFM, HOVON, DSMM, GMMG gibi) tedavi seçiminde yaşın, eşlik eden hastalıkların ve fiziksel kapasitenin dikkate alınması gerektiğini ileri sürmektedir[3, 4, 6, 8, 10].

Çeşitli frailty (kırılğanlık) skorlamaları birçok kanserde uzun zamandır kullanılmakla birlikte bunların uygulanması ve değerlendirilmesi çoğunlukla zor, zahmetli ve zaman alıcı olmaktadır. Bu nedenle adanmış onko-geriatrik çalışma gruplarının olmadığı merkezlerde kırılğanlık skorları rutin olarak uygulanamamaktadır. İşte bu noktada, Engelhardt ve ark.

tarafından geliştirilen Yenilenmiş/revize Miyelom Komorbidite İndeksi (Revised Myeloma Comorbidity Index, R-MKİ) pratik ve her hastaya basitçe uygulanabilir bir skorum sistemi olarak öne çıkmaktadır. R-MKİ ile hastaların fiziksel kapasiteleri daha doğru tespit edilebilmekte, hastalar birbirinden progresyonsuz ve toplam sağkalım açısından ayrılabilir. Hastalık ile ilgili sitogenetik/biyolojik risk faktörlerini içermesi ve günlük pratikte sıkça kullanılan tetkikleri içermesi nedeniyle kolay uygulanabilir ve yalın bir skorumdur [11]. R-MKİ ile elde edilen prognostik öngörü ile riske dayalı tedavi stratejileri geliştirilebilir[11], tedavi alacak ve almayacak hastalar daha doğru seçilerek tedaviye bağlı toksik etkiler en aza indirilebilir, ayrıca sadece yaş sınırından yola çıkarak yapılan tedavi modifikasyonlarının önüne geçilebilir, özetle tedavi hastanın bulunduğu risk grubuna göre kişiselleştirilebilir.

Multipl Miyelom'da tedaviye cevabı öngören bazı klinik ve laboratuvar belirteçler/skorlar mevcut olmasına karşın bunların hiçbiri tek başına hastaları ayırt etmede yeterli olamamaktadır Bununla birlikte tedaviye verilen cevabın derinliği ile sağkalım arasındaki ilişki bilinmektedir[12].

Aralık 2018 itibariyle literatürde (PubMed) R-MKİ skoru ile 1. dizi tedaviye erken yanıt ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmada prognostik değeri kanıtlanan, yeni bir skorum olan R-MKİ'nin ilk dizi tedaviye erken yanıtı öngörme başarısını araştırmayı amaçladık. Böylece, R-MKİ'nin prognoz öngörme başarısının ilk dizi tedaviye erken yanıt ile ilişkili olup olmadığını ortaya çıkarmayı hedefliyoruz.



## II. GENEL BİLGİLER

MM tüm kanserlerin %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise %2'sini oluşturmaktadır[7]. Hematolojik malinitelerin %13'ünü, hematolojik malinitelere bağlı ölümün ise %20'sini oluşturmaktadır[7]. Tipik olarak yaşlı hastalarda görülmektedir, hastaların %75'i 55[13] ve yaklaşık %35'i 75 yaşın üzerindedir, tanının medyan yaşı 70'tir[7]. Hastaların en az %30'u hastalığa ve yaşa bağlı semptomlar, kısıtlı fiziksel aktivite, polifarmasi, kognitif bozukluk nedeniyle kırılğan (frail) vaziyettedir.

Geçtiğimiz 20 yılda Multipl Miyelom'lu hastaların medyan sağkalımı 3 yıldan 6 yıla uzamıştır[14]. Bu durumu sağlayan sebepler arasında hastalığın biyolojisinin daha iyi aydınlatılması, daha hassas tanısal testlerin kullanılması, talidomit, pomalidomid, lenalidomid gibi immunomodülatör ve bortezomib, iksazomib ve karfilzomib gibi proteozom inhibitörlerinin tedavi protokollerine eklenmesi, otolog kök hücre nakli ve destekleyici tedavilerin yaygınlaşması sayılabilir [3, 15, 16].

MM'un tipik olarak görüldüğü yaşlı popülasyon tedaviye cevap ve sağkalım açısından heterojen karakterdedir. Bu değişkenlik hem hastaya özgü hem de MM hastalığına ait biyolojik farklılıklardan ileri gelmektedir[17]. Buna bağlı olarak bazı hastalar 1-2 yıl arasında yaşarken bazı hastalar 10 yıla uzanan sağkalıma ulaşmaktadır[17]. Söz konusu faktörlerin net bir şekilde tespit edilmesi prognoz hakkında öngörü sağlamanın yanında riske dayalı tedavi kararının da önünü açacaktır. Bazı prognostik faktörlerin verilen tedaviye göre değişkenlik gösterdiği göz önünde bulundurulursa MM hastalarında prognoz değerlendirmesi hastalığın başından sonuna her zaman dikkate alınması gereken bir durumdur[17]. Bu nedenle hem hastaların hem de hastalığın özelliklerini içeren prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir: Durie Salmon (DS), International Staging System (ISS), Revize ISS, Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) (**Tablo 1, 2 ve 3**). Bunların arasında DS, tümör yükünün bir ifadesi olmakla birlikte standart doz kemoterapi sonrası prognozu öngören bir sistemdir. Yeni tedavilerin kullanımıyla prognostik önemini nispeten yitirmiştir[18]. ISS hem tümör yükünün hem de renal fonksiyonun göstergesidir. Hem genç hem de yaşlı hastalarda standart ve yüksek doz tedavi sonrası prognostik değerinin olması yanında yeni tedavilerin uygulandığı hastalarda değerini yitirmemiştir[19, 20]. ISS ile hastalar 3 gruba ayrılmakta, ISS skoru 1, 2 ve 3 olan hastaların medyan sağkalımları sırasıyla 62, 44, 29 ay

olarak öngörülmektedir. Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) kriterleri hem yeni tedavilerin sürece eklenmesiyle prognostik önemini korumakla bu durum henüz prospektif çalışmalarla tasdiklenmemiştir[21, 22]. Sitogenetik anomalilerin de MM'lu hastalarda prognostik önemi olduğu dikkate alınırsa MM spesifik risk değerlendirilmesine dahil edilmeleri gerekmektedir [23-25]. R-ISS MM'da yüksek riskli kabul edilen del(17p) translokasyon t(4;14) ve t(14;16) mutasyonları serum  $\beta 2$  mikroglobulin ve serum albumin düzeyi ile birlikte değerlendirilmektedir. Ayrıca böbrek yetersizliği, plazma hücresi proliferasyon hızı, ekstramedüller hastalık ve plazma hücreli lösemi varlığı da yol gösterici olabilir[18]. Gen ekspresyon profillendirmesi son dönemde dikkati çeken başka bir prognostik belirteçtir.[26]. Bunun dışında eşlik eden AL tipi amiloidozun da prognoza olumsuz yansıdığı ileri sürülmüştür [27]. Engelhardt ve ark. tek ve çok değişkenli analizler sonucunda KPS ve böbrek yetersizliğinin yanısıra solunum disfonksiyonunun da MM için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur, böylece 3 değişkenin olduğu skorlama İnisyel Miyelom Komorbidite İndeksi (Initial Myeloma Comorbidity Index, I-MCI) ortaya çıkmıştır [11]. Bu değişkenlerin MM'da sıkça kullanılan Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System-ISS) ile öngörülen prognoza önemli katkı sağladığı gösterilmiştir [8]. Birbirinden bağımsız prognostik faktörlerin kombinasyonları prognostik değerlendirmenin gücünü arttırmaktadır[26]. Tüm bu faktörleri göz önünde bulundurarak yapılan risk sınıflamasına göre tedavi seçimi henüz prospektif çalışmalarla kanıtlanmadığı için tartışmaya açıktır [26]. Fakat bu değişkenler ayrıntılı biçimde dikkate alınmadan tedavi edilen hastalar daha çok tedaviye bağlı toksisite ile karşılaşmakta, tedaviyi tamamlayamamakta ve bu nedenle tedaviden daha az faydalanmaktadır.

