



T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOM HASTALARININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ VE SAĞKALIM ANALİZLERİ

DR.AYŞEGÜL ÖZDOĞAN BİRCAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.E.NACİ TİFTİK

MERSİN-2017



T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOM HASTALARININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ VE SAĞKALIM ANALİZLERİ

DR.AYŞEGÜL ÖZDOĞAN BİRCAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.E.NACİ TİFTİK

MERSİN-2017

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden yararlandığım baŐta tez danıŐmanım Prof.Dr. E.Naci TİFTİK, İ Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof.Dr. Engin ALTINTAŐ' ın nezdinde tüm hocalarıma, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Gülhan ÖREKİCİ TEMEL hocama çok teŐekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Şuan uzman olarak görev yapan kıdemlilerime ve birlikte çok Őey paylaŐıp çalıŐtıđımız asistan arkadaşlarıma sonsuz teŐekkür ederim.

Tez aşamasında hastaların dosyalarına ulaŐabilmemde yardımcı olup desteklerini esirgemeyen baŐta Fatih Ekinci olmak üzere tüm hematoloji poliklinik sekreterlerine teŐekkür ederim.

Tezimin hazırlanma süreci ve asistanlık eğitimim boyunca her türlü fedakarlığı gösteren baŐta annem ve eŐim olmak üzere canım aileme çok teŐekkür ederim. Aynı zamanda tez hazırlanması ve çalıŐmalarımnda en büyük hız kısıtlayıcıım olan hayatımın ıŐıđı oğlum Ali Kerem' e de varlığı için sonsuz teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Tanım	11
2.2. Epidemiyoloji	12
2.3. Etyolojik Faktörler	12
2.4. Patogenez	12
2.4.1. Kemik iliği mikroçevresinin myelomdaki rolü	13
2.4.2. Myelom kemik hastalığının biyolojisi	13
2.4.3. Sitogenetiğin Rolü	14
2.4.4. Sitokinlerin Rolü	15
2.4.5. Tümör baskılayan ve uyaran genlerin Rolü	18
2.5. Klinik Bulgular	19
2.5.1. Kemik Tutulum	19
2.5.2. Hiperkalsemi	21
2.5.3. Renal Hastalık	21
2.5.4. Enfeksiyon	22
2.5.5. Nörolojik Semptomlar	22
2.5.6. Hiperviskozite	23
2.5.7. Amiloidoz	23

2.5.8. Ekstramedüller Hastalık	23
2.5.9. Kanama ve Anemi	24
2.5.10. Venöz tromboemboli	24
2.6. Labaratuar Bulguları	25
2.7. Tanı	27
2.8. Evreleme	29
2.9. Prognoz	31
2.10. Ayırıcı Tanı	33
2.11. Tedavi	35
2.11.1. Relaps Refrakter Multiple Myelomda Tedavi Yaklaşımı	40
2.12. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların Tanı Anında Özelliklerine Göre	45
5. TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	76
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	93
ŞEKİLLER DİZİNİ	94
GRAFİKLER DİZİNİ	95
TABLolar DİZİNİ	96

ÖZET

Multiple Myelom kemik iliğinde tek bir klondan köken alan malign plazma hücrelerinin habis bir hastalığıdır. Tüm hematolojik malignitelerin % 10-15' ini oluşturur. Kansere bağlı ölümlerin %1 'inden sorumludur. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı genellikle 65 yaş ve üzeridir ve sıklığı yaş ilerledikçe artış gösterir. Hastaların sadece %2 'si 40 yaş ve altındadır. Bu retrospektif çalışmada Multiple Myelom hastalığının seyrinde ve tedaviye yanıtta etkili olabilecek prognostik faktörlerin ve bu faktörlerin sağkalım sürelerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ocak 2005- Nisan 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hematoloji kliniğinde Multiple Myelom tanısı ile izlenmiş olan hastaların kayıtlı dosyaları retrospektif olarak incelendi.

180 hastanın %55.6' sı erkek, %44.4' ü kadındı. Hastaların %53.3' ü 65 yaş altı, %46.7' si 65 yaş ve üzeri idi. Paraprotein tiplerine göre %45 IgG , %35 IgA , %18.3 hafif zincir, %1.1 non-sekretuar myelom saptandı. Hastaların median genel sağkalım süresi 31.8 aydı. 65 yaş ve altı hastaların ortalama yaşam süresi daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Hemoglobin değeri ≥ 10 gr/dl olan hastalarda ortalama yaşam süresi; <10 gr/dl olanlara göre daha uzundu (38.5 ay, 23 ay) ($p<0.001$). Düzeltilmiş kalsiyum değeri ≥ 11.5 mg/dl olanlarda, normal olanlara göre ortalama yaşam süresi daha kısaydı (22.5 ay, 34 ay) ($p=0.04$). Kreatinin değeri <2 mg/dl olanların, ≥ 2 mg/dl olanlara göre ortalama yaşam süresi daha uzundu (35.5 ay, 38.5 ay) ($p=0.003$). Çok parametrelili analiz sonucunda trombosit sayısının <140 000 μ L olması en önemli prognostik faktör olarak bulundu ve bu hastaların 6.29 kat daha fazla rölatif riske sahip olduğu görüldü ($p<0.001$).

1.basamak tedavi VAD rejimi, talidomid bazlı rejim, bortezomib bazlı rejim ve diğer tedavi rejimlerinden oluşmaktaydı. VAD rejimi alan hasta sayısı daha fazla olup VAD rejimi alan hastaların median yaşam süresi talidomid ve bortezomib içeren rejim alan hastalara göre daha uzundu (35.5 ay, 14 ay, 8 ay) ($p=0.004$). 2.basamak tedavide talidomid bazlı rejim ve bortezomib bazlı rejim karşılaştırıldığında sağkalım süreleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.771$). 3.basamak tedavide bortezomib bazlı rejim ile diğer tedavi (DT-PACE,COEP,VRD,VTD) seçenekleri karşılaştırıldığında ise sağkalım açısından

istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.046$). 4.basamak tedavide bortezomib bazlı rejim alan grupta median yaşam süresi daha uzundu ancak sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi (46.5 ay) ($p=0.316$). Hastaların %25.5' ine otolog kemik iliği transplantasyonu (OKIT) yapılmış. OKIT uygulanan grupta ortalama yaşam süresi, uygulanmayanlara göre daha uzundu (50 ay, 25.5 ay) ($p<0.001$). Myelomlu hastaların ölüm nedenleri arasında en fazla enfeksiyon yer almaktaydı (%54.5).

Bu retrospektif incelemede Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği' nin Multiple Myelom hastalarına yaklaşımını yansıttık. Seçilmiş hasta grubunda OKİT sağkalımda önemli bir tedavi seçeneğidir. Talidomid, bortezomib, lenalidomid bazlı tedavi seçenekleri sağkalım açısından iyi klinik sonuçlar vermektedir.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, prognostik faktörler, sağkalım

ABSTRACT

Multiple myeloma is a malignant disease of malignant plasma cells originating from a single clone in the bone marrow. It forms 10-15% of all hematological malignancies. It is responsible for 1% of cancer-related deaths. The average onset age of the illness is generally 65 years and older and the frequency increases with age. Only 2% of the patients are under 40 years of age. In this retrospective study, it was aimed to determine the prognostic factors which may be effective in the course of Multiple Myeloma disease and in response to treatment and the effects of these factors on survival. The records of the patients who were diagnosed with multiple myeloma in the hematology clinic of Mersin University Medical Faculty Hospital between January 2005 and April 2017 were examined retrospectively.

Of the 180 patients, 55.6% were male and 44.4% were female. 53.3% of the patients were under 65 years old, 46.7% were over 65 years old. According to paraprotein types, 45% IgG, 35% IgA, 18.3% light chain, 1.1% non-secretory myeloma were detected. The median overall survival time of the patients was 31.8 months. The mean life span of patients older than 65 years was longer and statistically significant ($p < 0.001$). Mean life span in patients with hemoglobin value ≥ 10 gr / dl; (38.5 months, 23 months) than those with < 10 gr / dl ($p < 0.001$). The mean life span was shorter (22.5 months, 34 months) than the normal ones ($p = 0.04$) when the adjusted calcium value was ≥ 11.5 mg / dl. The mean survival time was longer (35.5 months, 38.5 months) than those with creatinine values < 2 mg / dl, ≥ 2 mg / dl ($p = 0.003$). As a result of multi-parameter analysis, $< 140\ 000$ μ L of platelet count was found to be the most important prognostic factor and it was found that these patients had a relative risk of 6.29 times ($p < 0.001$).

The first-line treatment consisted of VAD regimen, thalidomide-based regimen, bortezomib-based regimen and other treatment regimens. The number of patients receiving VAD regimen was higher, and the median survival time of patients receiving VAD regimen was longer (35.5 months, 14 months, 8 months) than patients receiving regimens containing thalidomide and

bortezomib ($p=0.004$). There was no statistically significant difference in survival durations between the thalidomide-based regimen and the bortezomib-based regimen ($p=0.771$). When the bortezomib-based regimen was compared with the other treatments (DT-PACE, COEP, VRD, VTD) in the third treatment, survival was statistically significant ($p = 0.046$). In the fourth treatment median survival time was longer in the group receiving bortezomib based regimen but survival was not statistically significant (46.5 months) ($p = 0.316$). Autologous stem cell transplantation (ASCT) was performed in 25.5% of the patients. The mean life span was longer in the group with ASCT (50 months, 25.5 months) than those without it ($p <0.001$). The most common cause of death among myeloma patients was infection (54.5%).

We retrospectively reviewed the approach of Mersin University Medical Faculty Hematology Clinic to Multiple Myeloma patients. In selected patient group ASCT is an important treatment option in survival. Thalidomide, bortezomib, lenalidomide based treatment options give good clinical results in terms of survival.

Key words: multiple myeloma, prognostic factors, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple myelom kemik iliğinde tek bir klondan köken alan malign plazma hücrelerinin habis bir hastalığıdır. Kemik iliğinde monoklonal plazma hücreleri, serum veya idrarda monoklonal (M) protein varlığıyla birlikte kemik ağrısı, anemi, hiperviskozite, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar, böbrek yetersizliği, amiloidoz veya hiperkalsemi gibi son organ hasarı bulgularından herhangi birinin bulunuşu ile tanımlanır. Tüm hematolojik malignitelerin % 10-15' ini oluşturur. Kansere bağlı ölümlerin %1' inden sorumludur. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı genellikle 65 yaş ve üzeridir ve sıklığı yaş ilerledikçe artış gösterir. Hastaların sadece %2' si 40 yaş ve altındadır.

Multiple myelomda uygulanan konvansiyonel tedavilerle ortalama sağkalım süresi 3-4 yıl olup hastaların sadece %5' i 10 yıl yaşayabilmektedir. Yeni tanı multiple myelom hastalarında tedavi aşamasında en önemli unsur hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığıdır. OKHT için uygunluk yaş, performans durumu ve eşlik eden hastalıklar ile belirlenir. Multiple myelomlu genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. OKHT için uygun olmayan hastalarda tedavi seçeneği alkilleyici ajanlarla kemoterapidir. Kök hücre nakline uygun olmayan hastalar için performans, komorbid hastalıklar ve tedavilerin komplikasyonları göz önünde bulundurularak uygun tedavi seçimi yapılmalıdır. Multiple myelomda 1980' lerin başına kadar ortalama yaşam süresi yaklaşık 2 yıl iken birleşik ilaç kemoterapileri, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ve talidomid, lenolidomid ve bortezomib gibi yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla 10 yılı aşan yaşam süreleri elde etmek mümkün olmuştur.

Hastaların başvuru esnasındaki yaşı, komorbid durumları, evresi, risk faktörleri hasta takibinde karşılaşılabilecek problemler, tedavi rejimi seçimi, komplikasyonları tedavisi açısından önemlidir. Hastanın performans durumu, hastalığın evresi (ISS evreleme sistemine göre), sitogenetik analiz, serum LDH düzeyi, artmış plazma hücre proliferasyon oranı, plazma hücreli lösemi major prognostik faktörler arasındadır. İleri yaş, DSS evreleme sistemine göre evre, C

reaktive protein, serum kreatinin, trombosit sayısı, flow sitometride artmış dolaşan plazma hücreleri diğer prognostik faktörlerdir.

Çalışmamızda 2005- Nisan 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 180 Multiple Myelom hastasının demografik verileri, genel klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavileri, tedaviye yanıtları, total sağkalım analizlerinin yapılması ve bu bilgiler ışığında Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multiple myelom plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun üretimini sağlayan monoklonal immünglobulin veya immünglobulin parçasının malign proliferasyonu ile karakterizedir (1,2). Plazma hücrelerindeki kontrol dışı artış aynı tip antikorun aşırı miktarda üretilmesine yol açar. Bu antikorların üretimi genellikle normal antikora kıyasla hatalı olur ve serumda ve/veya idrarda monoklonal M proteini şeklinde tespit edilirler (3,4). Serum immünglobulin miktarının belirlenmesi serum protein elektroforezi ile sağlanır. Farklı immünglobulin tiplerinin elektriki bir ortamda hareketleri heterojendir ve gamma bölgesinde keskin bir pik oluştururlar. Serum protein elektroforezinde gamma bölgesinde oluşan bu keskin pike M proteini denir (5).

İmmünglobulinler (Ig) 2 uzun (ağır zincir) ve 2 kısa zincirden (hafif zincir) oluşurlar. İmmünglobulinlerin 5 ana sınıfı vardır ve her sınıf için ağır zincir tek tiptir. Gama (IgG), Alfa (IgA), Mu (IgM), epsilon (IgE) ve delta (IgD). Her biri vücutta farklı göreve sahiptir. Dolaşımında en fazla IgG, IgA, IgM; çok az miktarda IgD ve IgE bulunur (6,7,8).

Multiple myelomanın en sık görülen tipleri IgG ve IgA dır. IgG tüm MM (Multiple Myelom) hastalarının % 60-70 ini, IgA ise %20 sini oluşturmaktadır (6,8,9).

Bazı hastalarda semptomatik myelom oluşmadan önce düşük monoklonal protein ve klonal plazma hücre miktarı ile karakterize asemptomatik evre (Monoclonal gammopathy of undetermined significance/ MGUS) gözlenir. Bazılarında ise sessiz myelom (Smoldering Multiple Myelom /SMM) denilen multiple myelom kriterlerine tam olarak uymayan MGUS ile multiple myelom arasında, MGUS' dan daha ileri asemptomatik pre-malign bir evre söz konusu olabilir (10). MGUS 50 yaş üstünde %3, 70 yaşın üstünde %5 görülür ve multiple myelom ya da ilgili hematolojik maligniteye dönüşüm %1 dir (11,12,13,14,15). SMM tanısı sonrası ilk 5 yıl süresince yılda %10 oranında, sonraki 5 yıl süresince yılda %3 ve daha sonra yılda %1.5 oranında multiple myeloma ilerler (16).

MM hastalarının üçte birinden fazlasında tanı anından önce plazma hücre diskrazilerinden (ör: MGUS, smoldering, indolent myelom, soliter veya

ekstramedüller plazmositom veya AL amiloidoz) birine sahip olduğu görülmüştür (17).

2.2. Epidemiyoloji

Bütün maligniteler içinde %1' lik bölümü oluşturan multiple myelom, hematolojik maligniteler içinde %10' luk bölümü oluşturur (11). MM' da tanı anında ortanca yaş 65' tir, hastaların % 35' i 65 yaşın altında, % 28' i 65-74 yaş arasında, % 37' si 75 yaşın üzerindedir (18). Erkeklerde daha sık görülür (22).

2.3. Etyolojik Faktörler

Multiple myelomun etyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin içinde; iyonize radyasyona maruz kalmak, tarımla uğraşma, metal işlerinde çalışma, pestisidlere, benzene, aflotoksine, saç boyalarına maruziyet, bazı ilaçlar (fenitoin, propoksifen, fenobarbital, diazepam, propranolol, ibuprofen, diet ilaçları, stimulan ve laksatifler) bilinmektedir. Kötü sosyo-ekonomik ortam Multiple Myelomla ilişkili çevresel faktörlerdendir (19,20). Sigara ve alkol kullanımı arasında kuvvetli bir ilgi saptanamamıştır (21). 1027 hastanın olduğu bir çalışmada myeloma hastalarının 1. dereceden akrabalarında malignite hikayesi %42 oranında bulunmuştur (21). Kronik osteomyelit, tüberküloz, romatoid atrit, gaucher hastalığı gibi retiküloendotelyal sistemi kronik olarak uyaran hastalıklarda MM bulunma sıklığı normale göre daha fazladır (25). Human Herpes Virüs (HHV-8) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonlarıyla daha sık bulunmaktadır (21).

2.4. Patogenezi

Günümüzde multiple myelomun tamamının patogenezi açıklayan tek bir anormallik saptanamamıştır. Habis plazma hücreleri uzun yaşam süreli ve düşük üreme indeksli (plasma cell labeling index) hücrelerdir. Multiple myelomda neoplazik transformasyonun B hücre farklılaşmasının hangi aşamasında olduğu bilinmemekle birlikte B hücre gelişiminin geç aşamasında, muhtemelen germinal merkezde plasmoblast veya hafıza B hücre aşamasında olduğu düşünülmektedir. Postgerminal hücre orjinli oldukları yapılan sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar ile ortaya konmuştur. Multiple myelomun patogenezi sitokin salınımı, sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusu üzerine yapılan çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır (23,24).

2.4.1. Kemik iliği mikroçevresinin myelomdaki rolü

Myelom hücreleri birçok adezyon molekülleri sayesinde kemik iliği stromal hücreleri ile etkileşim içindedir. Bunlar CD56/CD56; Syndecan-1 (CD138)/kollajen; interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1/lökosit ile ilişkili antijen (LFA)-1; CD49d/vasküler adezyon molekülü (VCAM)-1 veya fibronektin ve CD38/CD31 moleküllerini içerir. CD49d/VCAM-1 büyük bir olasılıkla, kemik iliği içinde myelom hücrelerinin etkili olabilmesini sağlayan en önemli yoldur (26). Bu adezyon molekülleri yanında myelom hücreleri tarafından salgılanan CCL1, myelom hücrelerinin bir araya toplanmasına neden olur. Stromal hücreleri ile myelom hücrelerinin etkileşimi kemik yıkımı, myelom hücrelerinin yaşam, proliferasyon, ilaç direnci ve genetik instabiliteye yol açar (23).

2.4.2. Myelom kemik hastalığının biyolojisi

Kemik iliğinin mikroçevresini; hücrel matris proteinleri, osteoblastlar, kemik iliği stroma hücreleri, vasküler endotelial hücreler, osteoklastlar ve lenfositler oluşturur (6). Kemik iliği mikroçevresini oluşturan hücreler ve myelom hücreleri arasında patolojik sinerjik bir ilişki vardır. Multiple myelomda kemik yıkımına, artan osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yakın seviyede bir kemik oluşumunun olmaması neden olur (28).

Osteoklast aktivasyon faktörleri (OAFs), nükleer faktör kapp B (RANKL), osteoprotegerin (OPG) sisteminin tanınması myelom kemik hastalığının moleküler seviyede daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Kemik iliği mikroçevresi ile myelom hücrelerinin etkileşimi, stroma hücreleri tarafından OAFs salınmasına neden olur. OAFs, stroma hücre yüzeyinde RANKL ekspresyonunu artırır. RANKL, osteoklast prekürsörlerinin üzerindeki NF-kB (RANK) reseptör aktivatör reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu tetikler. Kemik iliği mikroçevresinde aktif osteoklastlar, stroma hücreleri ve OAFs arasındaki etkileşim sırayla, multiple myelom hücre büyümesini uyarır ve bir kemik yıkımı siklusunu sürdürür (29,30).

Osteoklastogenezis üzerinde RANKL' in güçlü uyarıcı etkileri çoğunlukla, kemik yıkımı için bir koruyucu mekanizma görevi yapan, osteoprotegerin (OPG) tarafından etkisiz hale getirilir. Myelom plazma hücreleri yüzeyinde bulunan CD56 adezyon molekülü ile osteoblastları etkileyerek bu hücrelerin apoptozuna

yol açarlar. Multiple myelomda, OPG mRNA ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Osteoblastların baskılanması sonucunda yeni kemik oluşumu gerçekleşmez ve osteopeni ortaya çıkar (3,29,30).

Myelom plazma hücrelerinden salgılanan çeşitli sitokinler (IGF-1, TNF-alfa, IL-6, IL-1B vb) stromal hücrelerden NF-kB reseptör aktivatör ligandının (RANKL) salınmasına yol açar. Myelom hücreleri de RANKL eksprese ederler. Myelom hücre RANKL ekspresyonu ile kemik lezyonları arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (3). RANKL osteoklastların diferansiyasyonunu, aktivasyonunu ve antiapoptozunu sağlayan en önemli maddedir. RANKL osteoblastlar tarafından yapılan ve serumda serbest halde bulunan osteoprotegerin (OPG) ile bağlanarak inaktif hale getirilir. Myelom plazma hücreleri tarafından baskılanan osteoblastik aktivite sonucunda OPG azalırken, RANKL stromal hücre uyarılması ile artmaktadır.

OPG/RANKL dengesinin bozulması osteoklastların uyarılmasına ve apoptozunun inhibisyonuna yol açmaktadır. Artmış osteoklastik aktivite osteolizis ile litik kemik lezyonlarının oluşmasına sebep olur. Osteolizis aynı zamanda myelomlu hastaların %10 unda görülen hiperkalsemiden de sorumludur.

2.4.3. Sitogenetiğin Rolü

Multiple myelom gelişiminde birçok DNA bozukluklarından dolayı genetik yatkınlık önemlidir. Myelom hastalarında sabit bir kromozomal değişiklik gösterilmemiştir. Hastaların %75 'inde Ig ağır zincir lokusunun bulunduğu 14q32 ile ilgili translokasyonlar, %25' inde 17.kromozomdaki P53 (tümör süpresör gen) geninin yapısal bozuklukları görülür (2). Plazma hücrelerinin proliferasyon hızı düşüktür. Bununla ilişkili PCLI (Proliferatif aktivitenin veya akım sitometrisinde hücre siklusunda S-fazı analizi) düşük saptanır. O nedenle karyogram ile (Giemsa veya G-banding) kromozom değişikliklerinin saptanması vakaların ancak %30-50' sinde mümkün olur. Buna karşılık metafazda hücre gereksinimi olmayan yöntemler FISH (Flourescent in-situ hybridisation) ve çok renkli spektral karyotipleme yöntemi ile vakaların %90' ından fazlasında kromozom anomalisi tespit edilir. Multiple myelom hastalarının %65'inde hiperdiploidi, %15' inde psödodiploidi, %20' sinde hipodiploidi görülür (1,2). En yaygın görülen kromozom anormallikleri 3., 5., 7., 9., 11., 15. ve 19. cu kromozomların hiperdiploidisi, 8, 13, 14 ve X kromozomlarının hipodiploidisidir (1,2).

2.4.4. Sitokinlerin Rolü

Multiple myelomda plazma hücreleri membran yüzeyinde bulunan reseptörlerle mikroçevreye bağlıdır. Bu reseptörler; IL-6, IL-15, IGF, Beta 1 integrinler (VLA-4 ve VLA-5) , CD38 ve CD40'dur. Beta 1 integrinler reseptörleri, fibronektini ve VCAM'ı, CD38 ise CD31' i bağlar (1,7). Bu reseptörlerin aktivasyonu dört önemli hücre içi ileti yolunu aktive eder; STAT3 (Signal transducer and activator of transcription, Ras-MAPK (Ras-Mitogen activated protein kinase), Akt ve NF-kB (Nuclear faktor kB)' dir (1,2,10). STAT3; IL-6 ve IL-15 tarafından aktive edilir. STAT3 aktivasyonu hücre siklus düzenleyici protein p21 ve Bcl-xl, Mcl-1 antiapoptotik proteinlerin yapımını düzenler ayrıca cMyc gen transkripsiyonunu artırır (1). Ras-MAPK; IL-6, IGF (İnsulin like growth factor), IL-15 tarafından aktiflenir. Ras-MAPK aktivasyonu myc, siklin D yapımını ve NF-kB sinyal yolunu aktive eder. Akt yolu IGF, IL-6 tarafından aktiflenir. Akt yolu aktivasyonu halinde PI-3k (phosphotidil inisitol-3 kinase) yolu ile BAD fosforillenerek azalır, Fas-ligand artar. Bu yolun aktivasyonu plazma hücrelerinde ilaç direncini sağlar, plazma hücrelerinin apoptozunu önler (7,10). NF-kB yolu; CD38, CD40, Ras ve Akt yolu ile aktive olur. NF-kB aktivasyonu artmış telomeraz aktivitesine yol açarak proanjiojenik faktörlerden bFGF, VEGF, HGF ve IL-8 salınımını düzenler. Ayrıca anti-apoptotik faktörlerden A1, Bcl-2, Bcl-xl, IAP-1,2 (inhibitors of apoptosis-1,2), lex-1 yapımını düzenleyerek plazma hücrelerini apoptozdan korur, c-myc ve siklinD1 protoonkogenlerine direkt olarak bağlanır.

