



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOMA VAKALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mete AKIN

Antalya, 2007



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOMA VAKALARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mete AKIN

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Levent ÜNDAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2007

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta Anabilim dalımız Başkanı Sayın Prof.Dr. Gülşen Yakupoğlu ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Levent Ündar'a, rotasyonunu yaptığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, İnfeksiyon Hastalıkları ve Biyokimya Anabilim Dallarının değerli hocalarına teşekkür ederim.

Uzmanlık tezi çalışmalarım sırasında gösterdikleri ilgi ve yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Anıl Aktaş'a, tıp hayatına girdiğim günden beri maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve her zaman yanımda olan sevgili eşime şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	2
2.3. Tarihçe	2
2.4. Etyoloji	3
2.5. Patogenez ve Patofizyoloji	4
2.6. Klinik Bulgular	6
2.7. Tanı	9
2.8. Ayırıcı Tanı	11
2.9. Evreleme	13
2.10. Tedavi	15
2.11. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	20
2.12. Seyir ve Prognoz	21
3. HASTALAR VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	64
7. ÖZET	66
8. ABSTRACT	68
9. KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BT	Bilgisayarlı Tomografi
CLMTF	Chronic Leukemia-Myeloma Task Force
CRP	C Reaktif Protein
EBMT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplant
HLA	Human Lökosit Antijen
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IL	İnterlökin
KRAK	Kalsiyum yüksekliği, Renal yetmezlik, Anemi, Kemik lezyonu
LDH	Laktat dehidrogenaz
Lİ	Labeling İndeks
MGUS	Monoklonal Gammopathy of Undetermined Significance
MİP-1 α	Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 alfa
MM	Multiple Myeloma
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
POEMS	Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M proteini, Cilt değişiklikleri
VBMCP	Vinkristin, Karmustin, Melfalan, Siklofosfamid, Prednizon
VEGF	Vasküler-derived Endotelyal Büyüme Faktörü
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- alfa

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
Çizelge 2.1.	Durie-Salmon Evreleme Sistemi	14
Çizelge 2.2.	Uluslararası Evreleme Sistemi	14
Çizelge 2.3.	MM’da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler	23
Çizelge 4.1.	Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları	26
Çizelge 4.2.	Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı	27
Çizelge 4.3.	Hastaların başvurdukları bölgelere göre dağılımı	27
Çizelge 4.4.	Risk faktörlerine maruziyete göre hastaların dağılımı	28
Çizelge 4.5.	Sosyal güvencelerine göre hastaların dağılımı	28
Çizelge 4.6.	Hastaların ilk başvurdukları kliniklere göre dağılımı	29
Çizelge 4.7.	İlk başvuru şikayetlerine göre hastaların dağılımı	30
Çizelge 4.8.	Başvurudaki bulgulara göre hastaların dağılımı	31
Çizelge 4.9.	Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme bulguları (KRAK)	32
Çizelge 4.10.	İmmünglobulin tipine göre hastaların dağılımı	32
Çizelge 4.11.	Durie-Salmon evreleme sistemine göre hastaların dağılımı	33
Çizelge 4.12.	Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların dağılımı	34
Çizelge 4.13.	Litik kemik lezyonlarına göre hastaların dağılımı	34
Çizelge 4.14.	Başlangıç tedavi rejimine göre hastaların dağılımı	35
Çizelge 4.15.	Kök hücre transplantasyonuna göre hastaların dağılımı	36
Çizelge 4.16.	Durie-Salmon ve uluslararası evreleme sisteminin karşılaştırılması	39
Çizelge 4.17.	IgG, A, hafif zincir hastalığı ile hiperkalsemi ilişkisi	47
Çizelge 4.18.	IgG,A, hafif zincir hastalığı ile kemik lezyonu ilişkisi	47
Çizelge 4.19.	IgG,A, hafif zincir hastalığı ile anemi ilişkisi	47
Çizelge 4.20.	IgG,A, hafif zincir hastalığı ile renal yetmezlik ilişkisi	47
Çizelge 4.21.	IgG, hafif zincir hastalığı ile renal yetmezlik ilişkisi	47
Çizelge 4.22.	IgA, hafif zincir hastalığı ile renal yetmezlik ilişkisi	48