**Tablo 1. Uluslararası Evreleme Sistemi, ISS**

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Tanım
1	Serum B2 mikroglobin düzeyi <3.5 mg/l ve serum albumin düzeyi $\geq$ 3.5 mg/l olan
2	ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
3	Serum B2 mikroglobin düzeyi $\geq$ 5,5 mg/L
<b>ISS'ye göre ortanca genel sağkalım</b>	ISS evre 1: 62 ay ISS evre 2: 44 ay ISS evre 3: 29 ay

**Tablo 2. Revize Uluslararası Evreleme skoru**

R-ISS	Tanım
1	ISS evre 1 ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
2	R-ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
3	ISS evre 3'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı
Yüksek risk:	del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı
Standart risk:	Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu
R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım: R-ISS evre 1 R-ISS evre 2 R-ISS evre 3	Ortanca sağkalıma erişilememiş 83 ay 43 ay

**Tablo 3. mSMART Miyelom sınıflaması[22].**

<b>Yüksek risk :</b>	<b>Standart risk:</b>
Yüksek riskli genetik anomaliler: t(4;14), t(14;16) , t(14;20), Del 17p, p53 mutasyonu, gain 1q	Trizomiler
Yüksek plazma hücresi S fazı	t(11,14)
Yüksek plazma hücresi S fazı	t(6,14)
Yüksek riskli gen ekspresyon profil	Yüksek risklileri içermeyen diğer mutasyonlar
R-ISS evre 3	
Double Hit Miyelom: 2 tane yüksek riskli mutasyon	
Triple Hit Miyelom: 3tane yüksek riskli mutasyon	

Yapılan çalışmalarda yaşlı hastaların genç hastalara oranla tedaviden daha az fayda gördüğü gösterilmiştir[7]. Her ne kadar genç ve yaşlılar arasında MM'un biyolojisine ait çeşitli farklar bulunsa da yaşlılarda hastalığın daha agresif bir biyolojiye sahip olduğuna dair kesin kanıt henüz yoktur[7]. Bu hastaların tedaviden daha az fayda görmesinin nedenleri arasında günlük pratikte birçoğuna ya hiç tedavi verilmemesi ya da düşük dozda verilmesi veya tedaviye immunomodülatör veya proteozom inhibitörü eklenememesi sayılabilir[28]. Tedaviye engel olabilecek veya tedavi toksisitesini arttıracak komorbiditelerin, daha düşük bir oranda olsa da genç hastalarda da saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu veriler tedavi verilecek hastanın doğru seçimiyle önlenebilecek morbidite ve mortalitenin önemine dikkat çekmektedir. Bu amaçla komorbite, yaş ve sitogenetik anomali ve fiziksel kapasite gibi prognostik parametreleri değişen oran ve içerikte barındıran IMWG-frailty (International Myeloma Working Group Frailty Index), Charlson Comorbidity Index (CCI), Hematopoietic-Stem Cell-Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), ve Kaplan Feinstein Index (KFI) gibi skorum sistemleri geliştirilmiştir (*Şekil 1*). CCI toplam 18 farklı bileşenden, HCT-CI 15, KF ise 13 bileşenden oluşmakta, dolayısıyla günlük uygulamada rutin olarak kendilerine yer bulamamaktadır.

Engelhardt ve ark. , 801 MM'lu hasta üzerinde 13 değişkenin (renal, solunumsal, kardiyak, KPS, karaciğere veya gastrointestinal sisteme ait problemler, engellilik-disability, kırılgnlık-frailty, enfeksiyon, tromboembolik olaylar, periferik nöropati, ağrı ve sekonder maliniteler) prognostik önemini incelemiştir. Bu 13 değişken toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkileri dikkate alınarak 6 değişkene indirgenmiş ve HR'larına (hazard ratio) göre ağırlıklandırılmıştır(**Tablo 4**)[11]. Bunun sonucunda renal fonksiyon, solunum disfonksiyonu, KPS, yaş, kırılgnlık-frailty değerlendirmesi ve sitogenetikten oluşan 6 bileşenli Revize MM Komorbidite İndeksi (R-MKİ) oluşturulmuştur. R-MKİ ile daha önce muhtemel risk faktörü olarak görülen karaciğer ve gastrointestinal disfonksiyonun MM'a spesifik risk faktörü olmadığı da gösterilmiştir[1, 2, 29]. Buna göre hastalar sırasıyla artan HR'leri ile sıralanmak kaydıyla fit, orta derecede fit, ve frail-kırılgn olarak 3 grupta incelenmiştir. Tüm gruplar toplam sağkalım açısından birbirinden istatistiksel anlamlı olarak farklıdır[11].

IMWG-frailty (International Myeloma Working Group Frailty Index), Charlson Comorbidity Index (CCI), Hematopoietic-Cell-Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), ve Kaplan Feinstein Index (KFI) gibi sınıflama sistemleri de R-MKİ gibi hastaları fit ve kırılgn olarak farklı gruplara ayırmıştır. Gruplar arasında toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın en belirgin biçimde ayrıldığı sistemler IMWG ve R-MKİ'dir. Bunun dışında Brier skoru ile en az hata payı R-MKİ'ne aittir[11]. En yüksek HR'ya R-MKİ ile ulaşılmıştır (**Tablo 5**). R-MKİ, hem az bileşenden oluşması hem de klinik pratikte sıkça değerlendirilen parametreleri içermesi nedeniyle kolay uygulanabilir ve isabetli bir indeks olarak diğer indekslerden ayrılmaktadır.