Sonuç olarak dört sinyal yolunun aktivasyonu plazma hücrelerinde artmış proliferasyon, artmış anti-apoptotik aktivite ve artmış anjiojenik aktiviteye yol açar (2).

a) İnterlökin-6 (IL-6): IL-6, 21-28 kD ağırlığında tek bir protein zincirinden oluşan, 212 aminoasit içeren O- ve N- glikolizasyon ve fosforilasyon bölgeleri içeren bir polipeptiddir. Çok yönlü işleve sahip bir sitokin olarak hematopoezi, akut faz reaktanlarını, immun yanıtı düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. İnsan IL-6 geni 7.p21 kromozomunda bulunur. IL-6; T ve B lenfositleri, monosit, fibroblast, keratinosit, endotelial, mezengial, kemik iliği stroma hücreleri, astrositler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından üretilir. Normal koşullar altında hücrelerden salgılanmaz. Viral enfeksiyonlar, lipopolisakkaritler ve çeşitli sitokinlerin uyarısı ile salgılanır.

Travma, enflamasyon, otoimmün hastalıklar ve çeşitli malignitelerde serum düzeyleri artar (11,12,13,14). IL-6, B hücrelerinin büyüme faktörü veya hibridoma faktörü olarak da bilinir ve multiple myelomda en önemli büyüme, çoğalma ve plazma hücre apoptozunu önleyen faktördür (13). Multiple myelomda büyük miktarda kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir.

IL-6 hedef hücre yüzeyindeki özgül reseptörüne (IL-6R) bağlanır. IL-6 protein ailesinden IL-11, LIF (Leukemia inhibitory factor), oncostatin M, Cardiotrophin-1 ve Ciliary neurotrophic factor sinyal taşıyıcı molekül olarak gp130 'a bağlanırlar (13,14). Gp130' u sinyal taşıyıcı olarak kullanan bu sitokinler plazma hücrelerinin büyümesinde anahtar rol oynarlar. IL-6, IL-6R bağlanarak hücre içine sinyal taşıyıcı protein gp130 ile mesajları iletir, bunun sonucunda ras/MAP kinase ve JAK/STAT sinyal yollarını uyarır, aktive STAT ve ras-MAPK yolları plazma hücre proliferasyonu için gereklidir (5,13). JAK/STAT sinyal yollarından aktive olan Jak2 ve STAT3 ise Mcl-1, Bcl-xl, cMyc, siklinD1 gibi anti-apoptotik proteinlerin yapımını düzenler (5). IL-6, Ras-NF-kB ile birlikte anti-apoptotik proteinlerden Bcl-2, Bcl-xl yapımını düzenler. IL-6, PI3k/AKT sinyal yolu ile plazma hücrelerini deksametazona karşı korur (5).

IL-6 plazma hücrelerinden VEGF, IL-1 β , MIP1 α üretimini düzenler. Dendritik hücrelerin antijen sunumunu önler ve immün yetmezliğe yol açar (4). Multiple myelomda serum IL-6 yüksekliği ile tümör yükü, kemik lezyonları ve myelom böbreğinin gelişimi arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir (23). IL-6 yoluyla aktive olan STAT3 serum CRP seviyelerinin artmasından sorumludur.

b) İnterlökin 1- β (IL-1beta): Multiple myelom hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiştir. Multiple myelomda ve MGUS' ta %25 olguda anormal olarak eksprese edildiği bildirilmiştir. Başlıca kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. IL-1 β ; ICAM-1, VCAM-1 gibi çeşitli adezyon moleküllerinin sellüler sistemde ekspresyonunu artırır. Multiple myelom hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesini (homing) yönlendirir, multiple myelom hücrelerinde IL-6 salınımını uyarır, hücre büyümesini, osteoklastları ve kemik yıkımını aktive eder. IL-1 β ' nın upregülasyonu hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (24,25,26).

c) Tümör nekroz faktörü- α (TNF α): Multiple myelomda TNF α malign plazma hücreleri ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından üretilir. TNF α NF-kB aktivasyonunu sağlar. NF-kB, multiple myelom hücreleri ve kemik iliği stroma

hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve sitokin salınımını düzenler. NF-kB aktivitesi artışı multiple myelom hücrelerinin sağkalım artışı ile ilişkilidir (4). Böylelikle TNF α aracılığı ile multiple myelom hücreleri üzerindeki CD49d (VLA-4), CD11a (LFA-1) gibi adezyon molekülleri ekspresyonu düzenlenir. Multiple myelom hücrelerinin kemik iliği stroma hücrelerine bağlanmasını sağlayan CD106 (VCAM-1) ve CD54 (ICAM-1) salınımı düzenlenir (18,19). TNF α , IL-6 salınımını artırır, multiple myelom hücrelerinin sağ kalımını artırır, hücreleri apoptotik uyarılara karşı korur. TNF α ile OAF salınımı artar, ağrılı litik kemik lezyonları, osteoporoz ve hiperkalsemi gelişir. Kemik lezyonları olan hastalarda kemik lezyonu olmayan hastalara nazaran serum TNF α düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,19).

d) Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF): Solid tümörler ve hematolojik malignitelerde; tümör hücrelerinin büyümesi ve yayılması ile neovaskülarizasyon ilişkili bulunmuştur. VEGF; multiple myelomdaki neovaskülarizasyonda önemli rol oynamakla birlikte; plazma hücrelerinin büyümesinde, yaşamasında, migrasyonunda da düzenleyici bir rol oynamaktadır (1,11).

e) Hepatosit büyüme faktörü (HGF): HGF ve reseptörü, multiple myelom hücreleri tarafından eş zamanlı eksprese edilirler. Kemik iliği angiogenezinde artış malign plazma hücrelerinin çoğalmasına, invazyonuna, tümör yükünün artmasına neden olur. Bu durum hastalık progresyonu ve prognozla ilişkilidir (1,11).

f) İnterlökin 10 (IL10): IL-10 plazma hücre farklılaşması ve immunglobulin üretiminde önemli bir sitokindir. Monosit ve T hücre aktivasyonunun göreceli olarak geç aşamasında üretilir. Fitohemaglutinin ya da anti-CD3 antikorları ile IFN-gama, TNF-alfa, GM-CSF ve lenfotoksin üretimini yanı sıra monosit/makrofaja bağlı T hücre çoğalması ve sitokin üretimini önler (17,18).

g) İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs): IGFs bir çok hücre yanıtında rol almasının yanında hücre büyüme ve çoğalmasında etkili bir peptiddir (22). Malign hücrelerden IGF1 ve IGF2 olarak salınır. IGF1 myelom hücreleri için bir büyüme ve çoğalma faktörü olduğu gösterilmiştir. IGF-1 reseptörünün aktivasyonu Akt yolu ile PI3K aktivasyonuna yol açar ve apoptozu inhibe eder. Aynı zamanda MAPK yolunu aktive ederek myelom hücrelerinin

çoğalmasına neden olur (30,31). IGF1 aynı zamanda myelom hücreleri için kemoatraktan olduğu gösterilmiştir (32).

h) Dönüştürücü tip büyüme faktör β (TGF- β): TGF- β immün sistemi ve yara iyileşmesini baskılaması yanında stem cell faktörü inhibe ederek hematopoezi baskılar. Bu B hücre çoğalmasını ve Ig üretimini baskılar. TGF- β kemik iliği stroma hücrelerinden ve myelom hücrelerinden salgılanır. Bu iki hücrenin IL6 salgılanmasını sağlayarak indirekt bir etki gösterir. Aynı zamanda normal plazma hücrelerinin baskılanmasına neden olur (33).

l) İnterlökin 15 (IL15): IL15 T, B, NK hücreleri ve nötrofillerin proliferasyonunu ve canlılığını devam ettirmelerini sağlar. IL15 Fas ile indüklenen apoptozisi inhibe eder. Ayrıca sitotoksik tedaviye direnç ile ilişkilidir (18).

2.4.5. Tümör baskılayan ve uyaran genlerin Rolü

a) RB proteini: Myeloma hücrelerinde IL-6 retinoblastoma (pRB) defosforile formundan (aktif), fosforile formuna (inaktif) çevirir (26). G1 fazından S fazına geçişi defosforile formunda iken önleyen pRB fosforile olunca inaktif halde kalır, G1 fazından S fazına geçişi önleyemez. Bu geçiş sikline bağlı kinazların (CDK) katalitik aktivitesince ayarlanır. Büyüme faktörü gibi büyüme uyarıcı sinyaller de siklinlerin çoğalmasını uyarır. CDK' ları iki tip önleyici gen ürünü bulunmaktadır; Inks (p15, p16) ve cips/kips (p21, p27, p57). P15 ve p16 genleri 9.kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Lenfoid tümörler özellikle de B hücre lenfoid tümörlerde p15 ve p16 delesyonu görülmektedir. Multiple myelomda ise p16 %75, p15 anormalliği %67' nde genlerin hipermetilasyonla inaktivasyonu gözlemlenir. Bu yüksek sıklık multiple myelomda en yaygın genetik anormalliktir. Her iki genin de etkilendiği hastaların 2/3' de plazma hücreli lösemi ve ekstramedüller plazmasitoma ile seyir görülmektedir (24).

b) P53: P53 tümör baskılayıcı geni insanlarda görülen habis hastalıklarda en yaygın görülen mutasyon olmasına rağmen, multiple myelomda daha nadir (%10) rastlanmaktadır. Terminal dönemde ise bu rakam artmaktadır (25).

c) P21/Ras: P21/Ras hücre çoğalma ve farklılaşmasında kritik bir rol oynar. Bu GTP taşıyan protein GTP bağlı iken aktif, GDP halinde iken inaktiftir. Kodon 12, 13 ve 61 'deki nokta mutasyonları çok yaygındır (26).

d) bcl-2 ailesi: Protoonkogen olarak bcl-2 birtakım uyarılarla ortaya çıkan apoptozisi önlemektedir. Antiapoptoik üyelerden bcl-2 ve BCL-XL ile proapoptoik genlerden BAD, BCL-XS ve bax oranı önemlidir. Multiple myelomda bcl-2 gen mutasyonuna % 2 gibi düşük sıklıkta rastlanmaktadır. Ancak hastalığın erken dönemde olası yüksek miktarda olması söz konusudur. Taze myeloma hücrelerinde daha yüksek sıklıkta bulunması bu genin düşük hipometilasyonu ile ilgili olabilir. Bcl-2 düzeyi ile IFN- α 'ya yanıt arasında ilişki varken kemoterapiye yanıt veya sağkalım ile bcl düzeyi arasında ilişki yoktur (27).

c-myc: c-myc çoğalan hücrelerde eksprese edilir. Hücre siklusu ilerlemesi ile ilişkilidir. Ancak büyüme uyarısı olmaması durumunda c-myc hücre ölümüne yol açmaktadır. Myeloma hastalarında nadiren c-myc düzensizliğine rastlanmaktadır. Transkripsiyonel ve translasyonel ayarlayıcı mekanizmaların her ikisi de myelomada bu bozuk c-myc artışı için neden oluşturabilmektedir (28).

2.5. Klinik Bulgular:

MM hastalarının %15-20'si hastalık belirtisi olmadan rutin kontrolde bulunabilir, süresi değişken olan bu dönem asemptomatik myeloma olarak adlandırılır (35). Başlangıçta asemptomatik olan myeloma hastalığı zamanla semptomatik agresif yapıya dönüşebilir (36). Hastalığın belirtileri etkilenen bölgeye ve hastalığın boyutuna göre değişir (35,36). Multiple myelomda plazma hücrelerinin kemik iliği ve organ infiltrasyonu, kan veya idrarda monoklonal protein üretimi, malign plazma hücrelerinin salgıladığı paraproteinlerin fonksiyon bozukluğunun neden olduğu immun yetmezliğe bağlı semptomlar görülür.

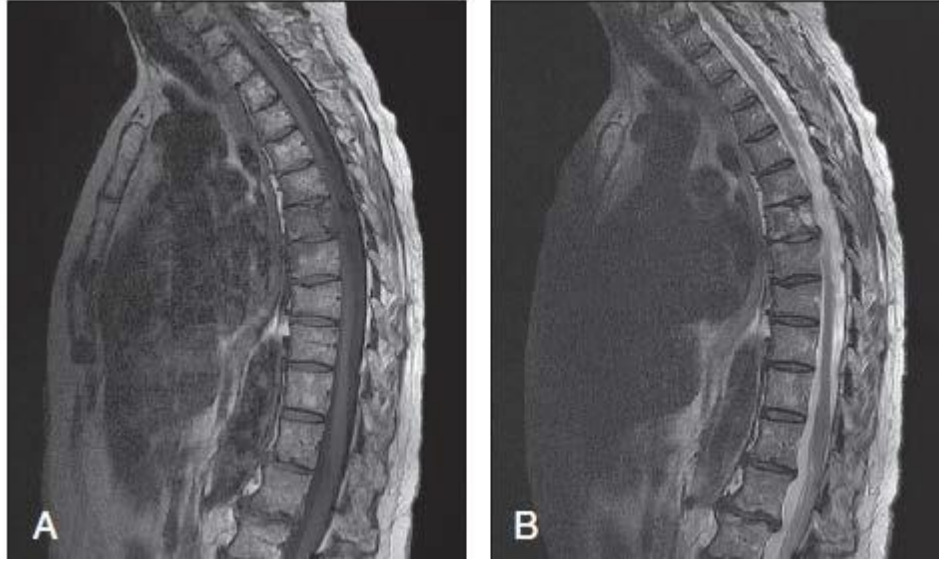
2.5.1. Kemik Tutulum

Multiple myelomun en sık belirtisi osteolizise bağlı kemik kaybı ile ilişkilidir. Tanı anında hastaların yaklaşık %75' inde yaygın osteoporoz veya tümöral tutulum nedeni ile patolojik durumlar görülür (35). Kemik ağrıları en sık bulunan semptomdur ve olguların yaklaşık % 75' inde görülür. Ağrı daha sık olarak sırt, bel ve göğüs bölgelerinde olup hareketle şiddeti artar. Ani başlayan bel ağrısı, parestezi ve parapleji bir vertebral çökme kırığı belirtisi olabilir. Osteoklastik aktivite artışı lokal osteolitik alanlar oluşturur. Bu osteolitik lezyonlar daha sık olarak kafa, pelvis, kostalar ve vertebralar gibi yassı

kemiklerde görülür (35). Bu lezyonlar radyolojik olarak kemik lezyonları çok tipik olarak; kenarları düzgün, yuvarlak zımba ile delinmiş gibi (punched-out) litik lezyonlar olabileceği gibi, diffüz osteoporoz, osteopeni veya fraktür şeklinde görülebilir (40). Multiple myelomda osteoklastik aktivite artışı plazma hücreleri ve stromal hücrelerden açığa çıkan birçok sitokin neticesinde meydana gelmektedir. Bu sitokinlerden özellikle NF- κ B preosteoklastların farklılaşmasına, oluşmasına ve yaşam sürelerinin uzamasına neden olarak kemik yıkımını arttırmaktadırlar (3,6). Kemik lezyonlarını göstermede direkt grafiler, kemik sintigrafisi, MR, BT ve PET-CT kullanılır. Yeni oluşan litik lezyonları göstermede PET-CT, MR ve BT direkt grafilerden daha üstündür (35).



Şekil 1: Multiple myelom hastasına ait kafatasında litik lezyon görüntüsü (12).



Şekil 2: Multiple myelom tanısı olan bir hastada T11 ve L1-L3 vertebra kemik iliği ödemi gösteren MR görüntüleri (kemik iliği sinyal yoğunluğu diffüz, heterojen) (12).

2.5.2. Hiperkalsemi

Myelom hastalarında hiperkalsemi genel olarak tümörün indüklediği kemik destrüksiyonudur. Bu primer olarak malign plazma hücreleri ve stromal hücrelerce salgılanan potent sitokinlere bağlı oluşan osteoklastik kemik rezorbsiyonu sonucu oluşur ve bu sitokinlerden en önemlileri RANKL, makrofaj inflamatuvar protein -1 α ve tümör nekrozis faktör (TNF) 'dür (3,7). Hiperkalsemi %18-30 oranında gözlenmektedir. Hiperkalsemik hastalarda yorgunluk, konstipasyon, letarji, poliüri, polidipsi, bulantı ve konfüzyon yakınmaları gelişebilmektedir (7).

2.5.3. Renal Hastalık

Multiple myelom hastalarının % 22-43'ünde böbrek hastalığı izlenir ve prognostik açıdan önemli bir komplikasyondur (41,42). Multiple myelomda böbrek tutulumu, hafif derecede fonksiyon bozukluğundan, akut böbrek yetmezliğine kadar değişkendir (42). Tanı esnasında hastaların hastaların hemen hemen yarısında serum kreatinini seviyesi yüksektir, yaklaşık %20' sinde 2 mg/dl' nin üstündedir. Böbrek yetmezliğinin iki büyük nedeni; myeloma böbreği (cast nefropatisi) ve hiperkalsemidir. Myeloma böbreği asıl distal ve toplayıcı tübüllerde monoklonal hafif zincirlerden meydana gelen genis, mumsu, katmanlı cast' lerin bulunması şeklindedir (42). Lambda hafif zincir myelomu ile

ilişkili renal hasar daha sık görülür. Multiple myeloma özgü olmayan kontrast madde kullanımı, sıvı eksikliği, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaçlara bağlı da böbrek hasarı oluşabilir. Böbrek fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlara bağlı ölümlerden sonraki en önemli ölüm nedenidir (41,42).

2.5.4. Enfeksiyon

Multiple Myeloma olgularında mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır (45). Multiple myelomda hücrel ve humoral yanıt bozulmuştur. Enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler; normal immünglobulin düzeylerinde ve fonksiyonlarında azalma, nötrofillerin opsonizasyon ve fagositoz bozukluğu, hastalık ve kemoterapiler nedeniyle gelişen kemik iliği rezervinde kayıplar ve de ağrı ve hastalık nedeniyle immobilizasyon olarak gösterilebilir. Streptokok pnömoni ve Haemophilus influenza önemli etkenleridir. Enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu dönem tedavinin ilk 2 ayıdır. İlerleyici hastalıkta yada kemoterapi alan hastalarda, meydana gelen septik atakların %80' ininde neden Staphylococcus aureus' lardır. Gram negatif enfeksiyonlar sıklıkla üriner sistem kaynaklıdır ve mortaliteleri kısmen daha azdır (45).

2.5.5. Nörolojik Semptomlar

Nörolojik semptomlar genel olarak, metabolik nedenler, sinir basısına bağlı sorunlar, tedavide kullanılan ilaçlara ve hastalığa bağlı periferik nöropatiye bağlı oluşurlar. Nörolojik bulgular içerisinde en sık plazmositom dokusunun ya da kemik kırıklarının omurilik basısı ile ilişkili güç kaybına rastlanır. Tanı MR veya BT ile konulur. Tedavide bası bulgularının şiddetine göre cerrahi dekompresyon ve/veya steroid ile beraber basının bulunduğu bölgeye radyoterapi kullanılır (3,46). Myeloma bağlı hiperviskosite durumlarında vertigo, işitme kaybı, ataksi, parestezi, konfüzyon gibi semptomlar görülebilir. Vertebral plazmositomun direkt yayılımı ile, osteoporoz veya litik lezyonlara bağlı spinal kord basısına bağlı olarak gelişen sırt ağrısı genel olarak ilk semptom olup hastalığın ilerlemesi ile nörolojik defisitler oluşabilir (22). Multiple myelomda periferik nöropati patogenezi net olmamakla beraber neden olarak, tümöre bağlı hümmoral nedenler, hafif zincire bağlı etkiler, plazma hücre ve amiloid infiltrasyonu sonucu olabilir. Hastalarda daha çok progresif, simetrik, sensorimotor distal tipte nöropati görülür. Myelom tedavisinde kullanılan birçok

ilaç nöropatiye yol açar. Vinka alkaloidleri sinirlerde mikrotübüllerde kırılmalara neden olarak polinöropatiye sebep olur (45). Talidomid'in nöropati yapma mekanizması net olarak belli olmamakla beraber doz ilişkisi tartışmalıdır (47). Bortezomib tedavisinde doza bağlı olarak %35 oranlarında polinöropati görülmektedir (48).

2.5.6. Hiperviskozite

%2-6 oranında myeloma hastalarında semptomatik hiperviskozite sendromu görülür (49). Monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını engellemesi ile gelişen iskemi ve organ işlev kusurudur. Paraprotein düzeyleri ile kan viskozitesi ve vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon her zaman bulunmayabilir ama çoğunlukla IgG ve IgA seviyelerinin 5g/dl'nin üzerine yükselmesiyle meydana gelir. Serum viskozitesi normalde 1,5-1,8 Ostwald Ünitesidir, hiperviskozite semptomları olan hastalarda ise 6'nın üzerindedir (50). Hiperviskozite baş ağrısı, mental işlevlerde yavaşlık, ataksi, vertigo ve komaya neden olabilir. Artan plazma miktarı kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Hiperviskozite sendromunun tedavisi plazmaferezdir (49,50).

2.5.7. Amiloidoz

Multiple myelomda amiloidoz hastaların yaklaşık %20' sinde bulunur (AL-amyloid light chain tipi amiloidoz) (49,51). Tanı esnasında hastalarının yaklaşık %3' ünde belirgin amiloidoz bulunurken, asemptomatik hastalarda rektal, cilt altı yağ, kemik iliği biyopsisi ile bu oran %35' e çıkabilir. En sık karpal tünel sendromu veya nefrotik sendroma sekonder yaygın ödem şeklindedir, daha az sıklıkla kardiyomyopati ve makroglossi de görülebilir. Multiple myelomda amiloidoz gelişmesi durumunda ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 12 aydır (51).

2.5.8. Ekstramedüller Hastalık

Ekstramedüller plazmositomlar lenf nodu, deri, karaciğer ve dalakta bazen de testis, meme, böbrek ve meninkslerde görülür. Ekstramedüller tutulum yüksek LDH seviyesi ve plazmoblastik morfoloji ile ilişkilidir. Daha agresif tedavi yaklaşımlarıyla bile bu hastalarda kötü sonuçlar alınır (51).

2.5.9. Kanama ve Anemi

Kanama IgG myelomda %15 ve IgA myelomda %30 görülmesine rağmen ciddi kanama bulguları, myelomlu hastalarda nadirdir. Ancak, terminal dönem hastalarda artmış kemik iliği plazma hücre infiltrasyonuna bağlı olarak ağır trombositopeni ve aşırı yüksek M proteinine bağlı hiperviskosite sonucu mukozal kanamalar gelişebilmektedir. Amiloidozla seyreden myelomlu hastalarda, vasküler hasara bağlı olarak kanamalar ortaya çıkabilmektedir. Kanama platelet disfonksiyonu veya kazanılmış koagülopatiye bağlı olarakta görülebilir. Trombositopeni, hastalığın erken döneminde kemik iliğinin şiddetli tutulumunda bile nadirdir.

Anemi genellikle normokrom normositik olup bazen mikrositik anemi de görülür. Anemi; hematopoez azalması, kemik iliğinin plazma hücreleri ile infiltrasyonu, kemik iliği mikroçevre stroma hücreleri ve plazma hücrelerinden salınan sitokinlerin eritropoezi baskılaması veya eritroid apoptoza bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca multiple myelom ile ilişkili gelişen böbrek yetersizliği nedeniyle anemi, paraprotein artışı ile ilişkili plazma hacmi artışına bağlı dilüsyonel anemi, paraprotein olumsuz etkileri ile trombosit işlev kusuru ya da pıhtılaşma faktör inhibisyonu nedeniyle gelişen kanamaya eğilim yoluyla kan kaybı anemisi de multiple myelomdaki anemiye katkıda bulunur (3,5,6).