Çizelge 4.23. IgG-kappa ve G-lambda ile hiperkalsemi ilişkisi	48
Çizelge 4.24. IgG-kappa ve G-lambda ile renal yetmezlik ilişkisi	48
Çizelge 4.25. IgG-kappa ve G-lambda ile anemi ilişkisi	48
Çizelge 4.26. IgG-kappa ve G-lambda ile kemik lezyonu ilişkisi	48
Çizelge 4.27. IgA-kappa ve A-lambda ile hiperkalsemi ilişkisi	49
Çizelge 4.28. IgA-kappa ve A-lambda ile renal yetmezlik ilişkisi	49
Çizelge 4.29. IgA-kappa ve A-lambda ile anemi ilişkisi	49
Çizelge 4.30. IgA-kappa ve A-lambda ile kemik lezyonu ilişkisi	49
Çizelge 4.31. Kappa ve lambda ile hiperkalsemi ilişkisi	50
Çizelge 4.32. Kappa ve Lambda ile renal yetmezlik ilişkisi	50
Çizelge 4.33. Kappa ve Lambda ile anemi ilişkisi	50
Çizelge 4.34. Kappa ve Lambda ile kemik lezyonu ilişkisi	50
Çizelge 4.35. Serbest kappa ve serbest lambda ile hiperkalsemi ilişkisi	51
Çizelge 4.36. Serbest kappa ve serbest lambda ile renal yetmezlik ilişkisi	51
Çizelge 4.37. Serbest kappa ve serbest lambda ile anemi ilişkisi	51
Çizelge 4.38. Serbest kappa ve serbest lambda ile kemik lezyonu ilişkisi	51
Çizelge 4.39. Multivariate analiz ile sağ kalıma etkili faktörlerin karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1.	Yeni tanı konulmuş myelomada tedavi yaklaşımı	16
Şekil 4.1.	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	26
Şekil 4.2.	Hastaların cinsiyete göre dağılımı	26
Şekil 4.3.	Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı	27
Şekil 4.4.	Hastaların başvurdukları bölgelere göre dağılımı	28
Şekil 4.5.	Sosyal güvencelerine göre hastaların dağılımı	29
Şekil 4.6.	Hastaların ilk başvurdukları kliniklere göre dağılımı	29
Şekil 4.7.	İlk başvuru şikayetlerine göre hastaların dağılımı	30
Şekil 4.8.	Başvurudaki bulgulara göre hastaların dağılımı	31
Şekil 4.9.	Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme bulguları	32
Şekil 4.10.	İmmünglobulin tipine göre hastaların dağılımı	33
Şekil 4.11.	Durie-salmon evreleme sistemine göre hastaların dağılımı	33
Şekil 4.12.	Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların dağılımı	34
Şekil 4.13.	Litik kemik lezyonlarına göre hastaların dağılımı	35
Şekil 4.14.	Başlangıç tedavi rejimine göre hastaların dağılımı	35
Şekil 4.15.	Kök hücre transplantasyonuna göre hastaların dağılımı	36
Şekil 4.16.	Tüm hastaların genel sağkalımı	36
Şekil 4.17.	Cinsiyete göre sağkalım	37
Şekil 4.18.	Durie-Salmon evrelerine göre sağkalım	38
Şekil 4.19.	Uluslararası evreleme sistemi evrelerine göre sağkalım	38
Şekil 4.20.	İmmünglobulin tipine göre sağkalım	40
Şekil 4.21.	IgG kappa ve IgG lambda hastaları arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması	41
Şekil 4.22.	IgA kapa ve IgA lambda hastaları arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması	41
Şekil 4.23.		42

	Serbest kapa ve lambda hastalarının sağkalım süresinin karşılaştırılması	
Şekil 4.24.		42
Şekil 4.25.	Total kapa ve lambda hastalarının sağkalım sürelerinin karşılaştırılması	43
Şekil 4.26.	Trombosit sayısına göre sağkalım	43
Şekil 4.27.	Hemoglobin seviyesine göre sağkalım	44
Şekil 4.28.	Kemik lezyonu varlığına göre sağkalım	44
Şekil 4.29.	Kalsiyum seviyesine göre sağkalım	45
Şekil 4.30.	Serum kreatinin seviyesine göre sağkalım	45
Şekil 4.31.	Kök hücre nakli durumuna göre sağkalım	46
Şekil 4.32.	Tek ve çift otolog nakil yapılan hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması	46
	Vücut kitle indeksine göre sağkalım	