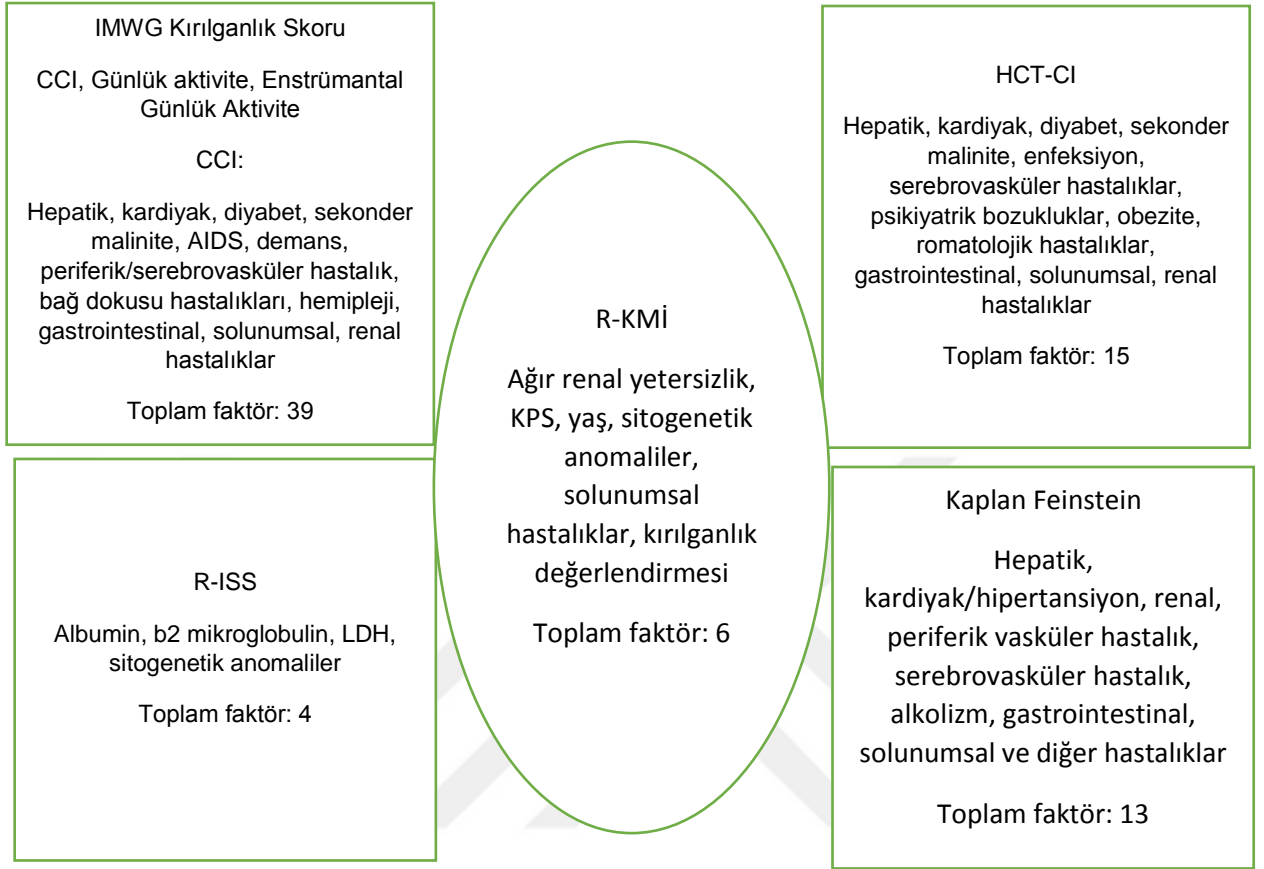
**Tablo 4. Toplam sağkalım için geriye dönük multivaryete Cox orantısız hazard modeli**  
[11]

Değişken	Tanım	HR	p değeri	Skor ağırlığı
1-Renal Fonksiyon	≥90	1 (-)	<0.0001	0
	60-89	1.25 (0.92-1.68)		0
	<60	1.96 (1.43-2.68)		1
2-Akciğer Hastalığı	Yok/hafif	1 (-)	0.0005	0
	Orta/ağır	1.65 (1.24-2.18)		1
3-KPS	100%	1 (-)	0.0036	0
	80-90%	2.17 (1.04-4.52)		2
	≤70%	2.96 (1.43-6.12)		3
4-Yaş	<60	1 (-)	<0.0001	0
	60-69	1.43 (1.06-1.92)		1
	>70	2.08 (1.50-2.89)		2
5-Kırılganlık	Yok/hafif	1 (-)	<0.0001	0
	Orta	1.54 (1.17-2.04)		1
	Ağır	2.02 (1.45-2.82)		1
6-Sitogenetik	Olumlu			0
	Olumsuz			1
	Eksik			0
Toplam				9

**Tablo 5. Toplam sağkalım için tek değişkenli Cox orantısız hazard modeli, R-MKİ'nin diğer skorlamalarda karşılaştırılması [11]**

<b>İndeks</b>	<b>Düşük vs. orta vs. yüksek risk</b>	<b>HR</b>	<b>p değeri</b>
<b>R-MKİ</b>	Fit Orta fit Kırılgan	2.87 (2.14-3.85) 9.57 (6.52-14.03)	<0.0001
<b>İ-KMİ</b>	Fit Orta fit Kırılgan	2.47 (1.82-3.37) 4.45 (3.20-6.17)	<0.0001
<b>CCI</b>	Fit Orta fit Kırılgan	2.05 (1.51-2.79) 3.56 (2.65-4.80)	<0.0001
<b>HCT-CI</b>	Fit Orta fit Kırılgan	2.29 (1.67-3.15) 2.84 (2.05-3.92)	<0.0001
<b>Kaplan Feinstein</b>	Fit Orta fit Kırılgan	2.16 (1.57-2.98) 3.53 (2.67-4.67)	<0.0001

**Şekil 1. Prognostik skorlamaların karşılaştırılması [11]**





### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.0 Hastalar**

Çalışmaya 04/01/2017-01/09/2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kliniği'ne MM ön tanısı ile başvuran hastalar dahil edildi. Tanı ve takip için kullanılan tetkik ve kişisel bilgiler dosyalardan retrospektif olarak toplandı; hastalar prospektif olarak takip edildi. Toplam 40 hastadan 5 tanesi takiplerinde tanının soliter plazmositom olarak netleşmesi üzerine, biri önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance-MGUS) tanısı ile tedavisiz takip kararının verilmesiyle, 1 hasta eşzamanlı ortaya çıkan sarkom nedeniyle tedavinin ertelenmesiyle, 4 hasta ise takiplerine merkezimizde devam etmemeleri nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 29 hasta ile Helsinki Bildirgesi ve iyi hekimlik uygulamaları temelinde yürütüldü. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

#### **3.2 Verilerin Toplanması**

Hastalar ile ilgili demografik ve biyokimyasal verilere Hematoloji Kliniği'ne ait hasta dosyalarından ve İstanbul Üniversitesi Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP) yardımı ile ulaşıldı.

R-MKİ ve ISS hastalarda tanı esnasında belirlendi; daha sonra hastalar prospektif bir gözleme alındı. Bu esnada tedavi ve izlem açısından müdahalede bulunulmadı.

##### **3.2.1 Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

E-GFR (estimated-glomerular filtration rate-hesaplanan glomerül filtrasyon hızı) MDRD formülü esas alınarak hesaplandı. Buna göre E-GFR değeri 60'ın altında olan hastalar 1 puan, 60 ve üstü olan hastalar 0 puan aldı.

##### **3.2.2 Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Hastaların solunumsal fonksiyon testleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Solunum Fonksiyon Laboratuvar'ında yapılmıştır. Akciğer hastalıkları solunum fonksiyon testleri ve egzersizle indüklenen dispne dikkate alınarak puanlandı. Buna göre FEV1 değeri %80'den büyük olan ve ancak ağır egzersiz sonrası dispne tarifleyen hastalar 0 puan, FEV1 değeri %80'den küçük ve orta derecede egzersiz sonrası veya dinlenme halinde dispnesi olan hastalar 1 puan aldı.

### 3.2.3 Performans Durumunun Değerlendirilmesi

KPS'si 100 olan hastalar 0 puan, 80-90 arası olanlar 2 puan, 70 ve altında olan hastalar 3 puan aldı. 60 yaşın altındaki hastalar 0 puan, 60-70 yaş arasındaki hastalar 1 puan, 70 ve üzeri yaştaki hastalar 2 puan aldı.