2.5.10. Venöz tromboemboli

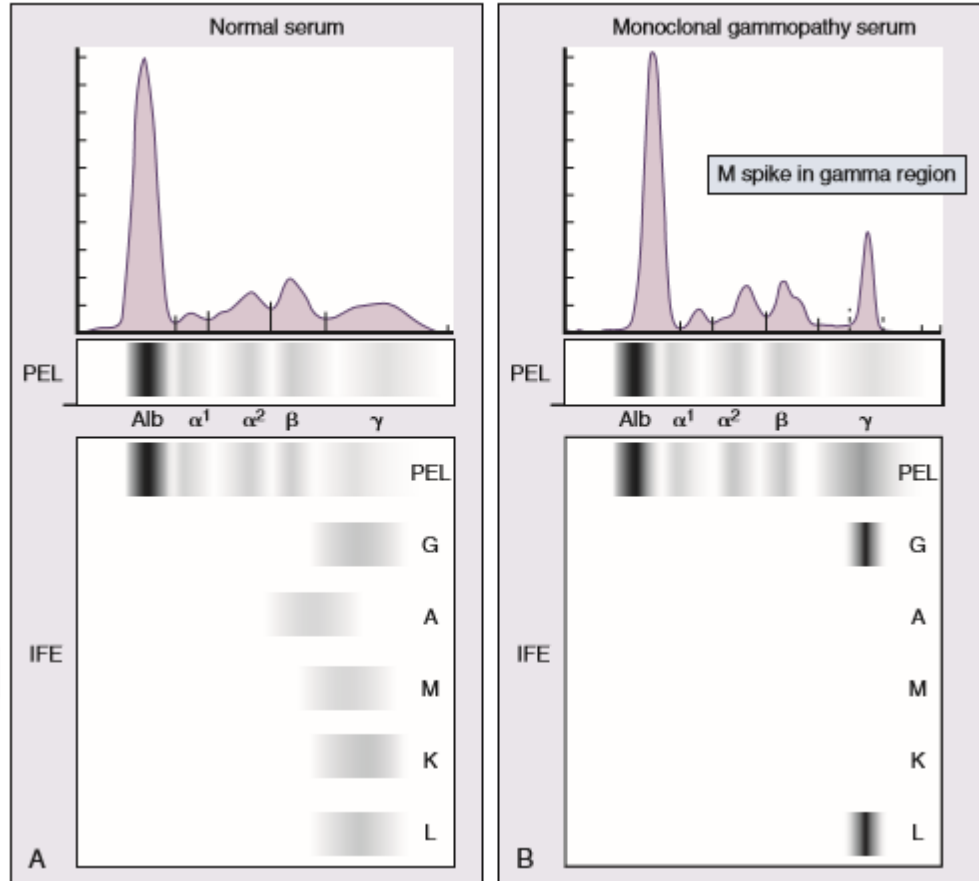
Multiple myelomda venöz tromboembolizm (VTE)' e belirgin bir yatkınlık bulunmaktadır. Bu yatkınlığın nedenleri yüksek immünglobulin düzeyleri fibrinojen yapısında değişikliklere neden olur ve fibrinolizi azaltabilir. Multiple myelomda gerek immünglobulinlerin kendisinin gerekse hafif zincirlerin lupus antikoagülan etki gösterdikleri bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda koagülasyon sisteminde oluşan defektlerde multiple myelomda VTE riskini arttırdığı belirtilmektedir. Multiple myelomda tedaviye bağlı VTE' de görülebilir, talidomid gibi immünmodülatör ilaçların tek başına kullanımına nazaran kombine kemoterapilerde VTE riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (22).

2.6. Labaratuvar Bulguları

Tanı esnasında hastalarda %78 oranında görülen normokrom normositer bir anemi (Hb<12gr/dl), hastalık süresince herhangi bir dönemde %97 oranında görülür. Hastalarda lökopeni (wbc<4000/mm³) %29, trombositopeni (trombosit sayısı <100 000) %5 oranında görülür (7).

Büyük bölümü globulinden oluşmak üzere total protein seviyesi artmıştır ve protein elektroforezinde M bandı izlenir. Paraprotein tipi Ig' lerin kantitatif ölçümü, elektroforez ile veya en sensitif test olan immunfiksasyonla gösterilebilir. Şekil 3' de elektroforez ve immunfiksasyon örneği verilmiştir (7). M proteinin serum ve idrarda tayini multiple myelomda en önemli tanısal bulgudur (%97 hastada). Bir çalışmada serum protein elektroforezi ile lokalize band veya pik %82 olguda, idrar immünfiksasyon ile M proteini yaklaşık %75 olguda görülmüştür (7).

M proteini; % 50' nin üzerinde Ig G, % 20 Ig A, %18-20 hafif zincir tipi, % 1-2 Ig D ve < %1 Ig M ya da Ig E, % 2 non-sekretuar tipten oluşur. Hafif zincirler molekül ağırlıkları küçük olması nedeniyle idrarla süzülürler ve serumda tayinleri güçtür (12). Multiple myelomda Kappa hafif zincir, lambda'ya göre 2 kat daha fazladır. Hastaların %9' inde ilişkisiz immunglobulin seviyelerinde (örneğin IgG tip multiple myelom için IgA ve IgM de azalma) azalma bulunur (7).



A.Normal insanda serum protein elektroforezi ve immun fiksasyon, M protein bulunmuyor
B.serum protein elektroforezi: gama (γ) bölgesinde M protein, immunfiksasyonda IgG λ artışı

Şekil 3: Protein elektroforezi ve immunfiksasyon görüntüleri (11).

Multiple myelom hastalarında, gamaglobulin yüksekliği, albümin düşüklüğü ve karaciğerde akut faz reaktanlarının (özellikle CRP) artmış üretimi nedeniyle sedimentasyon değerlerinde belirgin yükseklik görülür (95). Eritrosit sedimentasyon hızı hastaların %84' ünde >20 mm/saat, üçte birinde ise >100 mm/saat'tir (7). Eritrosit yüzeylerini M proteinlerinin kaplaması nedeniyle eritrositlerin üst üste yığılması ile oluşturdukları "rulo formasyonu" myeloma da tipik periferik yayma bulgusudur (37).

Myelomalı olgularda fazla olan hücre yapım ve yıkımı nedeniyle hiperürisemi görülebilir. Serum LDH seviyesinde yükseklik görülebilir. LDH' daki bu yükseklik sıklıkla yüksek $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleriyle paralellik gösterir. Serum LDH ve $\beta 2$ mikroglobulin artışı, kemik dışı lezyon sayısı, kalsiyum yüksekliği, kısa sağkalım ile ilişkilidir (53).

$\beta 2$ mikroglobulin; çekirdekli tüm hücrelerin yüzeyinde yer alan HLA Class antijenlerindeki hafif zincir bölümünün ismidir. $\beta 2$ mikroglobulin plazma hücre

membranlarından dolaşıma geçer ve böbrek tübüllerinde yıkılır (37). $\beta 2$ mikroglobulinin tanı için önemi yoktur ancak seviyesi hastalığın prognozu, tedavi yanıtının takibi için önemli bir parametredir. Plato döneminde seviyesi en düşüktür ($<2\text{mg/l}$). Düşük olması iyi prognozla, $>6\text{ mg/l}$ olması kötü prognozla ve beklenen sağkalım süresinde kısalma ile ilişkilidir (53,54). Hastalarda kalsiyum yüksekliği, böbrek yetmezliği olması durumunda üre, kreatinin seviyelerinde yükseklik olabilir. Alkalen fosfataz düzeylerinin kemik lezyonlarına rağmen normal olması metastatik tümörlerden ayırimda yararlıdır.

Kemik iliği incelemesi:

Multiple myelomda tanı kemik iliği incelemesiyle desteklenir. Kemik iliğinin myeloma ile infiltrasyonu diffüz veya fokal olabilir, bazı hastalarda tekrar veya çoklu alanlardan kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi gerekli olabilir. İmmünperoksidaz boyama yardımı ile plazma hücrelerindeki artmış monoklonal immünglobulinin tanımlanması; karaciger hastalığı, otoimmün hastalıklar, AIDS, metastatik kanserler ya da enfeksiyonlara sekonder reaktif plazmositozdan ayırimda faydalıdır (7,10).

2.7. Tanı

Hemen hastaların tamamında, multiple myelom tanısı konulmasından önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati [monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)] olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan multiple myelom, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom [smoldering multiple myeloma (SMM)] ve tedavi gerektiren MM (aktif) olmak üzere sınıflandırılabilir. MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir (Tablo 1). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde kabaca %80'inin tedavi gerektiren myeloma dönmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) [calcium, renal, anemia, bone (CRAB)] bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM - kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonansda (MR) birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu

tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar [Myeloma Defining Events (MDE)] adı verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Myelom ilişkili ve myelom öncülü durumların tanı kriterleri

<p>MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gamopati)</p> <ul style="list-style-type: none">• IgM dışı MGUS (IgG&IgA) (Bütün kriterler karşılanmalı)• Serum M (monoklonal) proteini• <3 g/dL• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <%10• IgM MGUS (Bütün kriterler karşılanmalı)• Serum M proteini• IgM <3 g/dL• Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu <%10• 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)• İmmündefiksasyonda 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	<p>SMM (Smoldering Multipl Myelom)</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum M proteini ≥3 g/dL veya• İdrar 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	<p>Multipl myelom</p> <ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥%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 (Tablo 2) veya En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması
--	--	--

Tablo 2: Myelom Tanımlayıcı Olaylar

SLİM KRİTERLERİ	CRAB BELİRTİ VE BULGULARI
* (S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı>%60	* (C) Artmış serum kalsiyum düzeyi;Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dl üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl'nin üzerinde olması
* (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100	* (R) Böbrek yetmezliği;Kreatin klirensinin 40 ml/dk'nın altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dl'nin üzerinde olması
* (M) Tüm vücut MR' de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	* (A) Anemi;Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin 2g/dl altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dl'nin altında olması * (B) Kemik lezyonları;Direk grafide ,MR,tüm vücut BT veya PET-BT de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması

2.8. Evreleme

Multiple myelomda tümör yükünü belirlenebilmesi açısından Durie-Salmon evreleme sistemi pratik bir yöntemdir ve 1975 yılından beri standart bir evreleme sistemi olarak kullanılmaktadır (22,41) (Tablo 3). Durie-Salmon evreleme sistemi tümör yükünü göstermede iyidir ancak kemik lezyonlarının kategorilendirilmesi gibi bazı sınırlamaları vardır. DSS' deki kısıtlamalar nedeniyle Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group/IMWG) tarafından β 2 mikroglobulin ve albüminin kullanıldığı, Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir (22) (Tablo 4).

ISS tümör yükünün gösterilmesinde Durie-Salmon evrelemesinin tersine güvenilir bir gösterge değildir (30). Ayrıca ISS genel sağlık durumunu, komorbid durumları, renal fonksiyonlar konusunda bilgi vermez. Çünkü risk grupları heterojendir, örneğin evre 3 ISS hastalarının bazılarında böbrek yetmezliği bazılarında yüksek tümör yükü bazılarında da her ikisi bulunabilir (22).

Tablo 3: Durie-Salmon evreleme sistemi (41).

EVRE	KRİTERLER
I	AŞAĞIDAKİLERDEN HEPSİ
	*hb>10 *normal kemik tarama(osteoporoz da yok) *m komponent düzeyi düşük lg G <5 g/dl lg A <3 g/dl İdrarda hafif zincir <4 g/24 saat
II	I ve III 'e uymayanlar
III	AŞAĞIDAKİLERDEN BİR VEYA FAZLASI
	*hb<8.5 *serum kalsiyum artmış *yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar *m komponent düzeyi yüksek lg G >7 g/dl lg A > 5 g/dl İdrarda hafif zincir >12/24 saat
A:serum kreatin <2 mg/dl B:serum kreatin ≥2 mg/dl	

Tablo 4: Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System-ISS (41).

EVRE	β2mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/dl)	Sağkalım(ay)
I	<3.5	>3.5	62
II	3.5-5.5	<3.5	44
III	>5.5		29

Durie-Salmon ve ISS sistemleri prognostik açısından bilgi sunmaktadırlar, terapötik risk göstergeleri olarak yeterli değildir (22). Bu nedenle yeni tanı multiple myelom hastalarında tedavi kararında yönlendirici Mayo klinik risk sınıflandırması kullanılabilir, aynı zamanda prognoz hakkında da bilgi verir (Tablo 5).

Mayo klinik risk sınıflamasına göre yüksek riskli grupta OKHT (otolog kök hücre transplantasyonu) 'e rağmen genel sağkalım 2-3 yıldan azdır, standart riskli grupta bu süre 6-7 yıldır. Orta risk grubundaki hastalarda bortezomib tedavisi+ OKHT ile standart riskli gruba yakın sonuçlar elde edilebilir. Tedavi yönetimi risk gruplarına göre yapılmalıdır (40).

Tablo 5: Multiple myelomda yüksek riski belirleyen faktörler

<p>Hastaya özgül faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> *Yaş *Kororbid hastalıklar *Düşük performans durumu *Renal hastalık *ISS evresi *Kötü prognostik etkisi bilinen sitogenetik anomaliler *Yüksek LDH plazmoblastik hücre morfolojisi *Artmış plazma hücre proliferasyon hızı *Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu *Yüksek sayıda dolaşan(>400 hücre/mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı *İlik dışı hastalık(ekstramedüller pazmositom/plazma hücreli lösemi) *Tedaviye yanıtızlık durumu 	<p>Kötü prognostik sitogenetik anomaliler</p> <ul style="list-style-type: none"> *Kompleks karyotipik anomali *t(4;14),t(14;16),t(14;20) *Metafaz del 13 *del 17p *1q amplifikasyonu *1p delesyonları *Hipodiploidi <p>Kötü prognostik etkisi olmayan sitogenetik anomaliler (standart risk veya nötral etki)</p> <ul style="list-style-type: none"> * t(6;14) * t(11;14) * 5q amplifikasyonu * Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)
--	---

2.9. Prognoz

Multiple myelom hastalarında ortalama sağkalım süresi 5-7 yıl arasında olmasına rağmen sağkalım süresi kişisel faktörlere, tümör yüküne, sitogenetik anormalliklere, tedaviye yanıtı göre farklılık gösterir. Multiple myelomda tümör yükü Durie-Salmon evreleme sistemi ve International Staging System (ISS) ' e göre değerlendirilir. Uzun yıllar evreleme için Durie-Salmon evreleme sistemi kullanılmıştır. Tümör yükünün gösterilmesi bakımından avantajlıdır fakat kemik lezyonlarının sınıflandırılması gibi bazı konularda yetersiz kalmıştır. Daha sonra

geliştirilmiş olan ISS evreleme sistemi β 2 mikroglobulin ve albumin düzeyine göre hastaları 3 evreye ayırmıştır. Genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıklar, tümör yükü ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından ISS evrelemesi yetersiz kalmaktadır (22).

Serum LDH düzeylerinin yüksekliği ve ekstraosseöz lezyonlar, tümör yükü fazlalığının ve zayıf kemoterapi yanıtının göstergesidir (41). Serum albumin seviyesinin düşüklüğü kötü prognostiktir (53).

Prognozu etkileyen faktörlerden bir diğeri ise tedavi seçimidir. Hastanın yaşı, performans durumu ve eşlik eden komorbid durumlar göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılmaktadır.

Çoğu ülkede OKHT için 65 yaşından genç hastalar seçilir. Performans durumu hastaların prognozunda kritik öneme sahiptir, ayrıca böbrek yetmezliğinin olup olmaması da tedavi seçiminde önemlidir (22).

Multiple myelomda sitogenetik anormallikler heterojendir. Sitogenetik anormallikler de prognozda önemli rol oynayan faktörlerdendir. Multiple myelomda kullanılan prognostik faktörler önem derecelerine göre gruplandırması tablo 6`da verilmiştir (22).

Tablo 6: Multiple Myelomda kullanılan prognostik faktörler

Multiple myelomada prognostik faktörler
Majör Faktörler
*Hastanın performans durumu
*ISS evreleme sistemine göre hastalığın evresi
-Evre I (ortalama yaşam süresi:62 ay)
-Evre II (ortalama yaşam süresi:44 ay)
-Evre III (ortalama yaşam süresi:29 ay)
*Sitogenetik
-anormal sitogenetik karyotip (özellikle del 13,hipodiploidi)
-translokasyonlar (t(4;14),t(14;16),t(14;20))
-17p delesyonu
*Serum LDH düzeyi
*Artmış plazma hücre proliferasyon oranı
*Plazma hücreli lösemi
Diğer prognostik faktörler
*İleri yaş
*Durie-Salmon evreleme sistemi
*C-reaktif protein düzeyi
*Serum kreatinin seviyesi
*Trombosit sayısı
*Flow sitometride artmış dolaşan plazma hücreleri

2.10. Ayırıcı Tanı

Multiple myelom ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken önemli durumlar MGUS, SMM, primer amiloidoz, soliter plazmositom, metastatik karsinom, B hücreli non-hodgkin lenfoma, waldenstrom makroglobulinemisi ve kronik lenfositik lösemi' dir. Otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, kronik karaciğer hastalığı, immün yetmezlik sendromu, kronik enfeksiyon gibi kemik iliği plazmositozisi olan hastaların plazma hücre hastalıklarından κ / λ oranı veya akım sitometri ile ayırıcı tanıları yapılır (12).

Multiple Myelom ve diğer plazma hücreli hastalıkların ayırıcı tanılarının yapılabilmesi için aşağıda tanı kriterlerinin olduğu tablo 7`de verilmiştir.

Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri (22)

PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI ve TANI KRİTERLERİ	
ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ	Üç kriter de olmalı -Serum M proteini <3gr/dl -Kemik iliği klonal plazma hücresi <%10 -Plazma hücre proliferatif hastalığına ait hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonu (CRAB) gibi end organ hasarı bulgusu olmaması; veya ımmunglobulin M (IgM) MGUS durumunda altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlanabilecek anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması
SMOLDERİNG MULTİPLE MYELOM	İki kriter de olmalı -Serum M protein (IgG veya I gA) ≥ 3 g r/dl ve/veya kemik iliği klonal plazma hücresi \geq %10 olması -Plazma hücre proliferasyon bozukluğuna bağlı litik kemik lezyonu,anemi, hiperkalsemi veya böbrek yetmezliği olmaması
IgM ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ (IgM MGUS)	Üç kriter de olmalı - Serum IgM M proteini <3 g / dL - Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyonu <% 10 olması - Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması
SMOLDERİNG WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ (Sessiz veya asemptomatik waldenström makroglobulinemisi)	İki kriter de olmalı - Serum IgM M p roteini ≥ 3 g r / d L ve / veya kemik iliği lenfoplazmositik infiltrasyonu \geq % 10 olması - Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması

Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri (devamı) (22).

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ	<p>Tüm kriterler olmalı:</p> <ol style="list-style-type: none">1-IgM monoklonal gamopatisi olması (M proteini büyüklüğüne bakılmaksızın)2- Plazmasitoid veya plazma hücre farklılaşması gösteren küçük lenfositler ile kemik iliğinin \geq %10 lenfoplazmositik infiltrasyonu (genellikle intratrabeküler) ve kronik lenfositik lösemi ve mantle hücreli lenfoma gibi diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayıran immunfenotip olması (örneğin: surface IgM+, CD5±, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-)3-Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olması
HAFİF ZİNCİR MGUS	<p>Tüm kriterler olmalı</p> <ol style="list-style-type: none">1- Anormal serbest hafif zincir (FLC) oranı (<0.26 ya da >1.65)2- İlgili hafif zincirde artış olması (yüksek κ FLC olan hastalarda oran $>1,65$ ve artmış λ FLC olanlarda oran $<0,26$)3-İmmun fiksasyonda immunglobulin hafif zinciri olmaması4-Plazma hücre proliferatif hastalığını gösteren hiperkalsemi, renal hastalık, anemi, kemik lezyonu (CRAB) gibi end organ hasarı bulgusu olmaması
SOLİTER PLAZMOSİTOM	<p>4 kriter de olmalı:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Soliter kemik lezyonu veya yumuşak doku biyopsisi ile klonal plazma hücrelerinin gösterilmesi2- Klonal plazma hücrelerinin olmadığı normal kemik iliği3- Normal kemik survey ve omurga ve pelvis MR (tek soliter lezyon dışında)4- Lenfoplazma hücre proliferatif hastalığı ilişkili hiperkalsemi, renal hastalık ,anemi, kemik lezyonu (CRAB) gibi end organ hasarı olmaması
SİSTEMİK AMİLOİDOZ	<p>4 kriter de olmalı</p> <ol style="list-style-type: none">1- Amiloid ile ilgili bir sistemik sendrom varlığı (örneğin, böbrek, karaciğer, kalp, gastrointestinal sistem veya periferik sinir tutulumu)2- Her hangi bir dokuda Congo kırmızısı ile pozitif amiloid boyama (örneğin, yağ aspirat, kemik iliği veya organ biyopsisi)3- Amiloid hafif zincir olduğunu kanıtlar amiloid gösterilmesi (muhtemelen kütle spektrometresi (MS) tabanlı proteomik analizi ya da immunoelektron mikroskopi ile; not: amiloid tipi için immunhistokimyasal sonuçlar güvenli olmayabilir)4- Monoklonal plazma hücresi proliferasyonunun gösterilmesi (serum veya üriner M proteini, anormal hafif zincir oranı veya kemik iliğinde klonal plazma hücreleri) <p>Not: AL amiloidoz tanısı şu hastalarda dikkatle yapılmalıdır: AL Amiloidoz olan hastaların % 2-3 ü yukarıda belirtilen monoklonal plazma hücre hastalığını gösterir bulguları taşımayabilir.</p>

Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri (devamı) (22).

POEMS SENDROMU	Aşağıdaki 4 kriter de olmalı 1-Polinöropati 2-Monoklonal plazma hücre proliferasyon bozukluğu (hemen hemen her zaman λ) 3- Aşağıdaki üç önemli kriterlerden herhangi biri -Sklerotik kemik lezyonu -Castleman hastalığı -Vasküler entolelyal growth faktör(VEGF) yüksekliği 4- Aşağıdaki altı minör kriterlerden herhangi biri -Organomegali (splenomegali, hepatomegali veya lenfadenopati) -Ekstravasküler volüm fazlalığı(ödem, plevral effüzyon veya asit) -Endokrinopatoloji (adrenal, tiroid, pituiter, gonadal, paratiroid, pankreatik) -Deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, glomeruloid hemanjiom, pleatöre, akrosiyanoz, flushing, beyaz tırnaklar) -Papil ödem -Trombositoz/polisitemi
----------------	---

2.11. Tedavi

Yeni tanı multiple myelom hastalarında tedavi aşamasında en önemli unsur hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığıdır. OKHT için uygunluk yaş, performans durumu ve eşlik eden hastalıklar ile belirlenir (53). Multiple myelomlu genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN tam remisyon oranlarını arttırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır (55). “Genç hasta” terimi, 65 yaşından küçük hastalar için kullanılmakla birlikte, performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaş üzerindeki hastalara da otolog kök hücre nakli yapılabilir. Tanı anında performans durumu ve organ fonksiyonları kök hücre nakli için uygun olmayan hastalar takiplerinde birkaç kür kemoterapi sonrası kök hücre nakli yapılabilecek duruma gelebilirler. OKHT için uygun olan hastalarda periferik kök hücrelerin en iyi alkileyici ajanlara maruz kalmadan önce toplanır. Yani olası nakil adayı hastalara indüksiyon tedavisinde, kök hücre mobilizasyonunu engellediği için melfalan vermektan kaçınılmalıdır. Radyoterapi de aynı nedenden dolayı, omurga ve kalça kemiklerinde yaygın alanlarını kapsayacak şekilde olmaktan çok, belirgin

tehlike içeren noktalara odaklanarak yapılmalıdır. OKHT için uygun olmayan hastalarda tedavi seçeneği alkilleyici ajanlarla kemoterapidir (55,56).

Multiple myelom tedavisinde kullanılan en az beş sistematik tedavi sınıfı vardır: alkilleyiciler (örn: melfalan, siklofosfamid), kortikosteroidler (örn:prednizon, dexametazon), proteazom inhibitörleri (bortezomib), immunmodulator ilaçlar (örn:talidomid, lenalidomid) ve antrasiklinler (örn: doxorubicin, lipozomal doxorubisin). Son on yılda transplantasyona uygun hastaların indüksiyon tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. Eskiden en sık kullanılan tedavi rejimlerinden biri VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) iken bu ilaçlardan vinkristin, hem multiple myelomda yeterli etkinliğe sahip olmadığından hem de nörotoksik yan etkilerinden dolayı; ileriki dönemlerde hastaların etkili fakat nörotoksisite yan etkisi olan bortezomib ve talidomid gibi ilaçların kullanımını da kısıtladığından pek tercih edilmemeye başlanmıştır. Uluslararası myelom merkezlerinde bortezomib içeren üçlü bir kombinasyon indüksiyon tedavisinde standart olarak kullanılmaktadır (55,56). Myelomun indüksiyon tedavisine refrakter olması, hastaya yüksek doz melfalan verilip, OKHN yapılmasına engel değildir, bu tip hastalar da transplantasyondan faydalanırlar (56). Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda kullanılan indüksiyon tedavisine, bortezomib ve deksametazonun yanında bir immünomodulator (IMiD) ilaç (lenalidomid) da eklemek iyi bir tedavi seçeneği oluşturur. Böbrek yetmezliği ile başvuran multiple myelom hastalarında VAD tedavi protokolü yerine bortezomib içeren bir indüksiyon tedavisi, sadece yanıt oranını değil toplam sağ kalım süresini de anlamlı bir şekilde etkiler (56).