1. GİRİŞ

Multiple myeloma (Plazma hücreli myeloma, plazmasitik myeloma, myelomatozis veya Kahler hastalığı) B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Multiple myeloma (MM) tüm malign hastalıkların yaklaşık % 1'ini, hematolojik malign hastalıkların ise yaklaşık %10'unu oluşturur (1). Esas olarak yaşlı bireylerin hastalığı olup yaşla birlikte insidansı artar ve sıklıkla 50-70 yaşlar arasında görülür (2). Multiple myelomanın doğal seyri hastadan hastaya büyük değişkenlik göstermektedir. Hastaların sağkalım süresi aylarla sınırlı olabilir veya on yıldan bile fazla sürebilir (4).

Bu çalışmanın amacı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı alan, takip ve tedavileri düzenlenen ve yeterli kayıt ve verileri mevcut olan 134 MM hastasının, tanı anındaki demografik özellikleri, hastaların ilk başvuru semptomları, ilk başvurdukları klinikler, laboratuvar verileri, immünglobulin tipleri ve risk faktörleri, Durie-Salmon ve Uluslararası evreleme sistemlerine göre hastalık evreleri, kullanılan kemoterapi rejimleri ve kök hücre transplantasyonu durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, bu faktörlere göre sağkalım analizlerinin yapılması ve sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multiple myeloma (MM) (Plazma hücreli myelom, plazmasitik myeloma, myelomatozis veya Kahler hastalığı) B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin neoplastik monoklonal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Plazma hücrelerinin bu klonu kemik iliğinde proliferasyon ve sıklıkla komşu kemik yapıyı etkileyerek kemik ağrısı ve kırıklarla sonuçlanan iskelet yıkımına sebep olur (1). Myeloma hücreleri genellikle anormal miktarlarda monoklonal proteinler (IgG, IgA, IgD, IgE ve kappa lambda tipi hafif zincirler) sekrete ederler (2). Nadiren de tümör hücreleri hiçbir protein sekrete etmezler (3).

Klinik bulgular değişmekle birlikte nonspesifik olabilir ve anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, hiperviskozite, trombositopeni ve hipogamaglobulineminin yansıması olarak halsizlik, kemik ağrısı, kolay kanama, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi bulguları içerebilir (4).

2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

MM bütün malignite tiplerinin yaklaşık %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unundan fazlasını oluşturur (1). Yıllık insidansı 100.000'de 2-5 arasında değişir (5, 6). Esas olarak yaşlı bireylerin hastalığı olup yaşla birlikte insidansı artar ve sıklıkla 50-70 yaşlar arasında görülür (2). Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir (7). Erkek kadın oranı yaklaşık 1.4'e 1'dir (8). Hastalığın insidansı zencilerde daha yüksektir ve Asya popülasyonunda daha düşük bulunmuştur (1,7).

2.3. Tarihçe

İlk kez en iyi belgelenen myelom vakası Sarah Newbury isimli hastada Samuel Solley tarafından 1844'de bildirildi (9). Altı yıl sonra William MacIntyre, şiddetli kemik ağrıları olan ve otopside kemik iliğinde myelom hücreleri tespit edilen Thomas Alexander McBean isimli hastayı bildirdi. MacIntyre ve Henry Bence-Jones tarafından aynı hastanın idrar örneğinde Bence-Jones proteini olarak

bilinen protein tanımlandı (10). Multiple myeloma terimi ilk kez 1873'de J. von Rustizky tarafından kullanıldı. 1889'da hastalık Otto Kahler tarafından progresif ağrı, tekrarlayan kırıklar, kilo kaybı ve ciddi kifoza olan 46 yaşındaki bir hastada tanımlandı (9). Korngold ve Lipari tarafından kappa ve lambda olarak tanımlanan iki ayrı Bence-Jones proteini sınıfı gösterildi (11). Plazma hücreleri ile myeloma hücreleri arasındaki yakın benzerliği 1900'de Wright bildirmiştir. Ancak kemik iliği aspirasyonu 1930'lu yıllara kadar standart bir müdahale olmadığı için hastalığın tanısında güçlükler çekilmiştir. 1939 ve 1953'de elektroforetik tekniklerin gelişmesiyle MM tanısında büyük ilerlemeler sağlanmıştır (12).