### 3.2.4 Kırılgnlık (frailty) Değerlendirilmesi

Kırılgnlık (frailty) değerlendirmesinde Fried tanımı kullanıldı [30, 31]. Bu tanım kilo kaybı (1 yıl içinde istemsiz 4.5 kg ve üzeri veya en az %5 kilo kaybı), güçsüzlük (yumruk sıkma kuvvetinin cinsiyet ve yaşa uyarlanmış en düşük %20'lik dilim içinde olması), yorgunluk (enerji yoksunluğu, dayanıksızlık, Epidemiyolojik Çalışmalar Merkezi'nin depresyon skalasını temel alan hasta beyanı), yürüme hızında azalma (cinsiyet ve boya uyarlanmış 15 feet-4.57m mesafeyi yürüme hızının en düşük %20'lik dilim içinde olması), düşük fiziksel aktivite (hasta beyanına dayalı cinsiyete uyarlanmış haftalık harcanan kilokalori hesabının en düşük %20'lik dilim içinde olması) faktörlerini içermektedir. Buna göre 0 veya 1 puan hafif, 2 puan orta, 3 puan ağır kırılgnlık olarak tanımlanmıştır. Kırılgnlık (frailty) hafif ise 0, orta ve ağır ise 1 puan olarak belirlenmiştir.

### 3.2.5 Sitogenetik Anomalilerin Tespiti

Sitogenetik anomaliler, Cerrahpaşa Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda kemik iliği aspirasyonlarından hazırlanan preparatlarda CD138 (+) plazma hücrelerinin interfaz çekirdeklerinde tarandı. Abbot-Vysis ve Cytotes floresan insitu hibridizasyon problemleri yardımıyla t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12 gain(1q21),del(1p32), del(13q14), del(17p13) ve cMYC çalışıldı. Her prob için optimum 200 hücre toplanmaya çalışıldı. 9 hastanın kemik iliği aspirasyonuna ulaşamadı, 3 hastada ise optimum sayıda hücre toplanamadı. Olumsuz sitogenetik anomaliler (del(17p13), del(13q14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), hipodiploidi, c-myc ve 1. kromozom bozuklukları) 1 puan, bunların dışında kalan sitogenetik anomaliler ve verisi olmayan hastalar 0 puan aldı.

### 3.2.6 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıt Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu Kriterleri esas alınarak değerlendirilmiştir [40].

### 3.3.0 Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm bu hesaplamalara göre hastalar minimum 0, maksimum 9 puan almak kaydıyla fit (0-3 puan), orta derecede fit (4-6 puan) ve kırılğan (R-MKİ>6 puan) olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışmada her hasta için kullandığımız form ve bileşenlerin her birinin toplam skora olan etkileri **Tablo 6'da** gösterilmiştir.



**Tablo 6:** Verilerin toplanması esnasında kullanılan form

	Değişken		Puan	Tanım	Açıklama
1	EGFR(MDRD)	>=90	0		
		60-89	0		
		<60	1		
2	Akciğer Hastalığı	Yok/Hafif	0	Hafif:	Ağır egzersiz sonrası dispne / SFT'de minimal değişiklik FEV1 >= %80
		Orta	1	Orta:	Orta derecede egzersiz sonrası dispne / SFT'de orta düzeyde değişiklik / FEV1 %50-%80 Solunum Yetersizliği
		Ağır	1	Ağır:	Birkaç adım / Dinlenme halinde dispne Oksijen/ Noninvazif ihtiyacı FEV1<%50
3	KPS	100	0	100 :	Normal
		80-90	2	90: 80:	Hafif derecede etkilenmiş Orta derecede etkilenmiş
		<=70	3	70:	İleri düzeyde etkilenmiş
4	Yaş	<60	0		
		60-69	1		
		>=70	2		
5	Zafiyet/ Kırılganlık	-/ Hafif	0	Güçsüzlük Azalmış Dayanıklılık Yürüme Hızında Azalma Küçülme	<= 2 Orta >= 3 Ağır
		Orta	1		
		Ağır	1		
6	Sitogenetik	Olumlu	0	Olumsuz:	del(17p13), del(13q14), t(4;14) , t(14;16), t(14;20) hipodiploidi, c-myc ve 1. kromozom bozuklukları
		Olumsuz	1		
		Yok	0		
Total Skor					
R-MCI	Fit	<=3			
	Orta Derecede Fit	4-6			
	Zayıf	>6			

### 3.4.0. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics® 2018 (Chicago, Illinois) yazılımı ile değerlendirildi. Yanıt ve olası risk etkenleri/prognostik grup oranları karşılaştırılırken çapraz tablolar kullanıldı. P- değerleri Pearson Ki-kare, Fisher Kesin testi kullanılarak hesaplandı. Ayrıca risk oranı hesabı yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## IV. BULGULAR

### 4.1 Hasta Özellikleri

Hastaların %59'u erkek, %41 kadındı (17/12). Ortanca yaş 63 (43-87) bulundu. Ortanca yaş literatüre nazaran daha düşük idi. Ortanca izlem 8 ay (4-19) olarak saptandı. En sık rastlanan MM alt tipleri 7'şer hasta ile Kappa hafif zincir hastalığı ve İgG Kappa miyelomdu.

Hastaların %89.7'sinde FEV1 değeri %80 ve üzerinde bulunmuştur. Üç hastada FEV1 değeri %50-80 arasındadır. Hiçbir hastada ağır solunum bozukluğu (FEV1 %50 altı veya istirahat halinde dispne ya da oksijen/noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı) saptanmamıştır.

Sekiz hastanın performans durumu hastalığa bağlı ileri derecede azalmış olarak saptandı. Kırılgnlık (frailty) değerlendirmesi için Fried tanımı kullanıldı. Bu tanıma göre hastalar hafif, orta ve ağır kırılgnlık (frailty) düzeyleri olarak 3 grupta incelendi. Ağır kırılgn 8 hasta saptandı.

Sitogenetik anomaliler olumlu, olumsuz, ve eksik veri olmak kaydıyla 3 grupta incelendi. Veri eksikliği ve olumlu sitogenetik anomaliler R-KMİ sınıflamasına göre eşit ağırlıkta puanlandırıldı. Toplam 13 hastanın verisine ulaşılamadı.

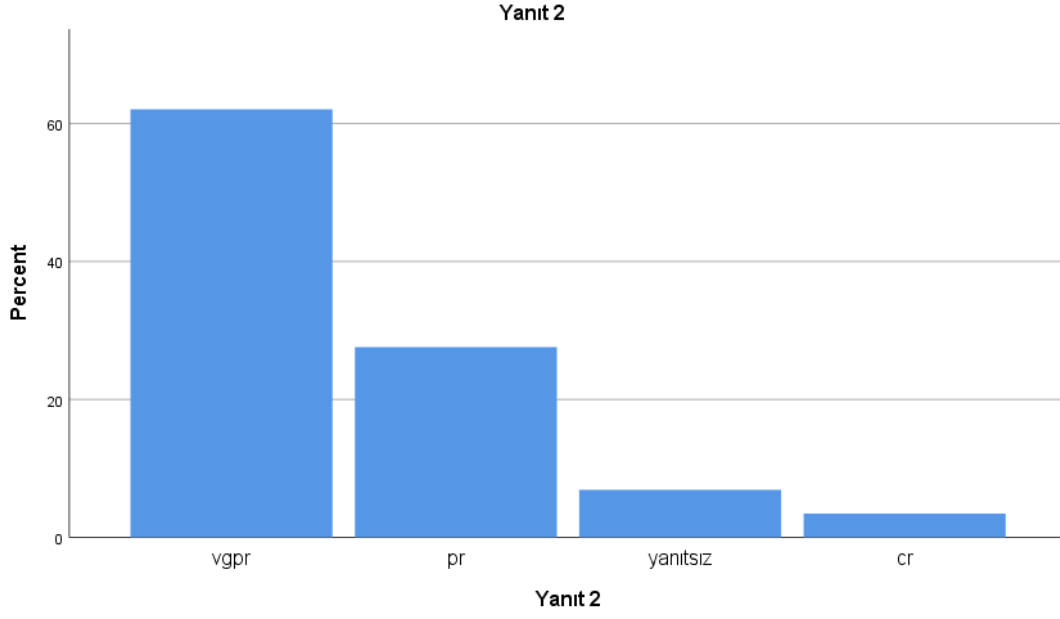
İlk 2 kür tedavi sonrası toplam 19 hastada VGPR ve üzeri yanıt vardı (*Şekil 3*). İlk sıra tedavi olarak 20 hasta siklofosamid, bortezomib, deksametazon kombinasyonu (CyBord); 6 hasta bortezomib ve deksametazon (VelDex); 2 hasta melfalan, prednisolon ve bortezomib kombinasyonu (MPV), 1 hasta lenalidomid ve deksametazon (RevDex) kombinasyonu aldı. Tedaviler R-MKİ skorundan bağımsız olarak verildi (*Şekil 4*).