İndüksiyon tedavisi genellikle 4 kür (3-6 kür) olarak uygulanır. Kök hücre toplanması için kemoterapi (genellikle siklofosfamid) + G-CSF (granülosit koloni stimulan faktör) veya sadece G-CSF kullanılır. Yeterli sayıda kök hücre toplanamazsa, pleriksafor kullanılabilir. Bazı merkezler 2 (veya 3) transplantasyona yetecek kadar kök hücre toplamayı ve saklamayı hedeflerler, çünkü hastaya çift transplantasyon yapılması veya uzun süreli bir remisyon sonrası nüks olursa yeniden nakil yapılması istenebilir. Yüksek doz kemoterapi verilmiş olan bir hastada tekrar kök hücre toplamak genellikle zor olabilir ve bu durumlarda pleriksafor kullanılması gerekebilir.

Yüksek doz melfalan genellikle 200 mg/m² olarak kullanılır. Böbrek yetmezliğinde melfalan dozunun adapte edilmesi gereklidir. Yaşlı hastalarda veya bazı durumlarda doz 140 mg/m²'ye düşürülebilir.

OKHN sonrası hastalara ek bir tedavi verilmezse hastaların çoğunda genellikle nüks geliştiğinden, çoğu merkez otolog kök hücre naklinden yaklaşık 2 ay sonra başlayarak hastalara pekiştirme (konsolidasyon) ve idame tedavisi vermektedir. Nakil sonrası kısa süre içinde verilen bu pekiştirme tedavisi hastalık kontrolünün daha iyi olmasını sağlayabilir. Peikiştirme tedavisi için 2 kür VTD veya VRD uygulanması ile moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranları artabilir.

Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda uzun süre tedavi önemlidir. Eğer hastanın t(4;14) translokasyonu varsa, transplantasyondan sonra da bir süre bortezomib tedavisine devam etmek, bu translokasyonun neden olduğu yüksek riski önemli ölçüde azaltır. Yan etkiler de göz önünde bulundurulmak şartı ile uygun hastalarda bortezomib veya lenalidomid ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde arttırmaktadır fakat halen bu endikasyon için ruhsatları yoktur. Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce alkileyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır.

Çok yüksek riskli myelomu olan ve HLA uyumlu vericisi bulunan genç hastalarda allojeneik kök hücre transplantasyonu hastaya sunulabilecek bir tedavi seçeneğini oluşturabilir.

Kök hücre nakline uygun olmayan hastalar için performans, komorbid hastalıklar ve tedavilerin komplikasyonları göz önünde bulundurularak uygun tedavi seçimi yapılmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda hastanın durumu ve yan etkilere göre düzenli olarak doz ayarlaması yapmak önem taşır. Tedavi süreleri yeterince uzun olmalıdır.

Kast nefropatisi ile başvuran hastalarda tedavi etkinliği ortaya çıkana kadar dolaşan hafif zincir yükünü azaltmak amacı ile uygulanacak kısa süreli plazma değişimi ile renal sağkalım iyileştirilebilir.

Multiple myelomda tedavi protokolleri Tablo 8' de özetlenmiştir.

Tablo 8: Multiple Myelomda tedavi rejimleri (22).

Deksametazon	Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1-4, D9-12, D17-20 veya sadece D1-4 4-6 haftada bir
Talidomid/ deksametazon (TD)	Talidomid 200 mg/gün PO Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15 ve D22 4 haftada bir
Lenalidomid/ deksametazon (Rd)	Lenalidomid 25 mg/gün PO D1-21 Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15, D22 4 haftada bir
Bortezomib+ deksametazon (VD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus-D1, D4, D8 ve D11 21 günde bir veya D1, D8, D15, D22 4 haftada bir deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV-D1-4, D9-12 21 günde bir veya D1, D8, D15, D22 4 haftada bir (4 haftalık rejimde alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir
Melfalan + prednizon (MP)	Melfalan 8-10 mg/gün PO D1-7 Prednizon 60 mg/gün PO D1-7 6 haftada bir
Melfalan+ prednizon +bortezomib(MPV- VMP)	Melfalan 9 mg/m ² /gün PO D1-4 Prednizon 60 mg/m ² /gün PO D1-4 Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D1, D8, D15, D22 35 günde bir
Bortezomib+ deksametazon+ siklofosfamid (VCD)	Siklofosfamid 300 mg/m ² PO veya İV D1, D8, D15, D22 veya 50 mg/gün PO D1-28 Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D1, D8, D15, D22 Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya Kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15 ve D22 4 haftada bir
Bortezomib+ talidomid +deksametazon(VTD)	Bortezomib 1,3 mg/m ² /gün İV veya SC bolus D1, D8, D15, D22 Talidomid 100-200 mg PO D1-21 Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15, D22 (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir
Vinkristin + adriamisin +deksametazon (VAD)	Vinkristin 0,4 mg/gün İV >30 dak. perfüzyon D1-4 Doksorubisin (adriamisin) 9 mg/m ² /gün İV >30 dak. perfüzyon D1-4 Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV - D1-4, D9-12, D17-20 4 haftada bir

Tablo 8: Multiple Myelomda tedavi rejimleri (devamı) (22).

Lipozomal doksorubisin+vinkristin+ deksametazon (DVD)	Pegile lipozomal doksorubisin 40 mg/m ² İV D1 Vinkristin 2 mg İV D1 Dekametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1-4 4 haftada bir
Bortezomib+adriamisin + deksametazon (PAD)	Bortezomib (velcade) 1,3 mg/m ² /gün İV bolus D1, D4, D8, D11 Dekametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1-4, D8-11, D15-18-1. kür, 2-4. kürler D1-4 Doksorubisin (adriamisin) 4,5-9 mg/m ² /gün İV D1-4 3 haftada bir x 4 kür
Bendamustin	Bendamustin 80-150 mg/m ² /gün İV D1-2 4 haftada bir
Karfilzomib	Karfilzomib 1. kürde İV D1, D2, D8, D9, D15, D16 20 mg/m ² , sonraki kürlerde 27 mg/m ² /gün 4 haftada bir
Karfilzomib+ deksametazon (KD)	Karfilzomib 1. kürde İV D1, D2, D8, D9, D15, D16 20 mg/m ² , sonraki kürlerde 27 mg/m ² /gün Dekametazon 20 mg/gün haftada 2 gün 3 hafta boyunca 4 haftada bir
Karfilzomib+lenalidomid+ deksametazon (KRd)	Karfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m ² D1, D2, takiben 27 mg/m ² /gün D8, D9, D15, D16, sonraki 2-9. kürlerde 27 mg/m ² /gün D1, D2, D8, D9, D15 Lenalidomid 25 mg/gün PO D1-21 Dekametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15, D22 (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir
Karfilzomib+ siklofosamid+ deksametazon	Karfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m ² D1, D2, takiben 36 mg/ m ² /gün D8, D9, D15, D16, sonraki 2-9. kürlerde 36 mg/m ² / gün D1, D2, D8, D9, D15, D16 Siklofosamid PO 300 mg/m ² D1, D8, D15 Dekametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15 4 haftada bir
Pomalidomid+ deksametazon	Pomalidomid 4 mg/gün D1-21 PO, deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/hafta 4 haftada bir
Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg/gün İV infüzyon 1-8. hafta boyunca haftada bir, 9-24. haftalar boyunca 2 haftada bir, 25. haftadan sonra hastalık progresyonuna kadar 4 haftada bir uygulanır.

Tablo 8: Multiple Myelomda tedavi rejimleri (devamı) (22).

İxazomib + lenalidomid + deksametazon	İxazomib 4 mg PO D1, D8, D15 Lenalidomid 25 mg PO D1-21 Deksametazon (dekort 8 mg amp. Veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15 4 haftada bir
Karfilzomib+ pomalidomid+ deksametazon	Karfilzomib 1. kürde İV 20 mg/m ² D1, D2, takiben 27 mg/ m ² /gün D8, D9, D15, D16, sonraki 2-9. kürlerde 27 mg/m ² / gün D1, D2, D8, D9, D15 Pomalidomid 4 mg/gün PO D1-21 Deksametazon (dekort 8 mg amp. veya kordexa 4-8 mg tab.) 40 mg/gün PO veya İV D1, D8, D15, D22 (alternatif olarak deksametazon bortezomib uygulanan günde ve bir sonraki günde 20 mg olarak da uygulanabilir) 4 haftada bir

1- Performans durumu, renal fonksiyon, kan sayımı ve diğer toksisitelere göre doz ayarlaması yapılır.

2- Deksametazon ve / veya bortezomib daha düşük dozlarda daha az toksisite ve benzeri etkinlik gösterir.

2.11.1. Relaps Refrakter Multiple Myelomda Tedavi Yaklaşımı

Relaps ve refrakter hastalık düşünülen multiple myelom hastalarında tedavi seçiminde tüm risk faktörleri tekrardan gözden geçirilmelidir. Hastaların yaşı, performans durumu daha önceki toksisiteler, renal fonksiyon kapasiteleri, kemik iliği rezervleri dikkate alınmalıdır. CRAB bulguları varsa hastaya tedavi verilmelidir. M protein miktarında hızlı artış (2 aydan kısa sürede ardışık 2 ölçümde M protein >1 g/dl, iFLC >20 mg/dl, idrar M protein >500 mg/24 h) olan hastalarda tedavi düşünülmelidir. İndolen seyir gösteren ve stabil hastalarda yakın takip ve renal fonksiyonların ve kemik lezyonlarının dikkatli takibi çok önemlidir.

Birinci sıra tedavide OKHN olmamış ve relaps anında nakle uygun hastalar için önemli bir tedavi alternatifidir. Hasta daha önce OKHN olmuş ise relapsa kadar geçen süre dikkate alınmalıdır. Bir buçuk (18 ay) yıldan geç relaps olan hastalarda tekrar OKHN iyi bir alternatiftir. Bir yıldan erken relaps olan hastalarda düşünülmemelidir.

Relaps refrakter hastalarda tedavide seçilecek ajan önemlidir. Tedavide daha önceden verilen ajanlar kullanılabilir ve bunlarla başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bunun için daha önce bu ilaçlara alınan yanıt ve ilaçların toksik etkileri önemlidir.

Talidomid' in relaps refrakter hastalıkta kullanımı sınırlıdır, lenalidomid alan hastalarda etkinliği tartışmalıdır; buna karşın renal yetmezliği olan hastalarda kombine kullanılabilir. Kemik iliği baskılama etkisi düşük ve oral kullanılması avantajlıdır. Ancak nöropati, derin ven trombozu ve uzun süreli kullanımda tolerans gelişmesi önemli sorunlardandır.

Lenalidomid' in ise daha etkin ve güçlü bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Daha yeni ilaçlarla olan kombinasyonları ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Diyare, myelosupresyon, halsizlik-bitkinlik, tromboz ve kas krampları yan etkileri arasındadır.

Pomalidomid daha yeni jenerasyon immunmodülatör ilaçlardan olup lenalidomid refrakter hastalarda etkinliği mevcuttur. Del(17p) hastalarda da etkili, ağızdan alınmaktadır. Myelosupresyon, tromboz, raş, konstipasyon ve nöropati yan etkileri arasındadır.

Bortezomib' in relaps refrakter hastalarda etkinliği gösterilmiş olup daha önceden de bortezomib kullanılan hastalarda kullanılabilir. En önemli yan etkisi nörotoksisitedir.

Karfilzomib kullanımında daha önce bir sıra tedavi almış nüks veya dirençli hastalarda deksametazon kombinasyonu veya lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile başarılı sonuçlar vardır. Monoterapi olarak daha önce bortezomib ve immunmodülatör kullanan nüks ve dirençli hastalarda da kullanılabilir. Myelosupresyon, hipertansiyon ve kardiyak yan etkileri vardır.

Kortikosteroidler, alkile edici ajanlar (siklofosfamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin kombinasyon tedavilerinde kullanılabilecek önemli ilaçlardır. Ek olarak daratumumab, elotuzumab gibi monoklonal antikörlerin ve ixazomib gibi oral proteozom inhibitörlerinin ve panobinostatın da relaps refrakter multiple myelomda tedavi etkinliği tek başlarına veya kombinasyon tedavilerinin parçası olarak gösterilebilmiştir. Bu ilaçların hiçbiri henüz ülkemizde ruhsatlı değildir.

Daha indolen relapslarda toksisitesi düşük az ilaçlı kombinasyonlar kullanılabilir. Agresif relapslarda çoklu kombinasyonlar tercih edilmelidir. Hızlı yanıt gerekliliği olan özellikle yeni ajan kombinasyonlarına dirençli hastalarda VDT-PACE gibi çoklu kombinasyonlardan faydalanılabilir.

2.12. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Multiple myelom hastalarında tedaviye yanıt değerlendirilmesi IMWG (International Myeloma Working Group) kriterleri doğrultusunda değerlendirilmektedir. (Tablo 9)

Tablo 9: Multiple Myelomda yanıt değerlendirme kategorileri

Yanıt kategorisi	Yanıt kriterleri
Tam yanıt (CR)	Negatif serum ve idrar immüfiksasyon ve yumuşak doku plazmasitomalarının kaybolması ve kemik iliğinde $\leq 5\%$ Plazma hücresi
Mükemmel tam yanıt (mTY)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; normal serbest hafif zincir oranı ve kemik iliğinde immünhistokimya veya immünofloresan yöntemi ile klonal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	Serum ve idrar M proteini elektroforezde yok ancak immüfiksasyonda saptanabiliyor veya Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalma ve idrar M proteininin <100 mg/24 saat olması
Kısmi Yanıt (KY)	Serum M proteininde %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteininin %90 azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi Serum veya idrar M proteinleri ölçülemiyorsa ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla olması Başlangıçta varsa yumuşak doku plazmositomlarında %50 azalma
Durağan(stabil)hastalık (DH)	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık

İlerleyici (progresif)hastalık	<p>Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde \geq%25 artış gösteren:</p> <p>Serum M komponenti (mutlak artış \geq 0.5 g / dl) ve/veya Üriner M komponenti (mutlak artış \geq 200 mg/24 saat)</p> <p>Serum ve idrar M komponenti ölçülebilir düzeyde olmayan hastalarda ilgili ve ilgili olmayan hafif zincir farkı >10 mg/dl olmalı</p> <p>Serum ve idrar M komponenti ölçülebilir düzeyde olmayan hastalarda kemik iliği plazma hücre yüzdesi \geq% 10</p> <p>Yeni oluşan kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomu veya bilinen kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmositombüyükliğünde artış</p> <p>Plazma hücre proliferasyonuna bağlanabilir hiperkalsemi gelişmesi (kalsiyum >11,5)</p>
Klinik nüks	<p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt göstergelerin varlığı</p> <p>Yeni yumuşak doku plazmositomu veya kemik lezyonlarının gelişmesi</p> <p>Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları toplamında en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır</p> <p>Hiperkalsemi (>11,5 mg/dL)</p> <p>Hemoglobinde \geq2 g/dL azalma</p> <p>Serum kreatininde 2 mg/dL veya fazla artış</p>
Tam yanıtli hastada nüks	<p>Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <p>İmmüfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması</p> <p>Kemik iliğinde %5 plazma hücresinin saptanması</p> <p>Herhangi bir diğer progresyon belirtisinin (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi</p>

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan Multiple Myelom hastalarının genel klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, aldıkları tedaviler ve genel sağkalım sürelerinin incelendiği multiparametrik, geriye dönük bir sağkalım çalışmasıdır.

Bu amaçla 2005- Nisan 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde Multiple Myelom tanısı ile izlenmiş ve hala izlenmekte olan 180 hastanın poliklinik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya kayıtlarına tam olarak ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, paraprotein tipi, komorbid hastalıkları, kemik tutulumu, evreleri, tedavileri ve tanı esnasındaki laboratuvar değerleri (hemoglobin, beyaz küre (wbc), kalsiyum, kreatinin, trombosit sayısı, beta 2 mikroglobulin ve sedimentasyon) değerlendirilmeye üzere kaydedildi ve bu bulguların sağkalım ile ilişkisi incelendi.

3.1. İstatistik Analiz

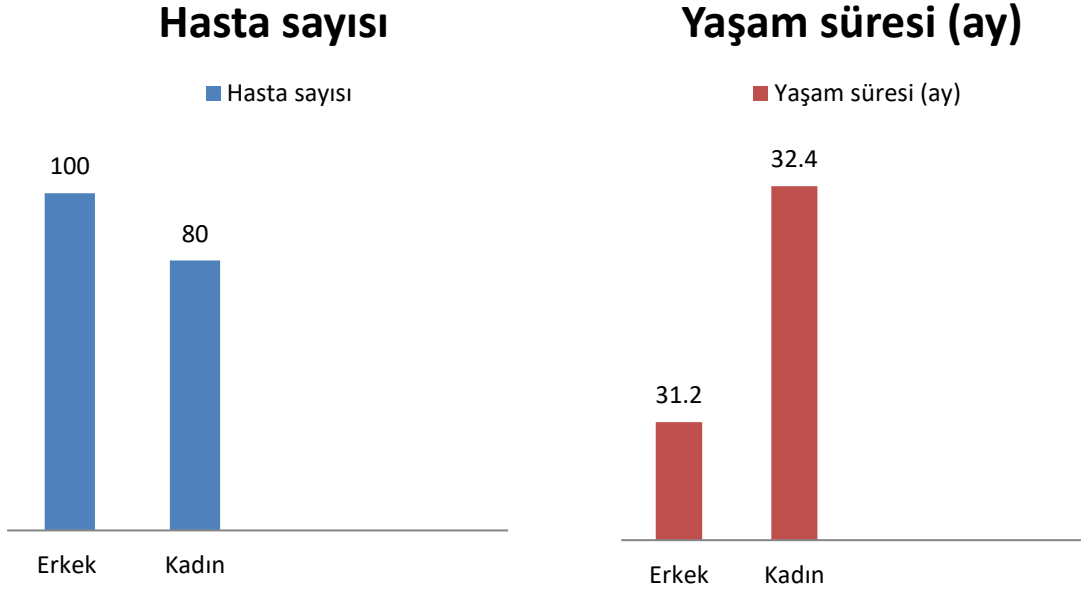
Verilerin normal dağılıma uygunluk kontrollerine Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma uymayan veriler için medyan ve yüzdeler değeri verildi. Kategorik iki değişken arasındaki ilişki analizinde ki kare testi kullanıldı. Verilen tedavi biçimleri ile yaşam süresi arasındaki ilişkilerin analizi için Survival analizi uygulandı. Yaşam süresi hesaplamada Kaplan Meier analizi yapıldı. İkişerli olarak yaşam süresinin karşılaştırılmasında Log Rank testi kullanıldı. Ayrıca risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. İstatistik anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanı Anında Özelliklerine Göre

Çalışmaya alınan 180 hastanın 100' ü erkek (%55.6), 80' i (%44.4) kadın idi. Klinik takiplerinde hastaların 101' inde (%56.1) ölüm gerçekleşti. Ölüm gerçekleşen 101 hastanın median yaşam süresi 22 (1-108) ay, hala takiplerine devam edilen hastaların median yaşam süresi 44.7 (1-132) ay olarak raporlandı.

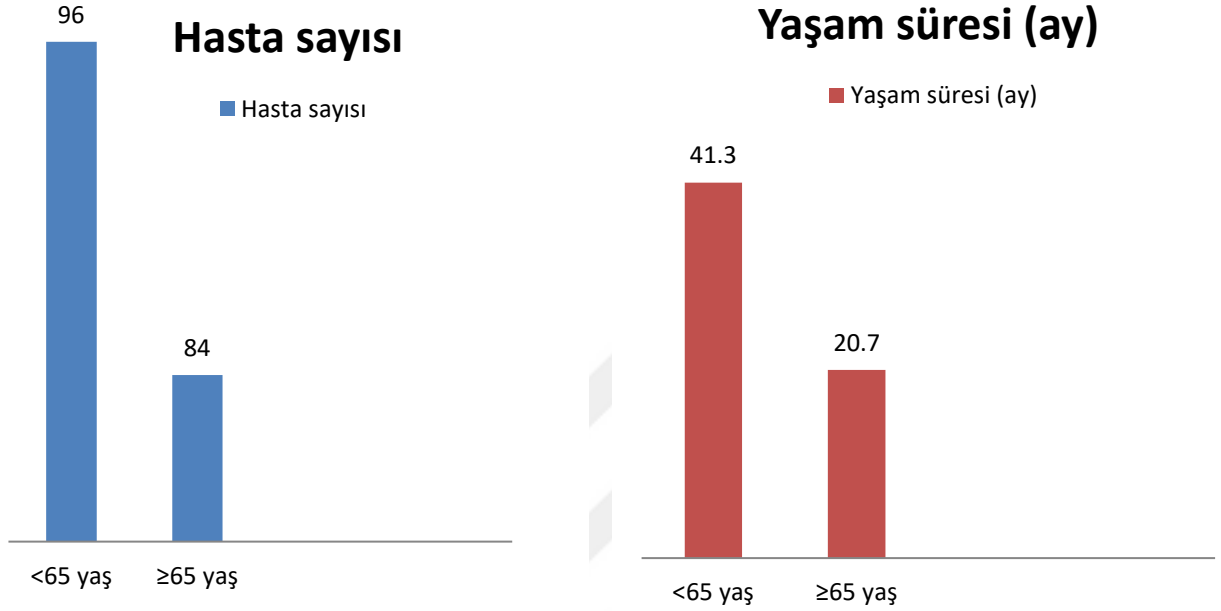
Erkek cinsiyetteki hastaların 57' sinde (%55.9), kadın cinsiyetteki hastaların 45' inde (%44.1) ölüm gerçekleşti. Hastaların cinsiyetlerine göre ölüm oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.920$). Hastaların toplam sağkalım sürelerinin median değeri 31.8 aydı. Erkek cinsiyette ortalama yaşam süresi 31.2 ay, kadın cinsiyette ortalama yaşam süresi 32.4 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.786$).



Grafik 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımları **Grafik 2:** Cinsiyete göre ortalama yaşam süresi

Hastaların 96' sı (%53.3) 65 yaş altı, 84' ü (%46.7) 65 yaş ve üzeri idi. 65 yaş altı hastaların 49' unda (%48), 65 yaş ve üzeri hastaların 53' ünde (%52) ölüm gerçekleşti. Hastaların yaş aralıklarına göre ölüm oranı karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.104$). 65 yaş altı hastaların ortalama yaşam süresi 41.3 ay, 65 yaş ve üzeri hastaların ortalama yaşam süresi 20.7 ay olarak raporlandı ve istatistiksel olarak yaşam süresi ile yaş aralığı ilişkisi anlamlı idi ($p<0.001$).



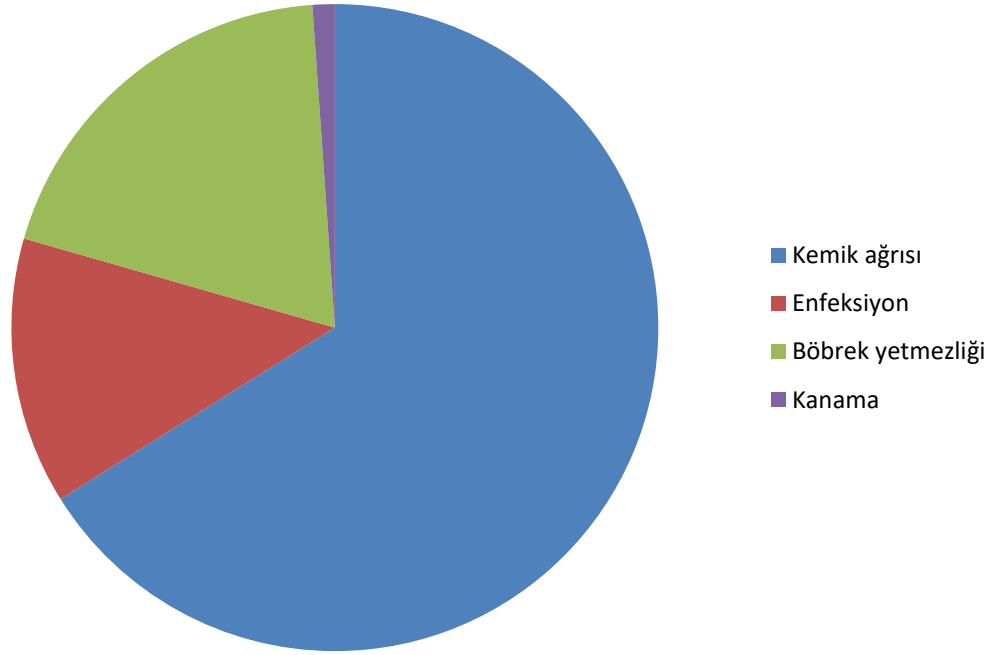
Grafik 3: Hastaların yaşa göre dağılımları

Grafik 4: Yaş aralığına göre ortalama yaşam süresi

Hastaların tanı esnasında 96' sında (%53.3) komorbid hastalık mevcut iken 82'sinde (%45.6) komorbid hastalık rapor edilmemiştir. Hastaların 74' ünde (%41.1) hipertansiyon, 6' sında (%3.3) osteoporoz, 5' inde (%2.8) koroner arter hastalığı, 6'sında (%3.3) diyabetes mellitus, 3' ünde (%1.7) kronik böbrek hastalığı, 3' ünde (%1.7) ek malign hastalık mevcutmuş.