1966'ya kadar üremanın hastalığın tedavisinde etkili olduğu kabul edilirdi, ancak 1966'da Holland ve ark. 83 hasta üzerinde yapılan, ürean ve plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada farklılık olmadığını tespit etti (13). 1950'de Thorn ve ark. adrenokortikotropik hormonların myeloma üzerinde etkili olduğunu bildirdi (14). Blokhin ve ark. MM'lı altı hastanın üçünde sarkolizin (fenilalanin mustardın d ve l-izomerlerinin rasemik karışımı) ile tedavinin faydalı olduğunu bildirdi. Sonrasında d ve l-izomerleri ayrı ayrı test edildi ve l-izomerinin (melfalan) antimyeloma aktivitesi olduğu tespit edildi (15). Bergsagel ve ark. MM'lı hastalarda melfalan kullanımı ile anlamlı düzelme olduğunu bildirdi (16). Benzer etkiler siklofosfamid ile de tespit edildi. Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda interferon- α , doksorubisin, karmustin ve talidomidin tedavide etkili olduğu bildirildi (17-19).

2.4. Etiyoloji

Atom bombası patlaması sonrası yaşayan Japonlarda artmış MM insidansı ve mortalite, iyonize radyasyon ve MM arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir (20, 21). Çoğu epidemiyolojik çalışmada tanı ve tedavi amaçlı radyasyona maruziyetin MM riskini artırmadığı gösterilmiştir (22, 23). Yine çeşitli çalışmalarda tarım işçiliği ve tarım ilaçlarına maruziyet ile MM riski arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmişken bazılarında böyle bir ilişki gösterilememiştir. (24-26). Metal işçiliği ve endüstrisi çalışanlarında da MM riskinin arttığı bildirilmiştir (27, 28). Metaanalizlerde benzenin riski artıran bir faktör olmadığı gösterilmiştir (29, 30). Birçok çalışmada sigara içimi ve alkol tüketimi de etyolojik bir faktör olarak bulunmamıştır (31, 32). Bazı araştırmacılar

sosyoekonomik durum ile MM riski arasında ters bir ilişki olduğunu bildirirse de (33) son dönemde yapılan çalışmalarda herhangi bir ilişki gösterilememiştir (34). Saç boyası kullanımı da risk faktörü olarak araştırılmış genel olarak fatal kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır (35, 36). Son dönemde Correa ve ark. tarafından yapılan metaanalizde de saç boyası kullanımı ile risk artışı olmadığı gösterilmiştir (37). İmmün sistemin tekrarlayan veya kronik antijenik stimülasyonunda myeloma gelişiminde rolü olabilir. Çeşitli çalışmalarda myeloma riskinin geçirilmiş infeksiyonlar (38, 39), inflamatuvar durumlar, kollajen doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve allerji ile ilişkili bozukluklarda (40) artmış olduğu desteklenmiştir. Romatoid artrit de MM riskinin arttığı gözlenmiştir (41). HIV (human immündeficiency virus) pozitif hastalarda myeloma gelişme riski artmış olabilir (42). Buna ek olarak hepatit C virüsü de myeloma ile ilişkili olabilir (43). Human herpes virüs tip-8'in de etyopatogeneizde rolü olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (44).

2.5. Patogenez ve Patofizyoloji

MM bir B hücre neoplazmidir ve myeloma hücreleri kemik iliğinin postgerminal merkezindeki plazmablast veya plazma hücrelerinden köken alırlar (7). Myeloma hücrelerinin bir kısmının hem plazma hem de myeloid seri hücre işaretleri taşıdığı, hatta kimi hücrelerin CALLA (CD-10), megakaryositik, myelomonositik ve eritroid yüzey belirleyicileri de aşılabilenliği gösterilmiştir (45). Bu da myeloma hücrelerinin kök hücre aşamasında ortaya çıkabileceğini akla getirmektedir (46). Myeloma patogenezinden sorumlu olabilecek sinyal yolları, apoptotik mekanizmalar, kemik iliği mikroçevresi ve hücre siklusunda birçok anormallikler gösterilmiştir. Gen ekspresyonu, protein ekspresyonu ve hücre siklusu moleküllerinin fosforilasyon durumu gibi faktörlerin hepsi malign plazma hücrelerinin çoğalması ile ilgili olabilir (4).