R-KMİ skoruna göre 12 hasta fit, 14 hasta orta fit, 3 hasta kırılgn olarak belirlendi. ISS değerlendirmesine 7 hasta 1, 9 hasta 2, 12 hasta 3 puan aldı. 1 hastanın ISS sonucu veri eksikliği nedeniyle değerlendirilemedi. R-KMİ'e göre kırılgn hastaların oranı %10.3 iken, ISS'e göre 3 olan hasta oranı %42.9 olarak saptandı. Hasta özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7: Hasta özellikleri**

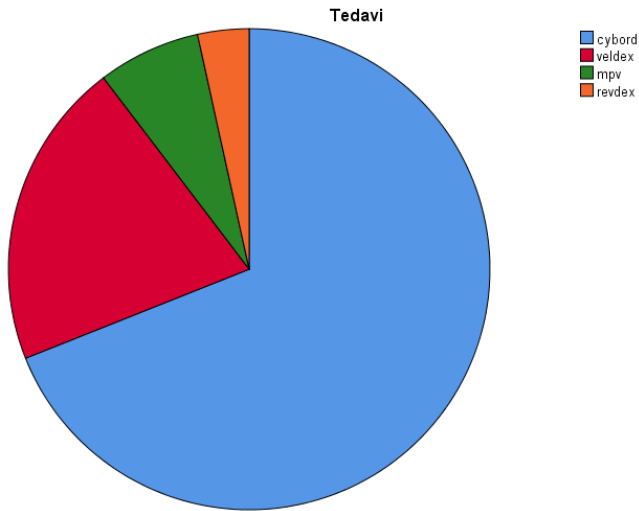
Hasta sayısı (n)	29
Yaş (medyan, aralık)	63 (43-87)
İzlem süresi (medyan, aralık)	8 (4-19)
Tam	(n)
• Ig G Lambda	4
• Lambda Hafif Zincir	2
• Kappa Hafif Zincir	7
• Ig A Lambda	5
• Ig A Kappa	4
• Ig G Kappa	7
eGFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	(n)
• 90 üzeri	9
• 60-90	10
• 60 altı	10
FEV1 (%)	(n)
• FEV1 > 80	26
• FEV1 50-80	3
Kırılgnlık	(n)
• Hafif	12
• Orta	9
• Ağır	8
Sitogenetik risk	(n)
• Olumlu	6
• Olumsuz	10
• Yok	13
2 Kür sonrası yanıt	(n)
• CR	1
• VGPR	18
• PR	8
• Yanıtsız	2
Tedavi protokolü	(n)
• Siklofosfamid, bortezomib, deksametazon	20
• Bortezomib, deksametazon	6
• Melfalan, prednizon, bortezomib	2
• Lenalidomid, deksametazon	1
R-MKİ	(n)
• Fit	12
• Orta fit	14
• Kırılgn	3
ISS	(n)
• 1	7
• 2	9
• 3	12