Hastaların 119' u (%66.1) kemik ağrısı, 24' ü (%13.3) enfeksiyon, 35' i (%19.4) böbrek yetmezliği, 2' si (%1.1) kanama yakınmaları ile hematoloji kliniğine başvurmuş.

Başvuru nedeni

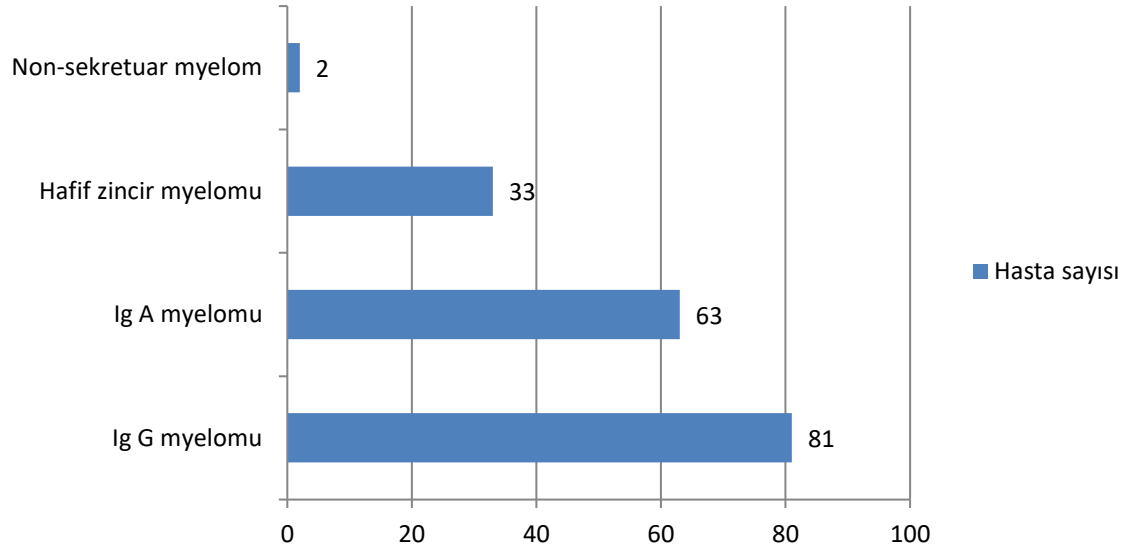


Grafik 5: Hastaların hematoloji polikliniğine başvuru nedenlerine göre dağılımları

Hastalar immunglobulin subtiplerine göre gruplandırıldığında 81' i (%45) Ig G myelomu, 63' ü (%35) Ig A myelomu, 33'ü (%18.3) hafif zincir myelomu , 2' si (%1.1) non-sekretuar myelom idi.

Ig G myelomu olan hastaların median yaşam süresi 29 (1-132) ay, Ig A myelomu olan hastaların median yaşam süresi 36.8 (1-126) ay, hafif zincir myelomu olan hastaların median yaşam süresi 26.2 (1-91) ay, non-sekretuar myelomlu hastaların median yaşam süresi 67 (62-72) ay olarak raporlandı. Paraprotein tipi ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.169$).

Hasta sayısı



Grafik 6: Hastaların paraprotein tiplerine göre dağılımları

Hastaların tanı anında labaratuvar değerlerinden hemoglobin, beyaz küre (wbc), kalsiyum, kreatinin, trombosit sayısı, beta 2 mikroglobulin ve sedimentasyon değerleri incelendi.

Hastaların tanı anında 79' unda (%43.9) hemoglobin değeri <10 gr/dl , 101' inde (%56.1) \geq 10 gr/dl idi. Hemoglobin değeri <10 gr/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 23 ay, hemoglobin değeri \geq 10 gr/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 38.5 ay olarak raporlandı. Tanı anında hemoglobin değeri \geq 10 gr/dl olan hastalarda ortalama yaşam süresi daha uzun olup hemoglobin değeri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Tanı anında hastaların 58' inde (%32.2) wbc (beyaz küre) değeri <4500 / μ L, 105' inde (%58.3) wbc değeri 4500-10500 / μ L, 17' sinde (%9.4) wbc değeri >10500/ μ L idi. Wbc değeri <4500 / μ L olan hastaların median yaşam süresi 26 (1-108) ay, wbc değeri 4500-10500 / μ L olan hastaların median yaşam süresi 34.7 (1-132) ay, wbc değeri >10500/ μ L olan hastaların median yaşam süresi 32.5 (3-126) ay olarak raporlandı. Tanı anında wbc değeri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.203$).

Hastaların tanı anında 145' inde (%80.6) düzeltilmiş kalsiyum değeri <11.5 mg/dl, 35'inde (%19.4) düzeltilmiş kalsiyum değeri ≥11.5 mg/dl idi. Düzeltilmiş kalsiyum değeri <11.5 mg/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 34 ay, düzeltilmiş kalsiyum değeri ≥11.5 mg/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 22.5 ay olarak raporlandı. Tanı anında düzeltilmiş kalsiyum değeri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.04).

Hastaların tanı anında 135' inde (%75) kreatinin değeri <2mg/dl, 45' inde (%25) ≥ 2 mg/dl idi. Tanı anında kreatinin değeri <2mg/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 35.5 ay, kreatinin değeri ≥ 2 mg/dl olanların ortalama yaşam süresi 20.2 ay olarak raporlandı. Tanı anındaki kreatinin değeri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p=0.003).

Hastaların tanı anında 70' inde (%38.9) trombosit sayısı <140 000/μL, 110'unda (%61.1) trombosit sayısı ≥140 000/μL idi. Tanı anında trombosit sayısı <140 000/μL olan hastaların ortalama yaşam süresi 28.2 ay, trombosit sayısı ≥140 000/μL olanların ortalama yaşam süresi 34 ay olarak raporlandı. Hastaların tanı anındaki trombosit sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.210).

Hastaların tanı anında 68' inde (%37.8) beta 2 mikroglobulin değeri <3,5mg/l, 55' inde (%30.6) beta 2 mikroglobulin değeri 3.5-5.5 mg/l, 51' inde (%28.3) beta 2 mikroglobulin değeri >5.5 mg/l idi. Beta 2 mikroglobulin değeri <3,5mg/l olan hastaların median yaşam süresi 43.9 (3-132) ay, beta 2 mikroglobulin değeri 3.5-5.5 mg/l olan hastaların median yaşam süresi 27.9 (1-104) ay, beta 2 mikroglobulin değeri >5.5 mg/l olan hastaların median yaşam süresi 20.8 (1-86) ay olarak raporlandı. Tanı anındaki beta 2 mikroglobulin ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Hastaların tanı anında 97' sinde (%53.9) sedimentasyon değeri <50mm/sa, 67' sinde (%37.2) sedimentasyon değeri 50-100mm/sa, 16' sında (%8.9) sedimentasyon değeri >100mm/sa idi. Tanı anında sedimentasyon değeri <50mm/sa olan hastaların median yaşam süresi 37.9 (1-126) ay, sedimentasyon değeri 50-100mm/sa olan hastaların median yaşam süresi 26.1 (1-132) ay, sedimentasyon değeri >100mm/sa olan hastaların median yaşam

süresi 17.5 (1-82) ay olarak raporlandı. Tanı anındaki sedimentasyon değeri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.007$).

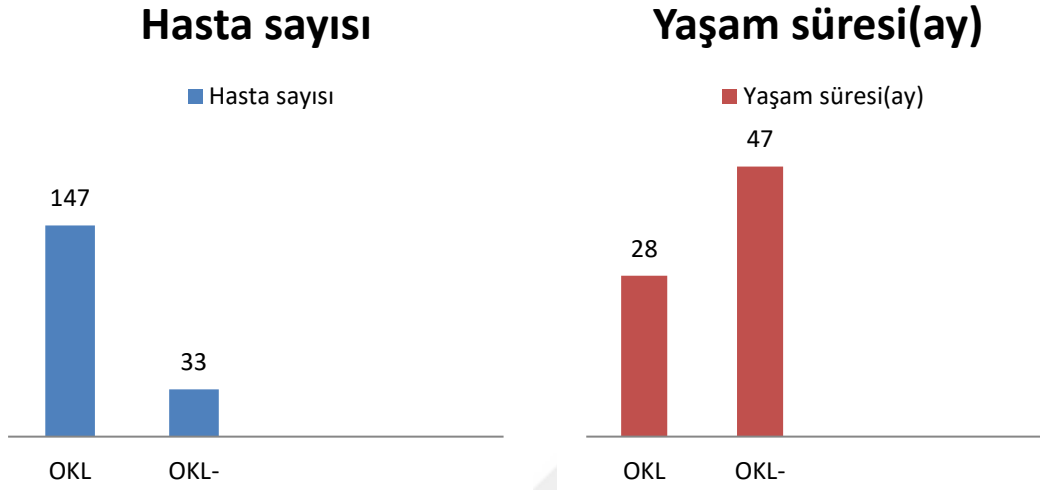
Tablo 10: Hastaların tanı esnasındaki laboratuvar değerleri

Laboratuvar	Hasta sayısı(N)	Hasta yüzdesi(%)
Hb<10 gr/dl	79	%43.9
Hb≥10 gr/dl	101	%56.1
Wbc<4500 / μ L	58	%32.2
Wbc 4500-10500 / μ L	105	%58.3
Wbc >10500/ μ L	17	%9.4
Plt <140 000/ μ L	70	%38.9
Plt ≥140 000/ μ L	110	%61.1
Kalsiyum<11.5 mg/dl	145	%80.6
Kalsiyum≥11.5 mg/dl	35	%19.4
Kreatinin<2mg/dl	135	%75
Kreatinin≥2mg/dl	45	%25
Sedimentasyon<50mm/sa	97	%53.9
Sedimentasyon 50-100mm/sa	67	%37.2
Sedimentasyon>100mm/sa	16	%8.9
Beta2 mikroglobulin<3,5mg/l	68	%37.8
Beta2mikroglobulin3,5-5.5mg/l	55	%30.6
Beta2 mikroglobulin≥5,5mg/l	51	%28.3

Çok değişkenli analiz hastaların tanı anındaki hemoglobin, trombosit, wbc, beta 2 mikroglobulin, düzeltilmiş kalsiyum, kreatinin, sedimentasyon düzeyleri arasında yapıldı. Trombosit sayısı bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Trombosit sayısı <140 000/ μ L olanlarda, trombosit sayısı ≥140 000/ μ L olanlara göre ölüm oranının 6.29 kat daha fazla olduğu bulundu ($p<0.001$).

Hastaların 147' sinde (%81.7) osteolitik kemik lezyonu rapor edildi. Osteolitik kemik lezyonu saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 28.2 ay, osteolitik kemik lezyonu olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 47.4 ay

olarak rapor edildi. Osteolitik kemik lezyonu varlığı ile sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).



Grafik 7 ve 8: Hastaların osteolitik kemik lezyonu (OKL) varlığına göre dağılımları ve yaşam süreleri

Hastaların tanı anı ve takiplerinde diyaliz ihtiyacı değerlendirildi. Hastaların 24' ünde (%13.3) diyaliz ihtiyacı gelişmişken, hastaların 156' sında (%86.7) diyaliz ihtiyacı olmamış. Diyaliz ihtiyacı gelişen hastaların ortalama yaşam süresi 17 ay iken diyaliz ihtiyacı gelişmemiş olanlarda 34 ay olarak raporlandı. Tanı sırasında ve takiplerde gelişen diyaliz ihtiyacı ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$).

Hastaların kemik iliği biyopsisi patoloji raporuna göre 18' inde (%10) da kemik iliği plazma hücre oranı <10 , 57' sinde (%31.7) kemik iliği plazma hücre oranı %10-30, 64' ünde (%35,6) kemik iliği plazma hücre oranı %30-70, 37' sinde (%20,6) kemik iliği plazma hücre oranı >70 idi. Hastaların kemik iliği biyopsisi plazma hücre oranı ile yaşam süreleri arasındaki ilişki incelendi. Kemik iliği biyopsisi plazma hücre oranı ile yaşam süreleri arasında ters orantılı ilişki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$).

Hastaların 56' sında (%31.1) yan etki raporlanmışken 124' ünde (%68.4) yan etki raporlanmamış. Yan etki raporlanan hastaların 49' unda (%27.2) nöropati, 7'sinde (%3.9) tromboz saptanmış.

Hastaların tanı ve takibi süresince 46' sında (%25.6) ekstramedüller plazmositom saptanmışken 134' ünde (%74.4) ekstramedüller plazmositom saptanmamış. Ekstramedüller plazmositomu olan hastalarda ortalama yaşam süresi 34 ay, ekstramedüller plazmositomu olmayanlarda ortalama yaşam süresi 31 ay olarak raporlandı. Ekstramedüller plazmositom varlığı ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.578$).

Hastaların takibinde 43' üne (%23.9) radyoterapi uygulanmış. Takip ve tedavi sürecinde radyoterapi ihtiyacı olan hastaların ortalama yaşam süresi 40.6 ay, radyoterapi ihtiyacı olmayanların ortalama yaşam süresi 29 ay olarak raporlandı. Radyoterapi ihtiyacı ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.026$).

Hastaların 5' inde (%2.8) takiplerinde plazma hücreli lösemiye transformasyon gelişti. Plazma hücreli lösemiye transformasyon izlenen hastaların ortalama yaşam süresi 35.4 ay, plazma hücreli lösemiye transformasyon izlenmeyen hastaların ortalama yaşam süresi 31.6 ay olarak raporlandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.783$).

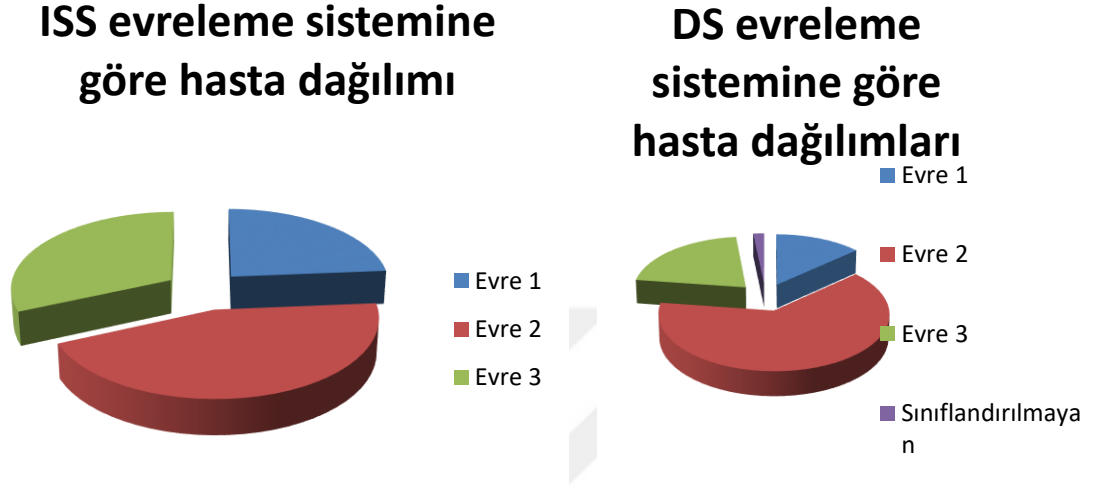
Hastaların evrelendirilmesinde ISS (International Staging System) ve Durie-Salmon evreleme sistemi kullanıldı. Hastaların 42' si (%23.3) ISS evreleme sistemine göre Evre I, 79' u (%43.9) Evre II, 56' sı (%31.1) Evre III idi.

ISS (International Staging System) ' e göre Evre I hastaların median yaşam süresi 43.8 (8-132) ay, Evre II hastaların median yaşam süresi 33.5 (1-126) ay, Evre III hastaların median yaşam süresi 20.5 (1-86) ay olarak raporlandı. ISS evreleme sistemine göre Evre I hastaların median yaşam süresi daha uzundu ve sağkalım ile ISS evreleme sistemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Hastaların 24' ü (%13.3) Durie-Salmon evreleme sistemine (DS) göre Evre 1, 115' i (%63.9) Evre 2, 38' i (%21.1) Evre 3 idi. Hastaların 3' ünde Durie-Salmon evreleme sistemi raporlanmamış.

DS (Durie-Salmon) evreleme sistemine göre Evre 1 hastaların ortalama yaşam süresi 51.4 (8-120) ay, Evre 2 hastaların ortalama yaşam süresi 33.8 (1-132) ay, Evre 3 hastaların ortalama yaşam süresi 13.3 (1-86) ay olarak

raporlandı. DS evreleme sistemine göre Evre 1 hastaların median yaşam süresi daha uzundu ve sağkalım ile DS evreleme sistemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).



Grafik 9 ve 10: Hastaların ISS ve DS evreleme sistemine göre dağılımları

Hastaların aldıkları tedaviler 1,2,3,4 ve 5.basamak tedavi şeklinde sınıflandırıldı. 3,4,5. basamak tedavi rejimi alan hastalar nüks gelişen, tedaviye dirençli ya da idame tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı.

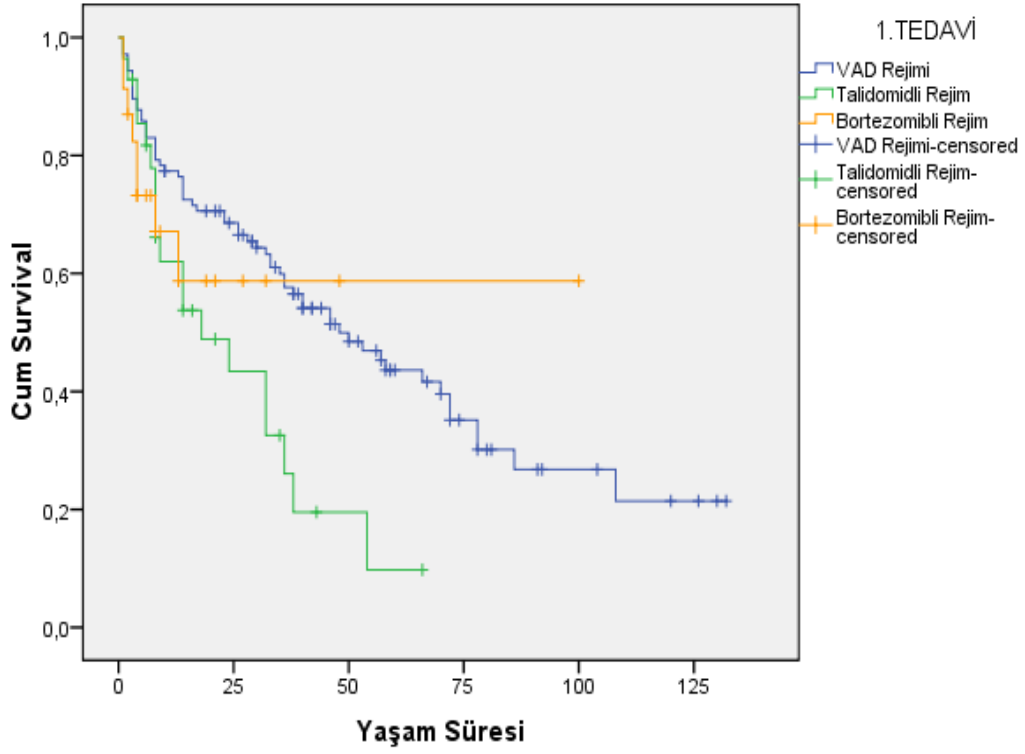
1.basamak tedavi alan hastalar ; VAD rejimi, talidomid bazlı rejim (MPT,TD), bortezomib bazlı rejim (VCD, VD, MVP) ve diğer tedavi (MP) rejimlerini alan hastalardan oluşmaktaydı. 1.basamak tedavide; 180 hastanın 106' sı (%58.8) VAD rejimi, 28' i (%15.5) talidomid bazlı rejim, 23' ü (%12.7) bortezomib bazlı rejim, 3' ü (%1.6) diğer tedavi rejimleri almışken 20' sine (%11.1) tedavi başlanmamış. Tedavi başlanmayan hastalar asemptomatik multiple myelom ile izlenen hastalar ve tanı koyulduktan sonra kısa süre içinde ölüm gerçekleşen hastalardan oluşmaktaydı.

Tablo 11: 1.basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri

Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı (N)	Hasta yüzdesi(%)
VAD rejimi	106	%58.8
Talidomid bazlı rejim (MPT,TD)	28	%15.5
Bortezomib bazlı rejim (VCD, VD, MVP)	23	%12.7
Diğer tedavi rejimleri (MP)	3	%1.6
Tedavi almayan hastalar	20	%11.1

1.basamak kemoterapi rejimlerinden VAD rejimini alan hastalarda median yaşam süresi 35.5 ay, talidomid rejimini alan hastalarda median yaşam süresi 14 ay, bortezomib rejimini alan hastalarda median yaşam süresi 8 ay, diğer kemoterapi rejimini alan hastalarda median yaşam süresi 72 aydı. Diğer tedavi rejim seçenekleri alan 3 hasta olduğundan; hasta azlığı nedeniyle sağkalım açısından VAD rejimi, talidomid bazlı rejim, bortezomib bazlı rejimlerini kendi aralarında karşılaştırdık. VAD kemoterapi rejimi ile talidomid bazlı rejim karşılaştırıldığında VAD kemoterapi rejimini alanların sağkalım süreleri daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$). VAD kemoterapi rejimini alan hastalar ile bortezomib bazlı rejim alan hastalar karşılaştırıldığında VAD kemoterapi rejimini alanların sağkalım süreleri daha uzundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.552$). Bortezomib bazlı rejim alan hastalar ile talidomid bazlı rejim alan hastalar karşılaştırıldığında talidomid bazlı rejim alan hastaların sağkalım süreleri daha uzundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.407$).

Survival Functions



Grafik 11: 1. basamak tedavi alan hastaların tedavilere göre genel sağkalım eğrisi

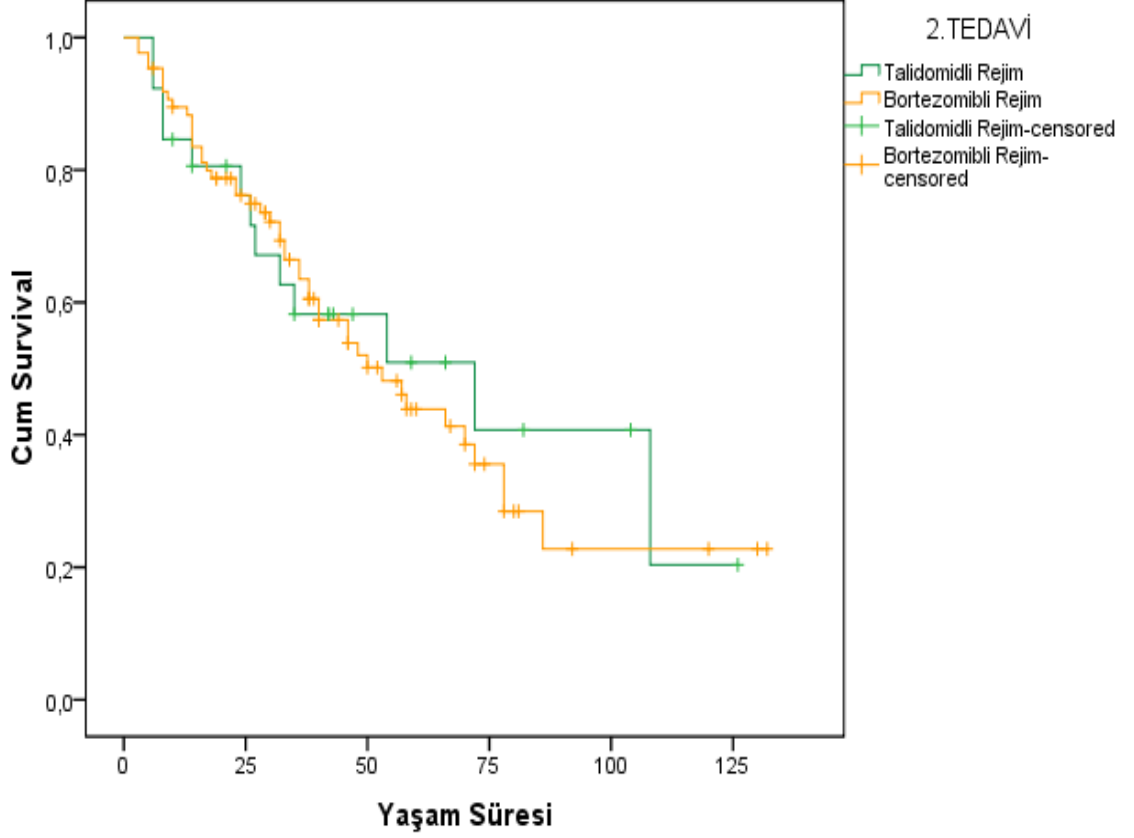
2. basamak tedavi alan hastalar VAD rejimi, talidomid bazlı rejim (TD,MPT,T), bortezomib bazlı rejim (VD,VCD,VMP), lenalidomid bazlı rejim (RD) seçeneklerini alan hastalardan oluşmaktaydı. 2. basamak tedavide 180 hastanın 121' ine (%67.2) tedavi başlanmış. 2. basamak tedavi alan hastaların 2' si (%1.6) VAD kemoterapi rejimi, 26' sı (%21.4) talidomid bazlı rejim, 86' sı (%71) bortezomib bazlı rejim, 7' si (%5.7) lenalidomid bazlı rejim tedavileri almışlar.