Myeloma hücreleri için büyüme faktörü arayışları eskiden B hücresi büyüme faktörü veya hibridoma büyüme faktörü olarak bilinen interlökin (İL)-6'nın bulunmasıyla sonuçlanmıştır (47). Asıl olarak kemik iliği stromal hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar, osteoklastlar ve monositler tarafından üretilir (48) ve büyüme faktörü ve antiapoptotik faktör olarak işlev görür (49, 50). Vakaların çoğunda myeloma hücreleri İL-6 ve İL-6 reseptörü üretme kapasitesine

sahiptir ve bu da otokrin stimülasyon ile sonuçlanır (50, 51). Myeloma hücreleri ve stromal hücreler tarafından üretilen ve myeloma büyümesinin idamesini sağlayan diğer sitokinler ve büyüme faktörleri içerisinde İL-1 β , vasküler-derived endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü ve tümör nekroz faktör- α yer alır (4). İL-1 β İL-6 yapımını artırır, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirir. Osteoklast aktive edici faktör aktivitesine sahip olduğu da gösterilmiştir (52).

Myeloma hücreleri ve fibroblastlar, osteoblastlar ve osteoklastları içeren kemik iliği mikroçevresi hücreleri arasında benzer patolojik ilişki mevcuttur. Myeloma hastalarının kemik iliği stromal hücreleri yüksek seviyede İL-6 üretir (53). İL-6 ise İL-1 β , VEGF ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MİP-1 α) üreten benign ve malign plazma hücreleri için büyüme faktörü ve sağ kalım faktörü olarak işlev görür (54, 55). Endotelial mikrovasküler çevrenin de MM biyolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir (56). VEGF anjiogenezde önemli bir rol oynar (57).

Myeloma hücrelerinin çoğalmasını sağlayan düzenleyici sinyaller içerisinde artmış cyclin D1 ekspresyonu, ras onkogen mutasyonu, p53 kaybı ve c-myc aşırı üretimi yer alır (4). K- ve N-ras mutasyonları yeni tanı almış MM hastalarının yaklaşık %39'unda gözlenir ve ras gen mutasyonu tespit edilen vakalarda hastalık çok agresif seyretmektedir (58, 59). P-53 tümör süpresör gen delesyonu vakaların üçte birinden azında, c-myc proteini ve c-myc RNA aşırı üretimi de yaklaşık %25'inde görülmektedir (60, 61). Hastalıkta sitogenetik çalışmalar belirgin zorluk göstermekle beraber kromozomal bozukluklar vakaların %30-50'sinde gösterilebilmektedir (58). Gösterilmiş tipik bir kromozomal anormallik yoktur. Olguların büyük bölümünde birçok anormallik saptanabilmektedir. Hastalıkta hiperploidi sıklığı %61-68'dir (62). Sayısal anormalliklerden en sık rastlanılanları monozomi 13, tetrazomi 9 ve trizomi 9'dur. Bunun dışında trizomi 3, 5, 15, monozomi 16 da sıkça görülmektedir. En sık rastlanılan translokasyon da t(8;14) (q24;q32) ve t(11;14) (q13;q32)'dir (58).

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. Anemi

MM hastalarında en sık gözlenen klinik bulgulardan birisi anemidir. Başvuruda hastaların yaklaşık %40-73'ünde hemoglobin değeri 12 g/dl'nin altındadır. Bunun yansıması olarak kuvvetsizlik ve yorgunluk hastaların yaklaşık %82'sinde görülür (1, 63, 64). Anemi genellikle normokromik normositiktir ancak makrositoz da gözlenebilir (1). Anemi ve hiperproteinemi birlikteliği sonucu vakaların %90'ında eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) anlamlı artış saptanır (65).

Anemi kısmen kemik iliğinin direkt infiltrasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hemoglobin konsantrasyonu myeloma hücrelerinin proliferasyonuna izin veren ancak yeterli eritropoezin sağlanmasını engelleyen sitokin değişiklikleri ile de direkt olarak bağlantılıdır. TNF- α ve İL-1 gibi sitokinler eritropoezi inhibe edebilir (66). Son olarak myeloma ile ilişkili renal yetmezlik sonucu gelişen rölatif eritropoietin eksikliği de anemiye katkıda bulunur (4).