**Şekil 2: Hastaların tedaviye verdiği yanıtlar**



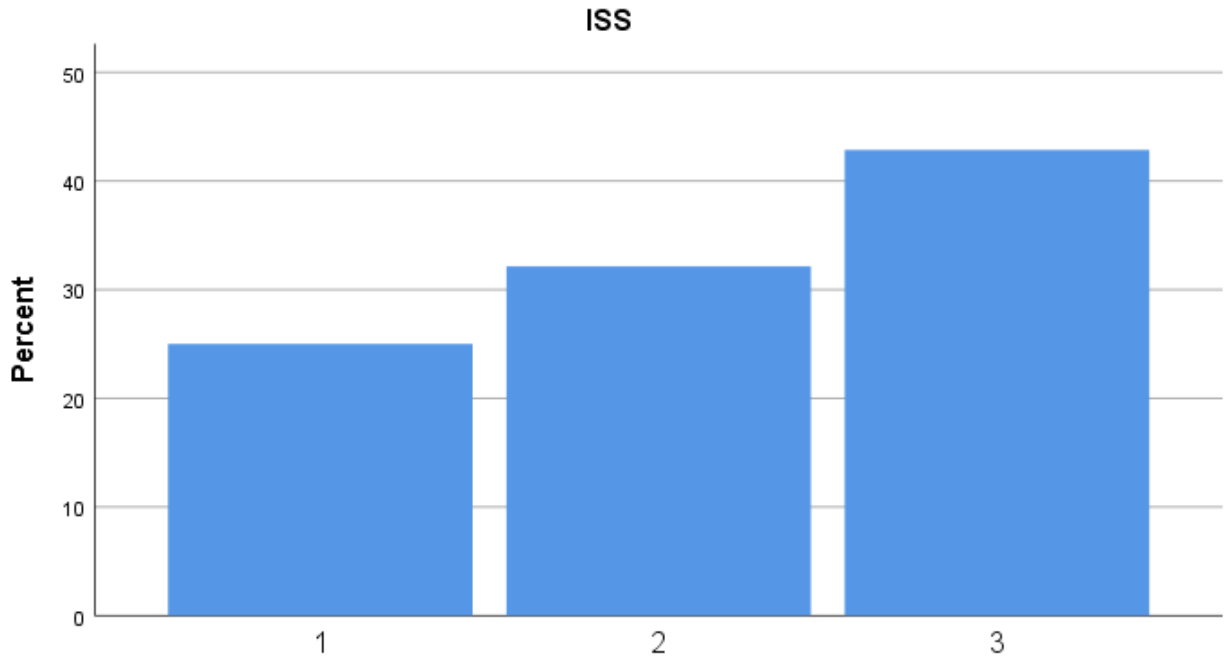
**Şekil 3: Uygulanan tedaviler**

\*

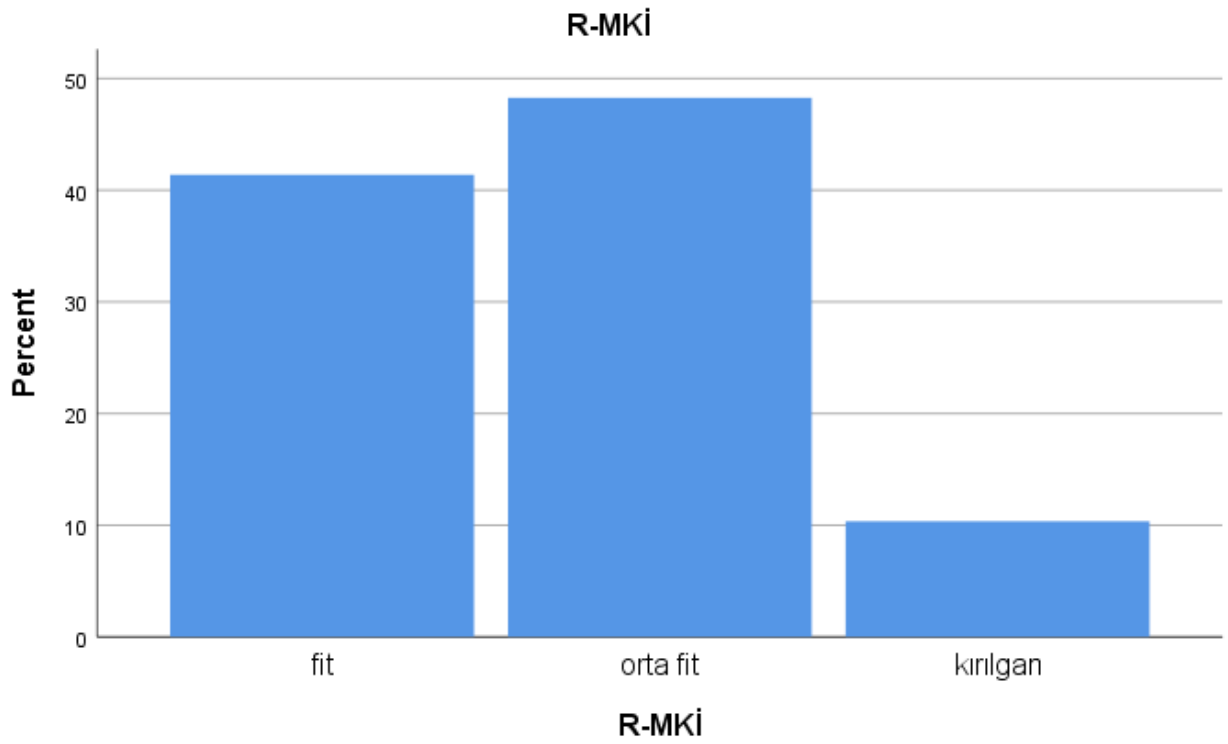


\*Cybord: Siklofosfamid, bortezomib, deksametazon; veldex: bortezomib, deksametazon; mpv: melfalan, prednizon, bortezomib; revdex: lenalidomid, deksametazon

Şekil 4: Hastaların ISS skorları



Şekil 5: Hastaların R-MKİ skorları





Çalışmaya alınan hasta sayısı çalışma grubunu R-MKİ çerçevesinde fit, orta fit ve kırılğan olarak 3 gruba ve 2 kür kemoterapi sonrası bu grupların tedaviye yanıtını tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve yanıtız olarak 4 gruba ayırarak R-MKİ ile yanıt ilişkisini incelemek için yeterli değildi. Karşılaştırma yapılacak gruplarda yer alan hasta sayılarının yeterli olabilmesi (her grupta en az 5 hasta) için benzer yanıt veya fiziksel kapasite grupları birleştirilerek 2x2'lik çapraz tablo oluşturuldu (**Tablo 8**). Bu bağlamda (CR+VGPR) ile (PR+NR) olmak üzere 2 yanıt grubu ve (fit) ile (orta fit/kırılğan) olmak üzere 2 fiziksel kapasite grubu oluşturuldu. Bu gruplar kullanılarak 2 kür kemoterapi sonrası elde edilen yanıtın tedavi öncesi R-MKİ skoru ile ilişkili olup olmadığı Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0.45).

**Tablo 8: 2 kür tedavi sonrasında elde edilen yanıt ile R-MKİ skoru arasındaki ilişki**

Yanıt	Fit	Orta fit + kırılğan	Toplam
CR+VGPR	9	10	19
PR+NR	3	7	10
<b>Toplam</b>	12	17	29

CR: tam remisyon, VGPR: çok iyi kısmi yanıt, PR: kısmi yanıt, NR: yanıtız

Ancak “fit” grubundaki hastalarda 2. kür kemoterapi sonrası tam veya çok iyi kısmi yanıt elde etme olasılığı “orta fit/kırılğan” grubunda yer alan hastalara nazaran 2 kat daha fazla bulunmuştur (**Tablo 9**).

**Tablo 9: CR+VGPR elde etme oranları**

	Değer	95% Güven Aralığı	
		Alt	Üst
<b>Tedaviye yanıt (VGPR+CR) için OR*</b>	2,100	,414	10,663
<b>Fit</b>	1,579	,548	4,552
<b>Orta fit ve kırılğan</b>	,752	,417	1,355
<b>Hasta sayısı</b>	29		

\*OR: Odds Ratio

## V. TARTIŞMA

Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde MM'un sağkalımında ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen hastalığın heterojen karakterini henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Geçmişte yüksek riskli kabul edilen bazı MM alt tiplerinde günümüz modern tedavileri ile birlikte daha iyi yanıtlar elde edildiği göz önünde bulundurulursa [32] yüksek veya düşük riskli MM gibi sınırları net çizilmemiş ve modern tedaviler ile seyri değişmiş sınıflamaların yerine hastalığın biyolojisini ve MM alt tiplerinin klinik seyrini daha iyi tanımlayıp, yansıtacak ve prospektif çalışmalara dayanan risk sınıflarına ihtiyaç vardır[32].

ISS serum albumin ve b2 mikroglobulini gibi MM'da prognostik önemi 25 yıldır bilinen ve rutin pratikte çok kullanılan parametrelerden oluşan bir risk sınıflama sistemidir. Hem genç hem de yaşlı hastalarda prognostik önemi vardır. Ayrıca modern tedavilerin yaygın kullanıma girdiği son günlerde de prognostik önemini korumaktadır. b2 mikroglobulinin tümör yükünden ziyade böbrek yetersizliğinde de yüksekliği göz önüne alınırsa, ISS her şartta tümör yükünün güvenilir bir göstergesi olmayabilir[33]. ISS skoru 1, 2, 3 olan hastaların beklenen medyan sağkalımları sırasıyla 62, 44, 29 ay olarak sıralanmaktadır[19]. Hastalar progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım açısından farklı gruplara ayrılabilir de tedavi planlamasında rolü yoktur. Bunun dışında hastaya ait yaş, komorbiditeler ve performans durumu ve hastalığa ait sitogenetik anomaliler gibi prognostik önemi olan parametreleri içermez.

Hastanın ve hastalığın biyolojik özellikleri kadar verilen tedavinin de prognoza katkı sağladığı görülmektedir. Günümüzde modern tedavilerle %60-80'e varan yanıt alınmakta [32], tedaviye verilen cevabın derinliği ile sağkalım ile korelasyonu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmaktadır[17, 34]. Dolayısıyla tedaviye yanıtı öngörece parametrelerin belirlenmesi önemlidir. Binder ve ark. 1304 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada, serum serbest hafif zincir düzeyleri arasındaki oranın yüksekliği, genç yaş, düşük hemoglobin düzeyleri ve IgA Miyelom subtipinin 4 kür tedavi sonrasında VGPR ve üzeri (VGPR+) tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu olumlu etki toplam sağkalıma da yansımıştır. Yine bu çalışmada 1. dizi tedavi olarak immunomodülatör veya proteozom inhibitörü alanlarda tedaviye yanıt ve sağkalım diğer standart kemoterapiye göre daha yüksek oranda

bulunmuştur. Ayrıca tanı anında proliferasyon kapasitesi yüksek hastalığın tedaviye daha iyi yanıt verdiği ileri sürülmüştür. Bu retrospektif çalışmada tedaviye yanıtı öngören parametreler tespit edilmesine rağmen hastaları tedaviyi yanıtı öngörme açısından risk gruplarına bölen ve tedaviyi şekillendiren bir skora sistemi geliştirilmemiştir.