Tablo 12: 2.basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri

Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı (N)	Hasta yüzdesi(%)
VAD rejimi	2	%1.6
Talidomid bazlı rejim (MPT,T,TD)	26	%21.4
Bortezomib bazlı rejim (VCD,VD, MVP)	86	%71
Lenalidomid bazlı rejimler (RD)	7	%5.7

2. basamak tedavide VAD kemoterapi rejimi alan hastaların median yaşam süresi 81.5 ay, talidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 35 ay, bortezomib bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 37 ay, lenalidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 13 aydı. 2. basamak tedavi alan hastalarda sağkalım açısından talidomid bazlı rejim ile bortezomib bazlı rejim alan hastaları karşılaştırdık. Her iki rejim arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.771$).

Survival Functions



Grafik 12: 2. basamak tedavide talidomidli ve bortezomibli rejimlerin sağkalım eğrisi

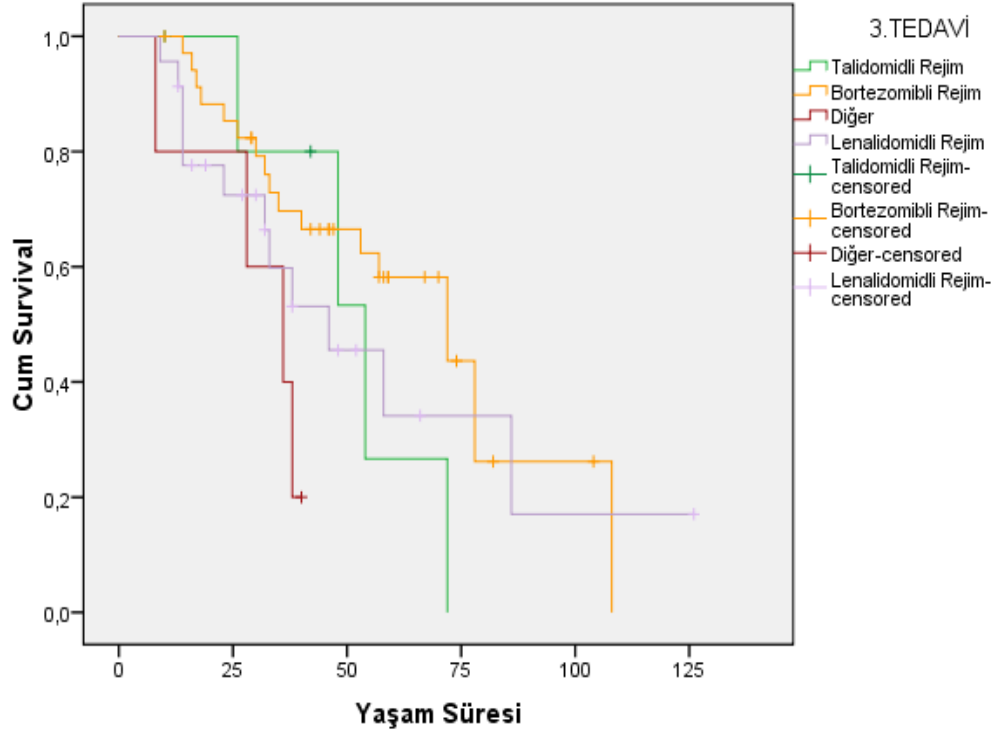
3. basamak tedavi alan 69 hasta vardı. 3. basamak tedavi alan hastaların 6' sı (%8.6) talidomid bazlı rejim (TCD), 35' i (%50.7) bortezomib bazlı rejim (VCD,VD), 23' ü (%33.3) lenalidomid bazlı rejim (RD,RCD) , 5 'i (%7.2) diğer tedavi (DT-PACE,COEP,VRD,VTD) seçeneklerini içeren tedavileri almaktaydı.

Tablo 13: 3. basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri

Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı (N)	Hasta yüzdesi(%)
Talidomid bazlı rejim (TCD)	6	%8.6
Bortezomib bazlı rejim (VCD,VD)	35	%50.7
Lenalidomid bazlı rejimler (RCD,RD)	23	%33.3
Diğer tedavi rejimleri (DT-PACE,COEP,VRD,VTD)	5	%7.2

3. basamak tedavide talidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 45 ay, bortezomib bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 46 ay, lenalidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 32 ay, diğer tedavi seçeneklerini alan hastaların median yaşam süresi 36 aydı. 3. basamak tedavi seçenekleri sağkalım açısından karşılaştırıldıklarında; sağkalım açısından bortezomib bazlı rejim ile lenalidomid bazlı rejim arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.323$). Talidomid bazlı rejim ile bortezomib bazlı rejim karşılaştırıldığında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.286$). Talidomid bazlı rejim ile lenalidomid bazlı rejim karşılaştırıldığında ise sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.928$). Bortezomib bazlı rejim ile diğer tedavi seçenekleri karşılaştırıldığında ise sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.046$)

Survival Functions



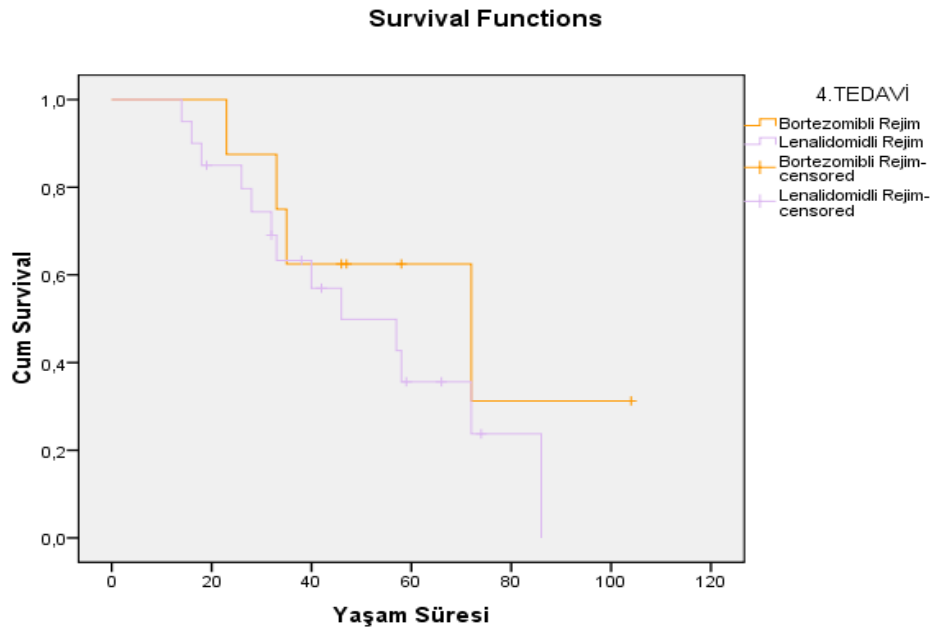
Grafik 13: 3. basamak tedavi seçenekleri ve genel sağkalım eğrisi

4. basamak tedavi alan 33 hasta vardı. 4. basamak tedavi alan hastaların 2' si (%6.06) talidomid bazlı rejim (T,TD) , 8' i (%24.2) bortezomib bazlı rejim (VD,VCD) , 20'si (%60.6) lenalidomid bazlı rejim (RD) , 3'ü (%9.09) diğer tedavi (VRD, Karfilzomib) seçeneklerini içeren tedavileri almaktaydı.

Tablo 14: 4.basamak kemoterapi alan hasta sayısı ve yüzdeleri

Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı (N)	Hasta yüzdesi(%)
Talidomid bazlı rejim (T,TD)	2	%6.06
Bortezomib bazlı rejim (VCD,VD)	8	%24.2
Lenalidomid bazlı rejimler (RD)	20	%60.6
Diğer tedavi rejimleri (VRD, Karfilzomib)	3	%9.09

4. basamak tedavide talidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 37 ay, bortezomib bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 46.5 ay, lenalidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 39 ay, diğer tedavi seçeneklerini alan hastaların median yaşam süresi 78 aydı. 4. basamak tedavide sağkalım açısından bortezomib bazlı rejim alan hastalar ile lenalidomid bazlı rejim alan hastaları karşılaştırdık. Bortezomib bazlı rejim alan grupta median yaşam süresi daha uzundu ancak sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.316$).



Grafik 14: 4. basamak tedavide bortezomib ve lenalidomid bazlı rejim sağkalım eğrisi

5. basamak tedavi alan 9 hasta vardı. Bu hastaların 2' si bortezomib bazlı rejim(VCD) , 5' i lenalidomid bazlı rejim (R,RD) , 2' si diğer tedavi (DT-PACE, Karfilzomib) tedavileri almaktaydı. Bortezomib bazlı rejim alan hastanın yaşam süresi 46 ay, lenalidomid bazlı rejim alan hastaların median yaşam süresi 59 ay, diğer tedavi rejimlerini alan hastaların median yaşam süresi 58 aydı. 5.

basamak tedavi alan hastaların sayısı az olduğundan sağkalım açısından istatistiksel analiz yapılamadı.

180 hastanın 46' sına (%25.5) otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmış. Otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların ortalama yaşam süresi 50 ay , otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmayan hastaların ortalama yaşam süresi 25.5 ay idi. Otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi daha uzundu ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Klinik takiplerinde hastaların 101' inde (%56.1) ölüm gerçekleşti. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde ölüm belgeleri doldurulan hastaların ölüm nedenleri hakkında bilgilere ulaşılmış olup hastanemiz dışında ölüm belgeleri doldurulan hastaların Ölüm Bildirim Sisteminden (ÖBS) ölüm tarihleri öğrenilmiş fakat ölüm nedenlerine ulaşılamamıştır. Ölüm izlenen hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde 55' i (%54.5) enfeksiyon (pnömosepsis,ürosepsis), 3' ü (%3) kanama (gastrointestinal kanama, serebral kanama), 2' si (%2) akut böbrek yetmezliği, 16' sı (%15.8) diğer nedenler (koroner arter hastalığı, pulmoner emboli, dekompanse kalp yetmezliği, ileus) idi. Hastaların 25' i (%24.8) hastanemiz dışında exitus olmuş olup ölüm nedenlerine ulaşılamamıştır.

5.TARTIŞMA

Plazma hücrelerinin malign neoplazmi olan multiple myelomun görülme sıklığı yılda 5/100000 olgu kadardır. ABD ' de ikinci yaygın hematolojik malignite olup yılda tahmini 19900 yeni tanı ve 10790 multiple myelom nedeni ile ölüm olacağı saptanmıştır (46). ABD ' de her yıl 11200 erkek hasta, 8700 kadın hasta multiple myelom tanısı almaktadır ve erkek cinsiyette daha fazla görülmesinin nedeni bilinmemektedir (22). Costa ve ark. yaptıkları bir çalışmada multiple myelomda erkek cinsiyetin erken mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır (55). Çin' de 206 multiple myelom hastası ile yapılan çalışmada 138 erkek, 68 kadın hasta olup cinsiyetin sağkalıma etkisi gösterilememiştir (13). 10750 hastayı içeren bir çalışmada hastaların 4597' si kadın cinsiyet, 6153' ü erkek cinsiyette olup median yaşam süreleri sırasıyla 45 ay, 44 ay şeklinde raporlanmıştır (53). Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan 180 hastanın 100' ü erkek (%55.6), 80' i (%44.4) kadın idi ve erkek cinsiyette ortalama yaşam süresi 31.2 ay, kadın cinsiyette ortalama yaşam süresi 32.4 ay olarak saptandı ve cinsiyet ile sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.786$). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Yaş multiple myelomda güçlü bir prognostik faktör olmaya devam etmektedir. 65 yaş ve üzeri hastalarda median sağkalım 4-6 yıl iken; daha genç yaş grubunda median sağkalım 10 yıla kadar uzayabilir (59). 2316 hasta içeren IFM çalışmasında indüksiyon kemoterapisi (VAD veya bortezomib bazlı rejim) sonrasında OKIT (otolog kemik iliği transplantasyonu) yapılan hastalarda 60-66 yaş grubundaki hastalar ile 60 yaşın altındaki hastalar kıyaslandığında sağkalımın 60-66 yaş grubunda belirgin kısa olduğu görülmüştür. Ölüm riski yaşla birlikte artmakta olup her 10 yılda %22 oranında artmaktadır (59). Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan 180 hastanın 96' sı (%53.3) 65 yaş altı, 84' ü (%46.7) 65 yaş ve üzeri idi. 65 yaş altı hastaların ortalama yaşam süresi 41.3 ay, 65 yaş ve üzeri hastaların ortalama yaşam süresi 20.7 ay olarak raporlandı ve istatistiksel olarak yaşam süresi ile yaş aralığı ilişkisi anlamlı idi ($p<0.001$). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi. Son zamanlarda 56 hasta içeren bir prospektif çalışmada ise 70 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalara 140 mg/m² melfalan sonrası OKIT yapılmış ve sağkalımda yaş bu çalışmada anlamlı çıkmamıştır (59).

TAO Zhong-fei ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların %45.1 'i IgG myelomu, %18.9 'u IgA myelomu, %8.7 'si IgD myelomu, %10.2 ' si kappa hafif zincir myelomu, %12.1' i lambda hafif zincir myelomu, %4.4 'ü non-sekretuar myelom şeklinde olup median sağkalımları sırasıyla şu şekildedir: IgG myelomu 33 ay, IgA myelomu 31 ay, IgD myelomu 61 ay, kappa hafif zincir myelomu 79 ay, lambda hafif zincir myelomu 30 ay, non-sekretuar myelom 27 ay. Gruplar arasında kappa ve lambda myelomu arasında sağkalım açısından belirgin fark saptanmışken (p <0.05) diğer gruplar arasında sağkalım açısından belirgin fark yoktu (13). Greipp ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların 5894' ü IgG myelomu, 2375' i IgA myelomu, 1035' i hafif zincir myelomu olup hastaların median yaşam süreleri sırasıyla 49 ay, 40 ay, 35 ay ay olarak raporlanmıştır (53). Bizim çalışmamızda hastalar immunglobulin subtiplerine göre gruplandırıldığında 81' i (%45) IgG myelomu, 63' ü (%35) IgA myelomu, 33'ü (%18.3) hafif zincir myelomu , 2' si (%1.1) non-sekretuar myelom olup literatür ile uyumlu olarak IgG myelomu çoğunlukta idi. Ig G myelomu olan hastaların median yaşam süresi 29 (1-132) ay, Ig A myelomu olan hastaların median yaşam süresi 36.8 (1-126) ay, hafif zincir myelomu olan hastaların median yaşam süresi 26.2 (1-91) ay, non-sekretuar myelomlu hastaların median yaşam süresi 67 (62-72) ay olarak raporlandı. Paraprotein tipi ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.169).

Anemi multiple myelom hastaları üzerinde belirgin etkiye sahiptir ve kötü prognostik faktörlerdendir (64). Median yaşı 61, %67' si erkek ve %33'ü kadın hastalardan oluşan 82 hastayı içeren bir çalışmada aneminin sağkalımda belirgin etkisi olmadığı gösterilmiştir (52). 206 hastayı içeren bir çalışmada hemoglobin değeri ≥ 10 gr/dl olan hastaların median yaşam süresi 45 ay, hemoglobin değeri < 10 gr/dl olan hastaların median yaşam süresi 27 ay olarak raporlanmıştır (p=0.01) (13). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anında 79' unda (%43.9) hemoglobin değeri < 10 gr/dl , 101' inde (%56.1) ≥ 10 gr/dl idi. Hemoglobin değeri < 10 gr/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 23 ay, hemoglobin değeri ≥ 10 gr/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 38.5 ay olarak raporlanmış olup hemoglobin değeri ile sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

189 multiple myelom hastasını içeren bir çalışmada hastaların mutlak lenfosit sayısı, mutlak monosit sayısı, lenfosit/monosit oranının sağkalım ile ilişkisi incelenmiş. Çalışmada düşük mutlak lenfosit sayısı ($<1400/\mu\text{L}$), yüksek mutlak monosit sayısı ($\geq 490/\mu\text{L}$) ve düşük mutlak lenfosit sayısı/mutlak monosit sayısı oranının zayıf prognostik faktör olduğu raporlanmıştır (82). Biz çalışmamızda hastaların tanı anındaki wbc (beyaz küre) sayıları ile sağkalım ilişkisini inceledik. Çalışmamızda tanı anında hastaların 58'inde (%32.2) wbc (beyaz küre) değeri $<4500/\mu\text{L}$, 105'inde (%58.3) wbc değeri $4500-10500/\mu\text{L}$, 17'sinde (%9.4) wbc değeri $>10500/\mu\text{L}$ idi. Wbc değeri $<4500/\mu\text{L}$ olan hastaların median yaşam süresi 26 ay, wbc değeri $4500-10500/\mu\text{L}$ olan hastaların median yaşam süresi 34.7 ay, wbc değeri $>10500/\mu\text{L}$ olan hastaların median yaşam süresi 32.5 ay olarak raporlandı. Tanı anında wbc değeri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.203$).

Asian Tertiary Medical Center ' da Ocak 2002-Nisan 2015 tarihleri arasında 451 hasta ile yapılan bir çalışmada erken mortalite oranı %12.6 saptanmıştır. Bu çalışmada erken mortalite erkek cinsiyet, düşük serum albumin ($<3.5\text{g/dL}$), yüksek düzeltilmiş serum kalsiyum ($\geq 12\text{mg/dL}$), yüksek LDH (250U/L) düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (83). S9321 (INT 0141) çalışmasında yüksek serum LDH düzeyi, düşük trombosit sayısı, yüksek düzeltilmiş kalsiyum değeri, yüksek C-reaktif protein düzeyi ve hastanın ek komorbid hastalıkları olması hastalığın agresif gidişi ile ilişkilendirilmiştir (88). Çalışmamızda tanı anında hastaların düzeltilmiş kalsiyum değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların tanı anında 145' inde (%80.6) düzeltilmiş kalsiyum değeri $<11.5\text{mg/dl}$, 35'inde (%19.4) düzeltilmiş kalsiyum değeri $\geq 11.5\text{mg/dl}$ idi. Düzeltilmiş kalsiyum değeri $<11.5\text{mg/dl}$ olan hastaların ortalama yaşam süresi 34 ay, düzeltilmiş kalsiyum değeri $\geq 11.5\text{mg/dl}$ olan hastaların ortalama yaşam süresi 22.5 ay olarak raporlandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Akut böbrek yetmezliği ile başvuran multiple myelom hastaları normal renal fonksiyonlara sahip hastalar ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptir. Prognoz renal hasarın şiddeti ile ilişkilidir. Haynes ve ark. yaptığı tek merkezli bir çalışmada diyaliz ihtiyacı gereken hastalarda median yaşam süresinin 12 ayın altında olduğu raporlanmıştır (65). Dimopoulos ve ark. yaptığı

bir çalışmada ise renal yetmezlik erken mortalite ile ilişkilendirilmiş olup bazı serilerde %30' a varan oranda ilk 2 ay içinde ölüm izlenmiştir (81). Biz hastalarda tanı anında kreatin değerleri ve hastaların izlemlerindeki diyaliz ihtiyacı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların tanı anında 135' inde (%75) kreatinin değeri <2mg/dl, 45' inde (%25) ≥ 2 mg/dl idi. Tanı anında kreatinin değeri <2mg/dl olan hastaların ortalama yaşam süresi 35.5 ay, kreatinin değeri ≥ 2 mg/dl olanların ortalama yaşam süresi 20.2 ay olarak raporlandı ve istatikselsel olarak anlamlı idi. (p=0.003). Hastaların 24' ünde (%13.3) diyaliz ihtiyacı gelişmişken, hastaların 156' sında (%86.7) diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Diyaliz ihtiyacı gelişen hastaların ortalama yaşam süresi 17 ay iken diyaliz ihtiyacı gelişmemiş olanlarda 34 ay olarak raporlandı ve istatikselsel olarak anlamlı idi (p=0.01). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Çin' de yapılan bir çalışmada trombosit sayısı ile hastaların median yaşam süresi incelendiğinde trombosit sayısı <130 000/ μ L olan 82 hastanın median yaşam süresi 29 ay, trombosit sayısı ≥ 130 000/ μ L olan 124 hastanın median yaşam süresi 43 ay olarak saptanmıştır (p=0.03) (13). Pei-Hsu ve ark. yaptığı bir çalışmada trombosit sayısı <150 000/ μ L olan hastalar trombosit değeri normal olanlara göre daha erken mortalite ile ilişkilendirilmiştir (83). Biz çalışmamızda hastaların tanı anındaki trombosit sayısı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda hastaların tanı anında 70' inde (%38.9) trombosit sayısı <140 000/ μ L, 110' unda (%61.1) trombosit sayısı ≥ 140 000/ μ L idi. Tanı anında trombosit sayısı <140 000/ μ L olan hastaların ortalama yaşam süresi 28.2 ay, trombosit sayısı ≥ 140 000/ μ L olanların ortalama yaşam süresi 34 ay olarak raporlandı. Trombosit sayısı ≥ 140 000/ μ L olanların ortalama yaşam süresi daha uzun izlendi fakat istatikselsel olarak anlamlı değildi (p=0.210). Bu bulgu literatür ile uyuşmamaktaydı. Fakat trombosit sayısı düşüklüğünün derecesi arttığında belki de sağkalım açısından trombosit sayısı istatikselsel olarak anlamlı çıkacaktır. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki hemoglobin, trombosit, wbc, beta 2 mikroglobulin, düzeltilmiş kalsiyum, kreatinin, sedimentasyon düzeyleri arasında çok değişkenli analiz yapıldı. Trombosit sayısı bağımsız prognostik faktör olarak raporlanıp trombosit sayısı <140 000/ μ L olanlarda ölüm oranınının 6.29 kat daha fazla olduğu bulundu (p<0.001). Bu bulgu literatürle benzerlik göstermekteydi.

482 hastayı içeren IFM 2005-01 çalışmasında Beta 2 mikroglobulin düzeyinin >3 mg/l üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (89). Mısır' da 89 yeni tanı multiple myelom hastası ile yapılan bir çalışmada Beta 2 mikroglobulin cut off değeri 2.7 mg/l alınmış. Beta 2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği kötü prognoz ve ileri evre ile ilişkilendirilmiştir ($p<0.001$) (91). Biz de çalışmamızda hastaların Beta 2 mikroglobulin düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda hastaların tanı anında 68' inde (%37.8) Beta 2 mikroglobulin değeri $<3,5$ mg/l, 55' inde (%30.6) Beta 2 mikroglobulin değeri 3.5-5.5 mg/l, 51' inde (%28.3) Beta 2 mikroglobulin değeri >5.5 mg/l idi. Beta 2 mikroglobulin değeri $<3,5$ mg/l olan hastaların median yaşam süresi 43.9 ay, Beta 2 mikroglobulin değeri 3.5-5.5 mg/l olan hastaların median yaşam süresi 27.9 ay, Beta 2 mikroglobulin değeri >5.5 mg/l olan hastaların median yaşam süresi 20.8 ay olarak raporlandı. Çalışmamızda Beta 2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği sağkalımda kötü prognostik faktör olarak tespit edildi ($p<0.001$). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Fas' da yapılan bir çalışmada hastaların Beta 2 mikroglobulin, C-reaktif protein, sedimentasyon değerlerinin prognoz üzerinde etkisi incelenmiştir. Beta 2 mikroglobulin ve C-reaktif protein düzeyi mortalite de önemli rol oynarken sedimentasyon mortalite açısından anlamlı bulunamamıştır (71). Biz çalışmamızda hastaların tanı anındaki sedimentasyon değeri ile sağkalım ilişkisini inceledik. Çalışmamızda hastaların tanı anında 97' sinde (%53.9) sedimentasyon değeri <50 mm/sa, 67' sinde (%37.2) sedimentasyon değeri 50-100mm/sa, 16' sında (%8.9) sedimentasyon değeri >100 mm/sa idi. Tanı anında sedimentasyon değeri <50 mm/sa olan hastaların median yaşam süresi 37.9 ay, sedimentasyon değeri 50-100mm/sa olan hastaların median yaşam süresi 26.1 ay, sedimentasyon değeri >100 mm/sa olan hastaların median yaşam süresi 17.5 ay idi. Sedimentasyon değeri ile sağkalım arasındaki ilişki literatürün aksine çalışmamızda anlamlı idi ($p=0.007$).