2.6.2. M Proteini

M protein (M komponent, myeloma protein veya M spike olarak da bilinir) hastalığın belirleyici bulgularındandır. Myeloma hastalarının %97'sinde protein elektroforezi, immünelektroforez veya immün fiksasyon çalışmaları ile serum veya idrarda tespit edilebilen intakt bir immünglobulin veya serbest hafif zincir bulunur (1, 64). Saptanabilir monoklonal protein olmayan vakalar nonsekretuar myeloma olarak adlandırılır. M protein konsantrasyonları myeloma hastalarının evrelemesi ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılır (4). M protein homojen Ig veya Ig parçalarının aşırı üretimini yansıtır. 1027 yeni tanı almış myeloma vakasını içeren bir seride Ig tipi vakaların %52'sinde IgG, %20'sinde IgA, %2'sinde IgD ve %16'sında sadece hafif zincir olarak bulunmuştur (1). Myelomaların %1'inden azı IgM tipindedir ve çoğu IgM monoklonal proteini MGUS (Monoklonal gammopathy of undetermined significance), lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi veya primer sistemik amiloidoz tanısı ile ilişkilidir (67).

2.6.3. Kemik Lezyonları

Vakaların yaklaşık olarak üçte biri ile üçte ikisi kemik ağrıları ile prezente olurlar (1, 63, 64). Olayı başlatan sinyal, İL-1 β , İL-6, TNF- α , nükleer faktör- κ B (NF- κ B) veya paratiriod hormon ilişkili protein tarafından olabilir ve sonuçta kemik yıkımı meydana gelir (68). Myeloma kemik hastalığı morbiditenin önemli bir nedenidir ve belirli bir alanda persistan ağrı veya gezici kemik ağrısı şeklinde olabilir. Sıklıkla aşağı bel ve pelvis bölgesindedir. Ağrının tipi, lokalizasyonu ve süresi karakteristik değildir. Persistan lokalize ağrı patolojik kırık ile ilişkili olabilir (4). Vakaların yaklaşık %2'sinde myeloma ile ilişkili lezyonlar vertebrada korteks dışına doğru yayılım göstererek sinir kökleri veya spinal kord basısına yol açabilir (63). Alternatif olarak, myeloma lezyonları spinal kanala kemik parçaları girmesi ve plazmasitom yayılımı ile sonuçlanabilecek kompresyon kırıklarına yol açabilirler. Bu da nörolojik defisitlere sebep olabilir (4).

Hastaların yaklaşık %75'inde konvansiyonel radyografide litik lezyonlar, osteoporoz veya kırıklar saptanır. Vertebra, kafatası, kostalar, proksimal humerus ve femur en sık etkilenen bölgelerdir (1, 64, 69). Hastaların küçük bir kısmında kemik lezyonları osteosklerotik olabilir (70, 71). Osteosklerotik lezyonlar sıklıkla polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt değişiklikleri ile seyreden bir tablo ile ilişkilidir (POEMS) (72). Kemik lezyonları ve ilişkili durumların tespitinde konvansiyonel radyografi yanında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir (4).

2.6.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi hastaların %18-30'unda görülür. Yaklaşık %13'ünde 11 g/dL üzerindedir (1, 64, 69). Hiperkalsemi yorgunluk, kabızlık, bulantı ve konfüzyon gibi bulgulara yol açabilir. Ayrıca kalsiyum böbreklerde presipite olarak renal yetmezliğe katkıda bulunabilir (1).