Retrospektif yapılan bir analizde tam remisyona elde edilen hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 49 ay, çok iyi kısmi yanıt elde edilenlerde 37 ay, kısmi yanıt ve altındakilerde sırasıyla 34 ve 11 ay olarak saptanmıştır. Yine bu analizde tam yanıt elde edilenlerde toplam sağkalım 128 ay, çok iyi kısmi yanıt elde edilenlerde 77 ay, kısmi yanıt ve altındakilerde sırasıyla 75 ve 28 ay olarak bulunmuştur [12]. Minimal kalıntı hastalığı olmayanlarda bu farklar daha belirgindir[35]. Tam remisyona elde edilen hastalarda yüksek riskli sitogenetik anomalilerin olması tedaviye cevabın olumlu etkisini azaltmaktadır[12]. Yeni nesil tedavilerle % 60-80'e varan oranlarda tam remisyona elde edilmekte, eskiden yüksek riskli kabul edilen subtiplerin prognozu modern tedavilerle değişmekte, dolayısıyla yüksek riskli sitogenetik anomalilerin negatif etkisi arındırılmakta ve son dönemde bu tedavilerle yapılan çalışmalarla tedaviye cevap ve prognoz arasındaki ilişki açıkça ortaya konmaktadır [36, 37]. Sağkalım hastalığın biyolojisi ve tedavi etkinliği arasındaki etkileşimin bir yansımasıdır[35]. Hatta tam yanıtın sitogenetik anomalilerden ve ISS evresinden daha kuvvetli bir prognostik gösterge olduğuna dair veriler de mevcuttur[38]. Yine de MM'un tek bir hastalıktan öte heterojen özellikler gösteren bir hastalık grubu olduğu dikkate alınmalı ve tedaviye başta çok iyi yanıt veren bir hastanın sağkalımının kısa, kısmi yanıt veren bir hastanın sağkalımının uzun olabileceği unutulmamalıdır[39]. Tedaviye cevabın derinliğini daha hassas değerlendiren ve yaygın kullanım alanına erişebilen biyobelirteçlere gereksinim vardır.

Her ne kadar R-MKİ ile hastaları sağkalım açısından birbirinden anlamlı derecede farklı gruplara ayrılabilirsek de çalışmamız ile 1. dizi tedaviye erken yanıt ile R-KMİ arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. R-MKİ ile tespit ettiğimiz 3 kırılmalı hastada da tedaviye yanıt gözlemlenmiştir. Fakat R-MKİ'ne göre fit hastaların tedaviye tam veya çok iyi yanıt verenlerin sayısı vermeyenlere göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (**Tablo 9**). Fit olmayanlarda hasta sayısının azlığı ve farklı tedavilerin etkinliğinin göz önünde bulundurulmaması önemli birer kısıtlayıcı faktör olabilir. Tümör yükünün bir R-MKİ bileşeni olmaması da tedaviye yanıtı öngörmesine engel olabilir. ISS skoru 3 olan hastaların

oranı ile R-MKİ ile kırılgen olarak tariflenen hastaların oranı arasındaki fark dikkat çekicidir (% 10.3 vs. %42.9). ISS her ne kadar tümör yükünü dikkate alarak hastaları risk açısından farklı gruplara ayırır da hastalığın klinik ve genetik heterojenitesini yansıtmada yetersiz kalmaktadır. Yanıtı öngöreceğ, bunun üzerinden tedaviyi şekillendirecek yeni nesil belirteçlere ve hastalığın genetik ve klinik heterojenitesini hesaba katan skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır.

Gelişen teknoloji, yeni tedaviler ve biyolojinin aydınlatılması ile yeni prognostik faktörler skorlama sistemlerine eklenecektir. R-MKİ yakın gelecekte yeni prognostik faktörlerin etkilerinin karşılaştırıldığı ve üzerine eklendiği temel risk sınıflandırma sistemi olabilir. Ayrıca farklı tedavilerin etkilerinin araştırıldığı klinik deneylerde hastaların sınıflandırılmasında kullanılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında küçük bir kohortu ele alması ve tanıda ortalama yaşın popülasyon verilerine[14] nazaran küçük olması (69 vs. 63), dolayısıyla popülasyonun tamamını temsil etmemesi, sadece 2 kür tedavi sonrası erken yanıtta odaklanması, takip süresinin kısıtlılığı nedeniyle yanıtın kalıcılığının değerlendirilememesi ve 2.-3. dizi tedavilerin etkinliğinin ölçülememesi sayılabilir. Ayrıca elimizdeki verilerle R-KMİ ile tespit ettiğimiz farklı risk gruplarının tedavisine yön verecek kadar güçlü kanıtlar elde edebilmiş değiliz. Çalışmanın olumlu yönleri ise katı dışlama kriterleri olmadan gerçek yaşam hastalarının dahil edilmesi, R-KMİ'nin tedavi yanıtına olan etkisini inceleyen ilk çalışma olmasıdır.

## VI.SONUÇ

R-MKİ organ disfonksiyonunun yanında kırılmalık değerlendirmesi ve sitogenetik anomalileri de içeren kullanışlı bir risk değerlendirme sistemidir. Az ve günlük pratikte sıkça kullanılan parametrelerden oluşması, hem genç hem de yaşlı hastalarda kullanılabilmesi önemli avantajlarıdır. Bu sayede yaşlı ama fit hastalar tedavilerden daha çok yararlanabilir, ayrıca klinik deneylerin içinde daha fazla yer alabilir. Genç ama kırılmalık hastalarda toksik tedavilerin önüne geçip kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlayabilir. Elimizdeki veriler henüz R-MKİ ile tedaviye yanıt arasında ilişki kurmaya ve buna bağlı tedavi planlamalarına izin vermemektedir. MM'da tedaviye yanıt öngören parametrelerin tespiti ve buna bağlı risk sınıflandırma sistemlerinin tedaviye yön verebilmesi için daha büyük hasta gruplarında prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VII. TÜRKÇE ÖZET