Osteolitik kemik lezyonları (OKL) multiple myelomlu hastaların izleminde yaklaşık %90' ında gelişir ve OKL sonucu şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırıklar, vertebra destrüksiyonu, medulla spinalis kompresyonu, hiperkalsemi gibi ciddi bulgular izlenir. OKL hastaların yaşam kalitesini negatif yönde etkileyip

sağkalımı da içeren uzun vadeli sonuçları da etkiler (69). Çin’ de yapılan çalışmada da iskelet lezyonları multiple myelomda sağkalımı etkileyen faktörler arasında anlamlı bulunmuştur ($p=0.04$) (13). Biz çalışmamızda osteolitik kemik lezyonu varlığı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda hastaların 147’ sinde (%81.7) osteolitik kemik lezyonu rapor edildi. Osteolitik kemik lezyonu saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 28.2 ay, osteolitik kemik lezyonu olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 47.4 ay olarak rapor edildi. Osteolitik kemik lezyonu olmayan hastaların sağkalım süreleri daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Kemik iliği plazma hücre oranı ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği Iman A Abdelgawad ve ark. yaptığı 89 kişilik çalışmada kemik iliği plazma hücre oranı cut off değeri %30 kabul edilmiştir. Düşük kemik iliği plazma hücre oranı daha iyi hastalıksız sağkalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir ($p=0.01$) (91). Bizde çalışmamızda hastaların kemik iliği biyopsisi patolojisinde plazma hücre oranları ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda hastaların kemik iliği biyopsisinde 18’ inde (%10) da kemik iliği plazma hücre oranı $< \%10$, 57’ sinde (%31.7) kemik iliği plazma hücre oranı %10-30, 64’ ünde (%35,6) kemik iliği plazma hücre oranı %30-70, 37’ sinde (%20,6) kemik iliği plazma hücre oranı $> \%70$ idi ve kemik iliği biyopsisi plazma hücre oranı ile yaşam süreleri arasında ters orantılı ilişki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Ekstramedüller hastalık yüksek riskli myelom olarak değerlendirilip daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilidir. Usmani ve ark. yaptığı bir çalışmada OKIT yapılan hasta grubunda ekstramedüller hastalığı olanlarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %31 iken ekstramedüller hastalık olmayan grupta %59 olarak raporlanmıştır (80). İtalya ‘da yapılan bir prospektif çalışmada ekstramedüller hastalık saptanan hasta grubunda daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları rapor edilmiştir (47). Biz çalışmamızda ekstramedüller plazmositom ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda hastaların tanı ve takibi süresince 46’ sında (%25.6) ekstramedüller plazmositom saptanmışken 134’ ünde (%74.4) ekstramedüller

plazmositom saptanmamış olup ekstramedüller plazmositomu olan hastalarda ortalama yaşam süresi 34 ay, ekstramedüller plazmositomu olmayanlarda ortalama yaşam süresi 31 ay olarak raporlandı. Literatürün aksine çalışmamızda ekstramedüller plazmositomla sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p=0.578$).

Plazma hücreli lösemi, plazma hücre diskrazileri arasında en agresif seyirli formlardan birisidir. Fernandez ve ark. yaptığı bir çalışmada plazma hücreli lösemi gelişen hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranının %10' un altında olduğu raporlanmıştır (79). Biz de çalışmamızda takibinde plazma hücreli lösemiye transformasyon izlenen hastalarla sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastalarımızın 5' inde (%2.8) takiplerinde plazma hücreli lösemiye transformasyon gelişti. Plazma hücreli lösemiye transformasyon izlenen hastaların ortalama yaşam süresi 35.4 ay, plazma hücreli lösemiye transformasyon izlenmeyen hastaların ortalama yaşam süresi 31.6 ay olarak raporlandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.783$). Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermemektedir. Bunun nedeni ise hastalarımızda geç dönemde multiple myeloma sekonder plazma hücreli lösemi gelişmesi olup hastalar plazma hücreli lösemi geliştikten kısa bir süre sonra exitus olmuştur.

Serum Beta 2 mikroglobulin, serum albumin, trombosit sayısı, serum kreatinin ve yaş multiple myelomda önemli prognostik faktörlerdendir. Serum Beta 2 mikroglobulin ve albumin düzeyleri ile üç evreden oluşan basit ve kuvvetli prognostik bir evreleme sistemi oluşturulmuştur(ISS evreleme sistemi). Durie – Salmon Evreleme sistemi ise 1975 ' li yıllarda Durie ve Salmon tarafından tümör yükünü göstermek amacıyla düzenlenmiştir (41). Durie-Salmon evreleme sistemi 25 yılın üzerinde en sık kullanılan evreleme sistemi olmuştur. Fakat son yıllarda Beta 2 mikroglobulinin sağkalımda güçlü ve güvenilir bir prognostik faktör olması üzerine yerini ISS evreleme sistemine bırakmıştır (73). Median yaşı 60 olan 10750 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların % 28.9' u ISS Evre I, % 37.5' i ISS Evre II, %33.6' sı ISS Evre III olarak gruplandırılmış olup median yaşam süreleri sırasıyla 62 ay, 45 ay, 29 ay olarak raporlanmıştır ($p<0.001$). Yine aynı çalışmada hastalar ISS ve DS evreleme sistemine göre karşılaştırılmışlar. Durie Salmon Evre 1A hastaların

median yaşam süresi de 62 ay, DS Evre 2A hastaların median yaşam süresi 58 ay , DS Evre 3A hastaların median yaşam süresi 44 ay olarak raporlanmış. Tümör yükünden bağımsız olarak ISS Evre III; DS evre 1,2,3 'ün B alt tipini (serum kreatinin ≥ 2 mg/dl) tanımlar. Serum kreatinin düzeyi ≥ 2 mg/dl 1832 total hasta grubunda hastaların %82 ' sinin Beta 2 mikroglobulin düzeyi ≥ 5.5 mg/dl olup bu hastalar ISS Evre III olarak sınıflandırılmışlar. Serum Beta 2 mikroglobulin düzeyi, serum kreatinin değerine göre prognozda çok daha güçlü bir faktördür (62). Biz hastalarımızı ISS ve DS evreleme sistemine göre gruplandırdık ve evre ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda hastaların 42' si (%23.3) ISS evreleme sistemine göre Evre I, 79' u (%43.9) Evre II, 56' sı (%31.1) Evre III olup median yaşam süreleri sırasıyla 43.8 ay, 33.5 ay, 20.5 ay olarak raporlandı ($p<0.001$). Hastalarımızın 24' ü (%13.3) Durie-Salmon evreleme sitemine (DS) göre Evre 1, 115' i (%63.9) Evre 2, 38' i (%21.1) Evre 3 olup median yaşam süreleri sırasıyla 51.4 ay, Evre 2 hastaların ortalama yaşam süresi 33.8 ay, Evre 3 hastaların ortalama yaşam süresi 13.3 ay olarak raporlandı ($p<0.001$). Literatürde olduğu gibi bizim de Evre 2 hastalarımız çoğunlukta olup yaşam süresi evre ilerledikçe azalmaktaydı.

Yeni tanı multiple myelom hastasında tedavide ilk verilecek karar hastaların otolog kemik iliği transplantasyon (OKIT) adayı olup olmadığıdır. Genç, komorbid hastalığı olmayan ve performansı iyi olan hastalarda yüksek doz kemoterapi ve sonrasında OKIT genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve tam remisyon oranlarını artırmaktadır (78). Palumbo ve ark. 273 hasta ile yaptıkları çalışmada yüksek doz melfalan sonrası OKIT ile konsolidasyon tedavisi yapılan hasta grubu ile lenalidomid bazlı rejim (melfelan, prednizon, lenalidomid) ile konsolidasyon tedavi yapılan hasta grubunu sağkalım açısından karşılaştırmışlar. OKIT uygulanan grupta daha yüksek progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir (sırasıyla 43, 22.4 ay) ($p<0.001$) (89). Bizde çalışmamızda otolog kemik iliği transplantasyonu ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda 180 hastanın 46' sına (%25.5) otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların ortalama yaşam süresi 50 ay , otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmayan hastaların ortalama yaşam süresi 25.5 ay olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Multiple myelomdaki tecrübelerimiz

yüksek doz kemoterapi sonrası OKIT' in daha iyi sağkalım oranları ile birlikte olduğu yönünde olup bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi.

Son yıllarda transplanta uygun hastaların indüksiyon tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. İndüksiyon tedavisinde VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon) rejimi sık kullanılan rejimlerden olup nörotoksisite yan etkisi ve tedavide yeterli etkinlikte olmaması nedeni ile terk edilmeye başlanmıştır. Fakat Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödeme talimatlarına göre ülkemizde zorunlu olarak kullanılmaktadır.

Sonneveld ve ark. yaptığı 827 hastayı içeren bir çalışmada hastaların 414' üne VAD kemoterapi rejimi (vinkristin, doksorubisin, deksametazon), 413' üne bortezomib içeren 3 lü tedavi rejimi (PAD) verilmiştir. Bortezomib içeren rejim (PAD) alan hastalarda median yaşam süresi VAD kemoterapi rejimini alan hastalara göre daha uzun saptanmıştır (35 ay, 28 ay) ($p=0.002$). Progresyonsuz sağkalım süreleri ise VAD kolunda 28 ay, PAD kolunda 34 ay olarak raporlanmıştır ($p=0.001$). Bu faz III çalışmada bortezomib içeren tedavinin tam yanıt oranını, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalım oranlarını anlamlı derecede arttırdığı gözlemlenmiştir (97).

482 hastadan oluşan bir çalışmada bortezomib içeren rejim (VD) ile VAD kemoterapi rejimi karşılaştırılmıştır. Bu faz III çalışmada bortezomib içeren rejimde progresyonsuz sağkalım VAD rejimine göre daha uzun saptanmışsa da (36 ay, 29.7 ay) uzun dönem takipte her iki tedavinin birbirine üstünlüğü görülmemiştir (3 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %81.4, %77.4) (48).

IFM 2005-01 çalışmasında OKIT öncesi bortezomib bazlı rejim (VD) ile VAD rejimi yanıt oranları, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırılmış olup bortezomib bazlı rejimde daha iyi yanıt ve sağkalım oranları elde edilmiştir (99). Cavo ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 200 hastada VAD kemoterapi rejimi (vinkristin+doksorubisin+deksametazon) ile TD (talidomid+deksametazon) kemoterapi rejimi karşılaştırılmış olup talidomid kolunda tedaviye yanıtta belirgin artış gözlenmiştir (VAD:%52, TD:%76) (55).

Transplanta uygun olmayan ve yaşlı, performansı kötü hastalarda 2000 yılından önce MP (melphalan+ prednizolon) ile %50-60 ' a varan yanıt oranları

ve yaklaşık 2 yıl ortalama remisyon süresi bildirilmiştir (100). Günümüzde yapılan çalışmalarda OKIT planlanmayan hastalarda MP rejimine Talidomid eklenmesi (MPT) ile daha fazla yanıt oranı, daha fazla progresyonsuz sağkalım oranları sağlanmıştır (106). GIMEMA çalışmasında hastalara 6 ay boyunca MP (melphalan+ prednizolon) ve MPT (melphalan+ prednizolon+talidomid) tedavileri verilmiş ve MPT kolunda daha iyi yanıt oranları, daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir (106). 447 hastayı içeren IFM 99-06 çalışmasında yine MP ve MPT tedavileri karşılaştırılmış olup benzer sonuçlar elde edilmiştir (107). VİSTA çalışmasında ise MP (melphalan+ prednizolon) ve VMP (bortezomib+ melphalan+ prednizolon) tedavileri karşılaştırılmış olup median progresyonsuz sağkalım süresi sırasıyla 17 ay, 24 ay; 3 yıllık genel sağkalım oranı %54, %68 olarak raporlanmıştır (103). Rajkumar ve ark. 34 yeni tanı olup tedavi almayan hasta grubunda RD (lenalidomid+deksametazon) tedavisi ile genel yanıt oranı %91 ; bunun %6 'sı tam remisyon ,% 32 'si de çok iyi kısmi yanıt olarak raporlanmıştır (108).

Bu çalışmalar yeni tanı multiple myelom hastalarında tedavide ilk verilecek kararın öncelikle hastanın OKIT açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Hastalar OKIT adayı değil ise uzun yıllardır kullanılan MP ve MPT tedavi seçenekleri arasında yer almakta olup yapılan çalışmalarda MPT, MP tedavisine üstün bulunmuştur. Yine VAD kemoterapi rejimi seçenekler arasında olup yan etkiler ve tedavi etkinliği nedeni ile terk edilmek istense de diğer basamak tedavilere geçmek açısından Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) geri ödeme talimatlarına göre kullanımı zorunludur. Bortezomib içeren üçlü rejimler yapılan çalışmalarda VAD rejimine göre daha üstün bulunmuş olup ülkemizde SGK geri ödemesi ile yeni tanı hastada ilk tedavide kullanımı açısından sınırlıdır. Son yıllarda ülkemizde bortezomib; 65 yaş ve üzeri transplantasyon şansı olmayan multiple myelom hastalarında ya da 13. kromozomda delesyon saptanan hastalarda çok ajanlı kemoterapi şeması yanında uygun kombinasyon tedavilerinde geri ödeme almıştır. Bu da yaşlı hasta grubunda daha iyi yanıt ve sağkalım oranları izlenebileceğini düşündürmektedir. İlk tedavi seçeneği açısından lenalidomid ile yapılan çalışmalar güzel sonuçlar doğurmuş olsa da şuan için multiple myelomda 1.

tedavi seçeneği olarak değil relaps refrakter multiple myelomda kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise hastalara verilen tedaviler 1.,2.,3.,4., ve 5. basamak tedavi şeklinde sınıflandırıldı. Genellikle 3.,4. ve 5. basamak tedavileri alan hastalar tedaviye dirençli, nüks gelişmiş ya da idame tedavileri alan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastalarımızın 20' sine (%11.1) tedavi başlanmamış olup bunlar asemptomatik myelom ile takip edilen hastalar ve tanı anından kısa bir süre sonra exitus olan hastalardı. Çalışmamızda 1.basamak tedavi alan hastalar ; VAD rejimi, talidomid bazlı rejim (MPT,TD), bortezomib bazlı rejim (VCD, VD, MVP) ve diğer tedavi (MP) rejimlerini alan hastalardan oluşmaktaydı. 1.basamak tedavide; 180 hastanın 106 'sı(%58.8) VAD rejimi, 28'i (%15.5) talidomid bazlı rejim, 23'ü (%12.7) bortezomib bazlı rejim, 3'ü (%1.6) diğer tedavi rejimlerini almış olup median yaşam süreleri sırasıyla 35.5 ay, 14 ay, 8 ay, 72 ay idi. Çalışmamızda VAD rejimini alan hastalar ile talidomid bazlı rejim alan hastalar karşılaştırıldığında VAD kemoterapi rejimini alanların sağkalım süreleri daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$). VAD kemoterapi rejimini alan hastalar ile bortezomib bazlı rejim alan hastalar karşılaştırıldığında VAD kemoterapi rejimini alanların sağkalım süreleri daha uzundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.552$). Bortezomib bazlı rejim alan hastalar ile talidomid bazlı rejim alan hastalar karşılaştırıldığında talidomid bazlı rejim alan hastaların sağkalım süreleri daha uzundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.407$). Çalışmamızda literatürdeki bulguların aksine ilk basamakta VAD kemoterapi rejimi alan hastaların median yaşam süresi diğer tedavi seçeneklerine göre daha uzun olup VAD kemoterapi rejimi ile talidomid bazlı rejim karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı idi. SGK' nın geri ödeme koşulları nedeniyle VAD kemoterapi rejimi alan hasta sayısının daha çok olması çalışmamızın bu şekilde sonuçlanmasının bir nedeni olabilir. Yine oral tedavilere hasta uyumsuzluğu da bu sonucun bir nedeni olabilir. Hasta sayısı azlığı nedeni ile diğer tedavi seçeneklerini dışlayıp 1.basamakta VAD kemoterapi rejimi, talidomid bazlı rejim, bortezomib bazlı rejim sağkalım açısından karşılaştırıldığında bortezomib bazlı rejim alanların median yaşam

süresi 8 ay olmasına karşın Kaplan meier yöntemi ile bakıldığında bortezomib bazlı rejimin kümülatif sağkalımı daha uzun görülmektedir.

Çalışmamızda 2. basamak tedavi alan hasta sayısı 121 olup 2.basamak tedavi alan hastalar VAD rejimi, talidomid bazlı rejim (TD,MPT,T), bortezomib bazlı rejim (VD,VCD,VMP), lenalidomid bazlı rejim (RD) seçeneklerini alan hastalardan oluşmaktaydı. 2. basamak tedavi alan hastaların 2' si (%1.6) VAD kemoterapi rejimi, 26' sı (%21.4) talidomid bazlı rejim, 86' sı (%71) bortezomib bazlı rejim, 7' si (%5.7) lenalidomid bazlı rejim tedavileri almış olup median yaşam süreleri sırasıyla 81.5 ay, 35 ay, 37 ay, 13 ay dı. Biz bu tedavi basamağında VAD rejimi alan hastalar ile lenalidomid bazlı rejim alan hastaların sayısı az olduğundan sağkalım açısından talidomid bazlı rejim ve bortezomib bazlı rejim alan hastaları karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.771).

Otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile belirgin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzamalar elde edilmesine karşın multiple myelomda genellikle kür söz konusu olmayıp hastaların büyük bir çoğunluğu ikinci sıra ve diğer sıra tedavileri almak durumunda kalmaktadır. Tedaviye dirençli ya da nüks etmiş hastalarda ele alınması gereken karar hastaların tedavi zamanlamasıdır. Eğer hastada CRAB bulguları (hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonları) varsa hasta derhal tedavi edilmelidir. Relaps refrakter hastalarda tedavide lenalidomid, bortezomib, karfilzomib içeren tedavi rejimleri ve bunların kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar (siklofosamid, melfalan), doksorubisin ve lipozomal doksorubisin, bendamustin gibi ilaçlarla kombinasyonları kullanılır (60).

Nüks etmiş multiple myelom hastalarında yapılan MM-009 çalışmasında hastaların 177' sine RD (lenalidomid+deksametazon) tedavi rejimi, 176 ' sına ise plasebo verilmiştir. Hastaların RD tedavi rejimi alan grupta median sağkalım süresi 29.6 ay, plasebo grubunda 20.2 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0.001) (109). 482 hasta ile yapılan APEX çalışmasında bortezomib içeren tedavi rejimlerinin relaps refrakter multiple myelomda iyi bir tedavi seçeneği olduğu raporlanmıştır (48). Nüks etmiş 792 hastadan oluşan bir çalışmada hastalar iki ayrı gruba ayrılıp bir gruba karfilzomib, lenalidomid,

deksametazon; diğer gruba ise lenalidomid, deksametazon tedavileri verilmiş. Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon kolunda daha iyi yanıt ve progresyonsuz sağkalım oranları elde edilmiştir ($p<0.001$) (110).

Bizim çalışmamızda 3.,4. ve 5. basamak tedavileri alan hastalar tedaviye dirençli, nüks gelişmiş ya da idame tedavileri alan hastalardan oluşmaktaydı. 3.basamak tedavi alan 69 hasta vardı. 3.basamak tedavi alan hastaların 6'sı (%8.6) talidomid bazlı rejim (TCD), 35' i (%50.7) bortezomib bazlı rejim (VCD,VD), 23'ü (%33.3) lenalidomid bazlı rejim (RD,RCD) , 5' i (%7.2) diğer tedavi (DT-PACE,COEP,VRD,VTD) seçeneklerini içeren tedavileri almakta olup median yaşam süreleri sırasıyla 45 ay, 46 ay, 32 ay, 36 aydı. Talidomid bazlı rejim alan hastalar bortezomib bazlı rejim ve lenalidomid bazlı rejim alan hastalarla sağkalım açısından karşılaştırıldığında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.286$, $p=0.323$). Bu basamakta daha çok bortezomib bazlı rejim alan hastalar mevcut olup özellikle diğer tedavi (DT-PACE,COEP,VRD,VTD) seçenekleri ile kıyaslandığında median yaşam süresi daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.046$). Bortezomib bazlı rejimler literatürlerde olduğu gibi çalışmamızda da ileri tedavi basamaklarında olumlu sonuçlar doğurmuştur.

Çalışmamızda 4. basamak tedavi alan 33 hasta vardı. 4. basamak tedavi alan hastaların 2' si (%6.06) talidomid bazlı rejim (T,TD) , 8' i (%24.2) bortezomib bazlı rejim (VD,VCD) , 20 'si (%60.6) lenalidomid bazlı rejim (RD) , 3' ü (%9.09) diğer tedavi (VRD, Karfilzomib) seçeneklerini içeren tedavileri almakta olup median yaşam süreleri sırasıyla 37 ay, 46.5 ay, 39 ay, 78 aydı. Biz çalışmamızda hasta sayısı azlığı nedeni ile talidomid bazlı rejim ve diğer tedavi seçeneklerini alan hastaları dışlayıp bortezomib bazlı rejim alan hastalar ile lenalidomid bazlı rejim alan hastaları sağkalım açısından karşılaştırdık. Bortezomib bazlı rejim alan grupta median yaşam süresi daha uzundu ancak sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.316$). Literatürlerde olduğu gibi çalışmamızda da bortezomib ve lenalidomid tedavileri ile daha uzun median yaşam süreleri saptandı.

Çalışmamızda 5. basamak tedavi alan 9 hasta vardı. Bu hastaların 2' si bortezomib bazlı rejim(VCD) , 5' i lenalidomid bazlı rejim (R,RD) , 2' si diğer

tedavi (DT-PACE, Karfilzomib) tedavileri almakta olup median yaşam süreleri sırasıyla 46 ay, 59 ay, 58 aydı. Diğer tedavi seçeneklerini alan hastalardan biri ileri dönemde plazma hücreli lösemiye transforme olup DT-PACE kombinasyon tedavisi almıştır, diğeri ise karfilzomib tedavisi almıştır. İleri tedavi basamaklarında literatürler ile uyumlu olarak çalışmamızda da bortezomib, lenalidomid, karfilzomib içeren tedavileri alan hastalarda sağkalımın iyi yönde olduğu gösterilmiştir. Öte yandan hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, tedavi ya da hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar, izlemde gelişen enfeksiyon tablosu, akut böbrek yetmezliği gelişmesi de tedavi kadar sağkalımı etkileyen faktörlerdendir.