Multipl Miyelom (MM) yaşlılarda görülen bir plazma hücre diskrazisidir[1]. MM'un yaşlılarda görülmesi tedavi toleransını azaltmakta, prognozu kötüleştirmektedir[1, 2]. Hızla artan yaşlı hasta sayısı dikkate alınır, bu hastaların komorbiditelerinin ve günlük fiziksel aktivite sınırlarının doğru tespiti prognoz tayini ve tedavinin doğru yönlendirilmesi açısından önemlidir[4-6]. Günümüzde prognozu öngörmeye ve tedavi kararında hastalığın biyolojik özellikleri ve Karnofsky Performans Skalası'nı (KPS) da içeren fiziksel sağlık (fitness) durumu göz önünde bulundurulmaktadır[6]. Çeşitli frailty (kırılganlık) skorlamaları birçok kanserde uzun zamandır kullanılmaktaysa da bunların uygulanması zahmetlidir. İşte bu noktada, Engelhardt ve ark. tarafından geliştirilen Yenilenmiş/revize Miyelom Komorbidite İndeksi (Revised Myeloma Comorbidity Index, R-MKİ) her hastaya basitçe uygulanabilir bir skorlama sistemi olarak öne çıkmaktadır. R-MKİ ile hastaların fiziksel kapasiteleri daha doğru tespit edilebilmekte, hastalar birbirinden sağkalım açısından ayrılabilir. Tedaviye verilen cevabın derinliği ile sağkalım arasındaki ilişki dikkate alınır, yanıtı öngören skorlama sistemlerinin geliştirilmesi önemlidir. Biz bu çalışmada prognostik değeri kanıtlanan R-MKİ'nin 1. dizi tedaviye erken yanıtı öngörme başarısını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 04/01/2017-01/09/2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'ne MM tanısı alan 29 hastayla yürütüldü. Tanı ve takip için kullanılan tetkik ve kişisel bilgiler dosyalardan retrospektif olarak toplandı; hastalar prospektif olarak izlendi. R-MKİ'ne göre hastalar fit, orta derecede fit ve kırılgan olarak 3 gruba ayrıldı. Sağ kalım açısından birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu kanıtlanan bu grupların 1. dizi tedaviye erken yanıtı öngörme yetisi incelendi. Verilerimiz henüz R-MKİ üzerinden tedaviye yanıtı öngörmeye imkan vermemektedir. Hasta sayısının azlığı kısıtlayıcı faktör olabilir. MM'da tedaviye yanıtı öngören risk sınıflandırmalarının geliştirilmesi ve tedaviye yön verebilmesi için büyük hasta gruplarında prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VIII. SUMMARY

Multiple Myeloma is a plasma cell dyscrasia that typically affects elderly patients, who face the challenge of poor treatment endurance and more unfavourable prognosis. With growing numbers of elderly multiple myeloma patients, it becomes prudent to consider comorbidities and limitations in daily activity when guiding therapeutic decisions and assessing prognosis. Today, biologic predictors and fitness, including Karnofsky Performance Status (KPS), are the main determinants of patient management. Several frailty scoring systems have been developed for different types of cancer, yet none of them provides an ideal prediction. At this point, Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) comes to attention as an easily applicable tool to every patient. With R-MCI, physical status can be determined more accurately, and patients can be separated more precisely into groups with different overall survivals. If we consider the relationship between depth of response and overall survival, it is important to designate tools (scoring systems) which can serve as predictors of response to treatment. In this study we aimed to investigate the potential of R-CMI, which proved its prognostic significance, to predict the early response to first series of treatment. Study conducted with 29 MM patients admitted to Cerrahpaşa Faculty of Medicine between 04/01/2017-01/09/2018. Diagnostic tests and personal information are obtained from patient's files in a retrospective manner and patients are followed prospectively. Patients are separated in 3 groups according to their R-MCI score, and the ability of predicting early response to treatment of each group is investigated. Our data indicate that R-CMI cannot predict long term prognosis depending on the outcome after 2 courses of first line chemotherapy. However, the study is limited by the low number of recruited patients. Multicenter prospective studies with sufficiently high number of patients are warranted.

## IX. KAYNAKLAR

1. Palumbo, A., et al., Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*, 2011. 118(17): p. 4519-29.
2. Bringhen, S., et al., Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*, 2013. 98(6): p. 980-7.
3. Engelhardt, M., et al., European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2014. 99(2): p. 232-42.
4. Palumbo, A., et al., Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2068-74.
5. Dubruille, S., et al., Identification of clinical parameters predictive of one-year survival using two geriatric tools in clinically fit older patients with hematological malignancies: Major impact of cognition. *J Geriatr Oncol*, 2015. 6(5): p. 362-9.
6. Ruiz, M., et al., Management of elderly and frail elderly cancer patients: the importance of comprehensive geriatrics assessment and the need for guidelines. *Am J Med Sci*, 2013. 346(1): p. 66-9.
7. Zweegman, S., M. Engelhardt, and A. Larocca, Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol*, 2017. 29(5): p. 315-321.
8. Kleber, M., et al., Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013. 13(5): p. 541-51.
9. Murthy, V.H., H.M. Krumholz, and C.P. Gross, Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *Jama*, 2004. 291(22): p. 2720-6.
10. Kleber, M., et al., Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J*, 2011. 1(9): p. e35.
11. Engelhardt, M., 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): p. 910-921.
12. Lahuerta, J.J., et al., Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol*, 2017. 35(25): p. 2900-2910.
13. Zeng, C., et al., Disparities by Race, Age, and Sex in the Improvement of Survival for Major Cancers: Results From the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States, 1990 to 2010. *JAMA Oncol*, 2015. 1(1): p. 88-96.
14. Rollig, C., S. Knop, and M. Bornhauser, Multiple myeloma. *Lancet*, 2015. 385(9983): p. 2197-208.
15. Lohr, J.G., et al., Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*, 2014. 25(1): p. 91-101.
16. Ludwig, H., et al., European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 2014. 19(8): p. 829-44.
17. Smith, D. and K. Yong, Advances in understanding prognosis in myeloma. *Br J Haematol*, 2016. 175(3): p. 367-380.



18. Munshi, N.C., et al., Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4696-700.
19. Greipp, P.R., et al., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3412-20.
20. Kastritis, E., et al., Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia*, 2009. 23(6): p. 1152-7.
21. Kapoor, P., et al., Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. *Mayo Clin Proc*, 2010. 85(6): p. 532-7.
22. Mikhael, J.R., et al., Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(4): p. 360-76.
23. Neben, K., et al., Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*, 2010. 95(7): p. 1150-7.
24. Palumbo, A., et al., Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 2015. 33(26): p. 2863-9.
25. Corre, J., N. Munshi, and H. Avet-Loiseau, Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood*, 2015. 125(12): p. 1870-6.
26. van de Donk, N.W. and P. Sonneveld, Diagnosis and risk stratification in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014. 28(5): p. 791-813.
27. Dinner, S., et al., The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol*, 2013. 161(3): p. 367-72.
28. Schaapveld, M., et al., Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989. *Eur J Cancer*, 2010. 46(1): p. 160-9.
29. Solignac, M., [rHU-EPO in cancer patients. Target or wider use?]. *Presse Med*, 2003. 32(29): p. 1381-3.
30. Rodriguez-Manas, L. and L.P. Fried, Frailty in the clinical scenario. *Lancet*, 2015. 385(9968): p. e7-e9.
31. Xue, Q.L., et al., Prediction of risk of falling, physical disability, and frailty by rate of decline in grip strength: the women's health and aging study. *Arch Intern Med*, 2011. 171(12): p. 1119-21.
32. Landgren, O. and S.V. Rajkumar, New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(22): p. 5428-5433.
33. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(1): p. 3-9.
34. Binder, M., et al., Predictors of early response to initial therapy in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2015. 90(10): p. 888-91.
35. Landgren, O. and K. Iskander, Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med*, 2017. 281(4): p. 365-382.

36. San Miguel, J.F., et al., Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 2015. 100(10): p. 1334-9.
37. San-Miguel, J.F., et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1195-206.
38. Lonial, S. and K.C. Anderson, Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 2014. 28(2): p. 258-68.
39. Pineda-Roman, M., et al., Complete response in myeloma extends survival without, but not with history of prior monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering disease. *Br J Haematol*, 2007. 136(3): p. 393-9.
40. (<http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-for-multiple-myeloma/>).