122 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %22 'sinde erken dönemde ölüm gerçekleştiği ve bu ölümlerin de %67' sinin enfeksiyon nedeni ile olduğu rapor edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda ise takibinde ölüm izlenen hastaların %54.5 'inde neden enfeksiyon olup sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nce izlenen multipl myelom hastaları retrospektif olarak incelenmiş ve hastalarımızın demografik verileri ve genel itibariyle bulgular literatürde yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde birçok hastalıkta olduğu gibi multiple myelom tedavisinde de ileri tedavi yöntemleri, sağlık uygulama tebliği gereği ilk sırada kullanılamamaktadır. İmmunomodülatuar ilaçlar, bortezomib ve karfilzomib gibi yeni ilaçların birinci sıra tedavide kullanılmasıyla multiple myelomda tedaviye yanıtlar ve sağkalım daha iyi olacaktır. Ülkemizde multipl myelom ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle ülkemizde benzer çalışmaların sayısı arttıkça Türkiye verileri de artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Durie BGM: Staging and kinetics of multiple myeloma. Semin Oncol 1986 ; 13 : 300-309.
2. Kyle RA : Multiple myeloma : How did it begin?. Mayo Clin Proc 1994; 69 : 680- 683
3. Greipp PR, Fonseca R. Plasma cell Dyscrasias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2555-2564, 2004
4. Kyle RA, Rajkumar SV, Lust JA. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.2565-2581, 2004..
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long term study of prognose in monoclonal gammopathy of undetermined significiance. N. Engl. J. Med 2002; 346:564-569
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 23: 3-9, 2009.
7. Keskin, A., 2006, Myelom tanı ve takibinde immunoloji laboratuvar incelemeler, Türk Hematoloji Derneği Myelom Günleri 4, s: 18:22, İzmir
8. Özsan ,GH., 2008, Multiple myelom biyolojisi, Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics, 1, S:5-8
9. Keklikoğlu, M., Tuzcu, M., 1995, The merc manual, Nobel Kitap, 16. Baskı, İstanbul s:1253-1256
10. The monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-757.
11. Riedel DA, Pottern LM, The Epidemiology of Multiple Myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6 :225-247

12. Sangfelt O, Osterborg A, Grander D, et al: Response to interferon therapy in patient with multiple myeloma correlates with expression of the bcl-2 pncoprotein. *Int J Cancer* 63:190,1995
13. TAO Zhong-fei, FU Wei-jun, YUAN Zhen-gang, WANG Dong-xing, CHEN Yu-bao and HOU Jian, Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma: a single centre study in China
14. Guyton A C ,Hall J E . Çev : Çavuşoğlu H, Yeğen B. *Tıbbi Fizyoloji*.11. Baskı 2007;980-988
15. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (MSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095-1110.
16. Lust JA, Donovan KA. The role of IL-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.*1999 Dec;13(6):1117-1125
17. Liu P, Leong T, Quan L, et al: Activating mutations N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations. Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial. *Blood* 88:2269,1996
18. Thinhofer I, Marschitz I, Henn T, et al: Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:610.
19. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. *Wintrobe's clinical hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2583- 2635, 2004.
20. De Roos AJ, Baris D, Weiss N, Herrinton LJ. Multiple Myeloma. *Cancer Epidemiology and prevention*, 3rd edition, Oxford University Press, Newyork, 919- 945, 2006.
21. Mundy GR, Bertolini DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol*; 13:291, 1986

22. This National Cancer Institute (NCI) NIH Publication No.08-1575 Revised August 2008
23. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer; a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res.* 2003 Oct 15;9 (13):4653-65
24. Donovan KA, Lacy MQ, Gertz MA, Lust JA. IL-1 beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia.* 2002 Mar; 16(3):382-5
25. Portier M, Moles JP, Mazars GR, et al: p53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992;7:2539
26. Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of IL-1 beta expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 1999 Jan 1;93 (1):300-305
27. S. Vincent Rajkumar and Angela Dispenzieri, Multiple Myeloma and Related Disorders, chapter 104:1991-2017e7
28. Lichtenstein A, Tu Y, Fady C. Interleukin-6 inhibits apoptosis of malignant plasma cells. *Cell Immunol* 162:248-255, 1995.
29. Kyle RA, Gertz, MA, Witzig, TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 :21-29
30. Marc S Raab, Klaus Podar, Iris Breitkreutz, Paul G Richardson, Kenneth C Anderson Multiple Myeloma *Lancet* 374: 324–39, 2009.
31. Chesi M, Brents LA, Ely SA, et al: Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma *Blood* 2001;97:729
32. Vanderkerken K, Asosingh K, Braet F, et al: Insulin-like growth factor-1 acts as a chemoattractant factor for 5T2 multiple myeloma cells. *Blood* 1999;93:235

33. Urashima M, Ogata A, Chauhan D, et al: Transforming growth factor-beta1:Differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. *Blood* 1996; 87:1928
34. Li P, Sanz I, O'Keefe RJ, et al: NF-kappaB regulates VCAM-1 expression on fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol* 2000;164:5990
35. Oyajobi BO, Mundy GR. Pathophysiology of myeloma bone disease. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DS. editor. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. 2. London, UK: Arnold:74–88, 2004.
36. Shaughnessy J., Tian E, Bell T., et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosome 13q14, site of a putative tumor suppressor gene in multiple myeloma. *Blood* 92 (suppl 1), 1998:259 a:2-23
37. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 29:467-471, 2003.
38. Fonseca R, Blood E, Rue M ve ark Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569-4575
39. Portier M, Moles J-P, Mazars G-R, et al. P53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992;7:2539
40. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875- 1883.
41. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 36:842-854, 1975
42. Şahin B., Multiple Myelomda Böbrek Hastalığı Türkiye Klinikleri *J Hem Onc-Special Topics* 1:65-68, 2008.

43. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL et al High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.* 1991;115:931-935
44. Bakker MHC, Van Reijl I, De Greef C, et al: The clonogenic precursor cell in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 18:221, 1995
45. Alexanian R, Barlogie B & Tucker S VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 1990;33:86-89
46. Cesana, C, Klersy, C, Barbarano, L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625-1634.
47. Zamagni, E., Patriarca, F., Nanni, C., Zannetti, B., Englari, E., Pezzi, A., Tacchetti, P., Buttignol, S., Perrone, G., Brioli, A., Pantani, L., Terragna, C., Carobolante, F., Baccarani, M., Fanin, R., Fanti, S. & Cavo, M. (2011) Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*, 118, 5989–5995.
48. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma
Paul G. Richardson, M.D., Pieter Sonneveld, M.D., Michael W. Schuster, M.D., David Irwin, M.D., Edward A. Stadtmauer, M.D., Thierry Facon, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Dina Ben-Yehuda, M.D., Sagar Lonial, M.D., Hartmut Goldschmidt, M.D., Donna Reece, M.D., Jesus F. San-Miguel, M.D., Joan Bladé, M.D., Mario Boccadoro, M.D., Jamie Cavenagh, M.D., William S. Dalton, M.D., Anthony L. Boral, M.D., Ph.D., Dixie L. Esseltine, M.D., Jane B. Porter, M.S., David Schenkein, M.D., and Kenneth C. Anderson, M.D., for the Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigator

49. Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher.* 3:8-19, 1999.
50. Alexanian R, Fraschini G, Smith L. Amyloidosis in multiple myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med* 144:2158-60, 1984
51. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2011, 10/15/10.
52. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129(6):776-783.
53. International Staging System for Multiple Myeloma Philip R. Greipp, Jesus San Miguel, Brian G.M. Durie, John J. Crowley, Bart Barlogie, Joan Bladé, Mario Boccadoro, J. Anthony Child, Herve´ Avet-Loiseau, Robert A. Kyle, Juan J. Lahuerta, Heinz Ludwig, Gareth Morgan, Raymond Powles, Kazuyuki Shimizu, Chaim Shustik, Pieter Sonneveld, Patrizia Tosi, Ingemar Turesson, and Jan Westin
54. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillem L, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001;97:1566-1571
55. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma Michele Cavo, Elena Zamagni, Patrizia Tosi, Paola Tacchetti, Claudia Cellini, Delia Cangini, Antonio deVivo, Nicoletta Testoni, Chiara Nicci, Carolina Terragna, Tiziana Grafone, Giulia Perrone, Michela Ceccolini, Sante Tura and Michele Baccarani
56. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *The Oncologist* 2001; 6:119-124
57. Stefania Ciolli multiple myeloma *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012 Sep-Dec; 9(3): 152.

58. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825- 831
59. Advances in understanding prognosis in myeloma Dean Smith¹ and Kwee Yong² ¹Department of Haematology, City Hospital, Nottingham, and ²Department of Haematology, University College, London, UK.
60. Joseph Mikhael , Shaji Kumar , and S. Vincent Rajkumar Approach to Relapsed Refractory Myeloma
61. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA: Nephrotoxic potential of Bence Jones Proteins. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:1845
62. Wuilleme S, Robillard N, Lode L, et al. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia.* 2005;19:275-278
63. Aydın Y, Başlar Z, Apak H. Hematolojik Maligniteler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, İstanbul: Cerrahpaşa Yayın Evi No:45:sayfa. 249-62.
64. Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia.* 1998;12:960-969.
65. Haynes, R.J., Read, S., Collins, G.P., Darby, S.C. & Winearls, C.G. (2010) Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 25, 419–426
66. Keskin A. Multiple Myelomda Nörolojik sorunlar ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 1:69-74, 2008.
67. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies Shaji K. Kumar,¹ S. Vincent Rajkumar,¹ Angela Dispenzieri,¹ Martha Q. Lacy,¹ Suzanne R. Hayman,¹ Francis K. Buadi,¹ Steven R. Zeldenrust,¹ David

Dingli,¹ Stephen J. Russell,¹ John A. Lust,¹ Philip R. Greipp,¹ Robert A. Kyle,¹ and Morie A. Gertz¹

68. Basit A, Siddiqui N, Hameed A, Muzaffar N, Athar S.J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014 Jul-Sep;26(3):376-9

69. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. O'Donnell EK¹, Raje NS¹.

70. Hallek M, Leif Bergsagel P. Anderson KC: Multiple Myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998;91:3

71. Laboratory diagnostic and prognostic factors: Multiple myeloma in Morocco. Amrani Hassani M¹, Filali Baba A, Alami M, Lahlou H

72. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia or amyloidosis. *Blood* 1985; 66(2): 380-381

73. Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al: Prognostic value of pretreatment serum beta2 microglobulin in myeloma: A Southwest Oncology Group study. *Blood* 75:823-830, 1990

74. Gore M.E., Selby P.J., Viner C., Clark P.I., Meldrum M., Millar B ve ark. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989;2:879-882.

75. Musto P, Petrucci MT, Brinchen S, et al. 2008. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 113:1588–95

76. Dammacco, F., Castoldi, G., Rodger, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 172-179.

77. Hedenus, M., Adriansson, M., San Miguel, J., Kramer, M.H., Schipperus, M.R., Juvonen, E. ve ark. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 394-403.

78. Frontline therapy of multiple myeloma Philippe Moreau, Michel Attal, Thierry Facon

79. Fernandez de Larrea, C., Kyle, R.A., Durie, B.G., Ludwig, H., Usmani, S., Vesole, D.H., Hajek, R., San Miguel, J.F., Sezer, O., Sonneveld, P., Kumar, S.K., Mahindra, A., Comenzo, R., Palumbo, A., Mazumber, A., Anderson, K.C., Richardson, P.G., Badros, A.Z., Caers, J., Cavo, M., LeLeu, X., Dimopoulos, M.A., Chim, C.S., Schots, R., Noeul, A., Fantl, D., Mellqvist, U.H., Landgren, O., Chanan-Khan, A., Moreau, P., Fonseca, R., Merlini, G., Lahuerta, J.J., Blad_e, J., Orlowski, R.Z. & Shah, J.J. (2013) Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27, 780–791.

80. Usmani, S.Z., Heuck, C., Mitchell, A., Szymonifka, J., Nair, B., Hoering, A., Alsayed, Y., Waheed, S., Haider, S., Restrepo, A., Van Rhee, F., Crowley, J. & Barlogie, B. (2012) Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*, 97, 1761–1767

81. Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Chanan-Khan, A., Leung, N., Ludwig, H., Jagannath, S., Niesvizky, R., Giralt, S., Feraud, J.P., Blad_e, J., Comenzo, R.L., Sezer, O., Palumbo, A., Harousseau, J.L., Richardson, P.G., Barlogie, B., Anderson, K.C., Sonneveld, P., Tosi, P., Cavo, M., Rajkumar, S.V., Durie, B.G. & San Miguel, J. (2010) Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4976–4984

82. Prognostic Significance of Absolute Lymphocyte Count/Absolute Monocyte Count Ratio at Diagnosis in Patients with Multiple Myeloma Su-Jin Shin, Jin Roh, Misung Kim, Min Jung Jung, Young Wha Koh, Chan-Sik Park, Dok Hyun Yoon,¹ Cheolwon Suh,¹ Chan-Jeong Park,² Hyun Sook Chi,² and Jooryung Huh

83. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Pei Hsu, MD, Ting-Wei Lin, MD, Jyh-Pyng Gau, MD, Yuan-Bin Yu, MD, Liang-Tsai Hsiao, MD, Cheng-Hwai Tzeng, MD, Po-Min Chen, MD, PhD, Tzeon-Jye

Chiou, MD, Jin-Hwang Liu, MD, PhD, Yao-Chung Liu, MD, and Chia-Jen Liu, MD, PhD

84. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution
Yeh-Ku Chen^{1†}, Shao-Min Han^{1†}, Youngsen Yang^{1,2}, Tseng-Hsi Lin^{1,3,4},
Huey-En Tzeng¹, Kuang-Hsi Chang⁵, Wen-Li Hwang¹, Chieh-Lin Jerry
Teng^{1,4,6}

85. Bakkus MHC, Van Reit I, Vancamp B, et al. Evidence that the clonogenic cell in multiple myeloma originates from a preswitched but somatically mutated B-cell. *Br J. Haematol.* 1994;87: 68-74

86. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522-532.

87. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121: 749–757.

88. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival
Bart Barlogie, Vanessa Bolejack, Michael Schell, and John Crowley

89. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial
Philippe Moreau,¹ Michel Attal,² Brigitte Pe'gourie',³ Lucie Planche,¹ Cyrille Hulin,⁴ Thierry Facon,⁵ Anne-Marie Stoppa,⁶ Jean-Gabriel Fuzibet,⁷ Bernard Grosbois,⁸ Chantal Doyen,⁹ Nicolas Ketterer,¹⁰ Catherine Sebban,¹¹ Brigitte Kolb,¹² Carine Chaletteix,¹³ Mamoun Dib,¹⁴ Laurent Voillat,¹⁵ Jean Fontan,¹⁶ Laurent Garderet,¹⁷ Je'ro'me Jaubert,¹⁸ Claire Mathiot,¹⁹ Dixie Esseltine,²⁰ Herve' Avet-Loiseau,¹ and Jean-Luc Harousseau,²¹ for the IFM 2005-01 study investigators

90. Palumbo, A., Cavallo, F., Gay, F., Di Raimondo, F., Ben Yehuda, D., Petrucci, M.T., Pezzatti, S., Caravita, T., Cerrato, C., Ribakovsky, E., Genuardi, M., Cafro, A., Marcatti, M., Catalano, L., Offidani, M., Carella, A.M., Zamagni, E., Patriarca, F., Musto, P., Evangelista, A., Ciccone, G., Omede, P., Crippa, C.,

Corradini, P., Nagler, A., Boccadoro, M. & Cavo, M. (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 371, 895–905

91. Significance of Proliferation Markers and Prognostic Factors in Egyptian Patients with Multiple Myeloma Iman A Abdelgawad¹ *, Noha H Radwan¹ , Roxan E Shafik¹ , Hala A Shokralla²

92. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693–1695.

93. Blade´ J, Ferna´ ndez-Llama P, Bosch F 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: 1889–1893.

94. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymph* 2007; 48: 337–341.

95. Meletios A. Dimopoulos, Md; Bart Barlogie, Md; Terry L. Smith, Ms; and Raymond Alexanian, Md High Serum Lactate Dehydrogenase Level AS A Marker FOR Drug Resistance AND Short Survival ~N Multiple Myeloma . *Ann Intern Med*. 1991;115(12):931-935.

96. Gore M.E., Selby P.J., Viner C., Clark P.I., Meldrum M., Millar B ve ark. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989;2:879-882.

97. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial Pieter Sonneveld, Ingo G.H. Schmidt-Wolf, Bronno van der Holt, Laila el Jarari, Uta Bertsch, Hans Salwender

98. Shaughnessy J Jr, Zhan F, Barlogie B, Stewart AK. Gene expression profiling and multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):537-52. Review.

99. Philippe Moreau,¹ Michel Attal,² Brigitte Pe'gourie' ,³ Lucie Planche,¹ Cyrille Hulin,⁴ Thierry Facon,⁵ Anne-Marie Stoppa,⁶Jean-Gabriel Fuzibet,⁷ Bernard Grosbois,⁸ Chantal Doyen,⁹ Nicolas Ketterer,¹⁰ Catherine Sebban,¹¹ Brigitte Kolb,¹² Carine Chaleteix,¹³ Mamoun Dib,¹⁴ Laurent Voillat,¹⁵ Jean Fontan,¹⁶ Laurent Garderet,¹⁷ Je' ro^me Jaubert,¹⁸ Claire Mathiot,¹⁹ Dixie Esseltine,²⁰ Herve' Avet-Loiseau,¹ and Jean-Luc Harousseau,²¹ for the IFM 2005-01 study investigators

100. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Dec;²⁰(4):625-35.

101. Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia* 2015

102. Brenner H, Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20 th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360:1131

103. San Miguel J, Schlag R, Khuageva N et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;³⁵⁹:906 - 917.61

104. Blade' L, Rosin~ ol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1231–1246.

105. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, Grigoraki V, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Maniatis A, Dimopoulos M-A. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005; 75: 370–375. Blackwell Munksgaard 2005.

106. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized, controlled trial. *Blood.* 2008;¹¹²(8): 3107–1

107. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;³⁷⁰(9594):1209–18

108. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106(13):4050–3

109. Donna M. Weber, M.D., Christine Chen, M.D., Ruben Niesvizky, M.D., Michael Wang, M.D., Andrew Belch, M.D., Edward A. Stadtmauer, M.D., David Siegel, M.D., Ivan Borrello, M.D., S. Vincent Rajkumar, M.D., Asher Alban Chanan-Khan, M.D., Sagar Lonial, M.D., Zhinuan Yu, Ph.D., John Patin, M.S., Marta Olesnyckyj, R.N., Jerome B. Zeldis, M.D., Ph.D., and Robert D. Knight, M.D., for the Multiple Myeloma (009) Study Investigators*Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America

110. A. Keith Stewart, M.B., Ch.B., S. Vincent Rajkumar, M.D., Meletios A. Dimopoulos, M.D., Tamas Masszi, M.D., Ph.D., Ivan Špička, M.D., Ph.D., Albert Oriol, M.D., Roman Hajek, M.D., Ph.D., Laura Rosinol, M.D., Ph.D., David S. Siegel, M.D., Ph.D., Georgi G. Mihaylov, M.D., Ph.D., Vesselina Goranova-Marinova, M.D., Ph.D., Peter Rajnics, M.D., Ph.D., Aleksandr Suvorov, M.D., Ruben Niesvizky, M.D., Andrzej J. Jakubowiak, M.D., Ph.D., Jesus F. San-Miguel, M.D., Ph.D., Heinz Ludwig, M.D., Michael Wang, M.D., Vladimir Maisnar, M.D., Ph.D., Jiri Minarik, M.D., Ph.D., William I. Bensinger, M.D., Maria-Victoria Mateos, M.D., Ph.D., Dina Ben-Yehuda, M.D., Vishal Kukreti, M.D., Naseem Zojwalla, M.D., Margaret E. Tonda, Pharm.D., Xinqun Yang, Ph.D., Biao Xing, Ph.D., Philippe Moreau, M.D., and Antonio Palumbo, M.D., for the ASPIRE Investigators* Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myelom

111. Lee R G. Ve ark.: Wintrobe`s Clinical Haematology. 10.bask, Williams & Wilkins Mass Publ. ,Egypt, 1999

112. Department of Medicine, Rabin Medical Center, Hasharon Hospital, Petah-Tikva Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Israel Received 6 April 2003, Revised 17 July 2003, Accepted 23 July 2003, Available online 19 September 2012

113. Kropff M, Liebisch P, Knop S, et al; Deutsche Studien gruppe Multiple Myelom, DSMM. DSMM XI study: dose definition for intravenous

cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol.*2009;88(11):1125-1130.

114. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma:high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009;23(7):1337-1341.

115. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long- term follow-up. *Br J Haematol.* 2008;141:512-516

116. Wu P, Davies FE, Horton C et al The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 2006 Nov;47(11):2335- 8.

117. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:124 -127.

118. Lokhorst H, van der Holt B, Zweegman S et al. HOVON-50 final analysis of thalidomide combined with adriamycine, dexamethasone (AD) and high dose melphalan (HDM) [abstract 46]. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1 suppl):S9.

119. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-89.

120. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1788-1793.

121. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol.*1998;16(12):3832-3842

122. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, Flory A, Hanslip J, Goldstone AH et al. Low dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and

pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 763-77.

123. Lee CK, Barlogie B, Munshi N DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma *J Clin Oncol*. 2003 15;21:2732-9.

124. Mele G, Giannotta A, Pinna S Frail elderly patients with relapsed-refractory multiple myeloma: efficacy and toxicity profile of the combination of bortezomib, high dose dexamethasone, and low-dose oral cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):937-40

125. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419

126. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): encouraging response rates and tolerability with correlation of outcome and adverse cytogenetics in a phase II study. Abstract 1742. In: American Society of Hematology Annual Meeting; 2008.

127. Adam Z, Elbl L, Vorlicek J, Hájek R Treatment of refractory multiple myeloma with vincristine, adriamycin, dexamethasone, and with repeated application of cyclophosphamide (C-VAD). *Acta Med Austriaca* . 1994;21:111-5.

128. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al: Reduced-intensity conditioning for myeloma: Lower non relapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109:3588-3594, 2007

129. R Powles, N Raje, S Milan et al. Outcome assessment of a population based group of 195 patients under 70 years of age offered intensive treatment, *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 435–443

130. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, Niesvizky R, Alexanian R, Limentani SA, Alsina M, Adams J, Kauffman M, Esseltine DL, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(2):165-72.

131. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST

Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):929-34.

132. W. J. Chng M.D., O. Glebov, PH.D., P. L. Bergsagel, M.D., W. M. Kuehl, M.D., Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 20, No. 4, pp. 571–596, 2007

133. Michaela J. Higgins Rafael Fonseca MD Genetics of multiple myeloma *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 18, No. 4, pp. 525–536, 2005

134. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):607-18. Epub 2004 Apr 15. Review.

SİMGELER VE KISALTMALAR

MM : Multiple myelom

Ig : İmmunglobulin

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

SMM : Smoldering Multiple Myelom

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü

TNF : Tümör nekroz faktörü

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

AL : Light chain(hafif zincir) amiloid

NF- κ B : Nükleer faktör κ B

VLA : very late antijen

MIP 1 α : makrofaj inflamatuvar protein 1 α

RANKL : receptor activator of nuclear factor – κ B ligand

ISS : International staging system

DSS : Durie Salmon Stage

HHV-8 : Human Herpes Virüs

HIV : Human Immunodeficiency Virus

BJP : Bence-Jones proteinürisi

β 2 mikroglobulin : Çekirdekli tüm hücrelerin yüzeyinde yer alan HLA Class I

OKHT : Otolog kök hücre transplantasyonu

VRD : Bortezomib+deksametazon+lenalidomid

VTD : Bortezomib+deksametazon+talidomid

DVD veya PAD : Bortezomib+deksametazon+doksorubisin

VCD : Bortezomib+deksametazon+siklofosfamid

VGPR : çok iyi kısmi yanıt

CR : Tam yanıt

PR : Parsiyel yanıt

PD : Progresif hastalık

LDH : Laktat dehidrojenaz

FLC : Anormal serbest hafif zincir

VAD : vinkristin, doksorubisin ve deksametazon

IMiDs : İmmünmodülatuar ilaçlar

Rd : Lenalidomid+düşük doz deksametazon

MP : Melfalan + prednizolon

MPT : Melfalan + prednizolon+talidomid

MPV : Melfalan + prednizolon+bortezomib

MPR : Melfalan + prednizolon+lenalidomid

CALLA : Common leukemia-associated antigen(lösemiyle ilişkili ortak antijen)

CD : Farklılaşma kümesi

CRAB : Kemik lezyonu

CCND1 : cyclinD1

CCND3 : cyclinD3

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no

Şekil 1: Multiple myelom hastasına ait kafatasında litik lezyon görüntüsü.....20

Şekil 2: Multiple myelom tanısı olan bir hastada T11 ve L1-L3 vertebra kemik iliği ödemi gösteren MR görüntüleri.....21

Şekil 3: Protein elektroforezi ve immunfiksasyon görüntüleri.....26



GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa no
Grafik 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımları.....	45
Grafik 2: Cinsiyete göre ortalama yaşam süresi.....	45
Grafik 3: Hastaların yaşa göre dağılımları.....	46
Grafik 4: Yaş aralığına göre ortalama yaşam süresi.....	46
Grafik 5: Hastaların hematoloji polikliniğine başvuru nedenlerine göre dağılımları.....	47
Grafik 6: Hastaların paraprotein tiplerine göre dağılımları.....	48
Grafik 7: Hastaların osteolitik kemik lezyonu varlığına göre dağılımları.....	51
Grafik 8: Hastaların osteolitik kemik lezyonu varlığına göre yaşam süreleri...51	
Grafik 9: Hastaların ISS evreleme sistemine göre dağılımları.....	53
Grafik 10: Hastaların DS evreleme sistemine göre dağılımları.....	53
Grafik 11: 1. basamak tedavi alan hastaların tedavilere göre genel sağkalım eğrisi.....	55
Grafik 12: 2. basamak tedavide talidomidli ve bortezomibli rejimlerin sağkalım eğrisi.....	57
Grafik 13: 3. basamak tedavi seçenekleri ve genel sağkalım eğrisi.....	59
Grafik 14: 4. basamak tedavide bortezomib ve lenalidomid bazlı rejim sağkalım eğrisi.....	60

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1: Myelom ilişkili ve myelom öncülü durumların tanı kriterleri.....	28
Tablo 2: Myelom Tanımlayıcı Olaylar.....	29
Tablo 3: Durie-Salmon evreleme sistemi.....	30
Tablo 4: Uluslararası Evreleme Sistemi.....	30
Tablo 5: Multiple myelomda yüksek riski belirleyen faktörler.....	31
Tablo 6: Multiple Myelomda kullanılan prognostik faktörler.....	32
Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri.....	33
Tablo 8: Multiple Myelomda tedavi rejimleri.....	38
Tablo 9: Multiple Myelomda yanıt değerlendirme kategorileri.....	42
Tablo 10: Hastaların tanı esnasındaki laboratuvar değerleri.....	50
Tablo 11: 1.basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri.....	54
Tablo 12: 2.basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri.....	56
Tablo 13: 3. basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri.....	58
Tablo 14: 4.basamak kemoterapi alan hasta sayı ve yüzdeleri.....	59