2.6.5. Renal Yetmezlik

Myeloma hastalarının yaklaşık %25'inde tanıda serum kreatinin değeri 2 mg/dl üzerindedir. Diğer %25'lik kesimde de kreatininde ılımlı bir artış mevcuttur (1, 64, 69, 73, 74). En yüksek renal yetmezlik oranı IgD myeloma hastalarındadır (74). Serbest hafif zincir proteinürisi renal yetmezlik için bir risk faktörüdür (75). Renal yetmezliğe katkıda bulunan diğer faktörler, hiperkalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaç kullanımınıdır. Renal yetmezliğin tedavi ile düzeldiği vakalarda sağ kalım dört ile yedi kat daha yüksek bulunmuştur (73, 76). Renal fonksiyonların düzeleceğini öngören faktörler içerisinde serum kreatinin değerinin 4 mg/dl'den az olması, serum kalsiyum değerinin 11,5 mg/dl'den yüksek olması, proteinürinin 1 g/gün'den az olması ve yeterli hidrasyon yer alır (73). Myeloma böbreğinin patolojik lezyonu tubullerde yoğun, tubuler silendir şeklinde monoklonal hafif zincirler bulunmasıdır. Bu silendirler albumin ve Tamm-Horsfall proteini içerirler (77). Tubuler atrofi ve dejenerasyonun derecesi renal disfonksiyon ile koreledir (78).

2.6.6. İnfeksiyonlar

MM'lı hastalar bakteriyel infeksiyonlar açısından yüksek risk altındadırlar. Hastalığın başlangıcında özellikle de kemoterapi sonrası infeksiyon insidansı artar ancak plato faza ulaşıncaya kadar azalır. İnfeksiyon için risk faktörleri serum kreatinin değerinin 2 mg/dl ve üzerinde olması ve poliklonal serum Ig seviyelerinin azalmış olmasıdır (79, 80). Hastalığın başlangıcında Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi kapsülsüz mikroorganizmalar en sık rastlanılan etkenlerdir. Tanı sonrası dönemde gram negatif basil ve Staphylococcus aureus infeksiyonları anlamlı artış gösterir ve infeksiyondan ölümlerin %90'ından fazlasından sorumludur (81).

2.6.7. Hemostatik Bozukluklar

MM kanama ve tromboz gibi hemostatik anormalliklerle de ilişkili olabilir. Kanama, trombositopeni, üremi, hiperviskozite ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyonlarında bozukluk nedeniyle hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir. Nadiren myeloma proteinleri koagülasyon proteinleri ile etkileşebilir (82). İleri yaş, immobilizasyon gibi faktörlerinde birlikte olabilmesi nedeniyle

MM ile tromboz ilişkisi daha az anlaşılabilmiştir. Bununla birlikte myelomalı hastalarda tromboz riskinde artış olabilir (82, 83).

MM hastalarının %7'sinden azında hiperviskozite saptanır (1, 64). Hiperviskozite semptomları içerisinde kanama (özellikle ağız-burun bölgesi), purpura, görme keskinliğinde azalma, retinopati, nörolojik semptomlar, dispne ve konjestif kalp yetmezliği yer alır (4).

Progresif hastalık dışında en sık saptanan ölüm sebepleri hastaların yaklaşık %24-52'sinde infeksiyonlar ve yaklaşık %20'sinde de renal yetmezliktir (69, 75). Bir otopsi serisinde hastaların %85'inde bakteriyel veya fungal bir infeksiyonun kanıtları ve %45'inde dalakta, %28'inde karaciğerde, %27'sinde lenf nodlarında ve %20'sinde böbreklerde myelomatöz tutulum olduğu gösterilmiştir. Diğer daha az oranda tutulum görülen alanlar akciğerler, plevra, adrenal bezler, pankreas ve testisler olarak saptanmıştır (69).

2. 7. Tanı

Multiple myeloma tanısı ile ilgili tanımlamalar değişkenlik göstermektedir. 1973'de Chronic Leukemia-Myeloma Task Force (CLMTF) tarafından belirlenen kriterlerin yerini günümüzde daha modern tanımlamalar almıştır. Durie ve Salmon'a göre MM tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir (84).

Major Kriterler

1. Doku biyopsisinde plazmasitom tanısı
2. Kemik iliğinde %30 veya daha fazla plazma hücresi
3. Serum/idrar protein elektroforezinde monoklonal gammopati
(IgG >3,5 g/dL, IgA >2 g/dL, idrar hafif zincir atılımı >1 g/24 saat)

Minör kriterler

1. Kemik iliğinde %10-30 arasında plazma hücresi
2. Monoklonal gammopati var ancak major kriterlerdeki değerlerden az
3. Litik kemik lezyonları
4. Hipogamaglobulinemi veya monoklonal protein dışındaki antikor yapımının baskılanması

Tanı için 1 major + 1 minör kriter veya 3 minör kriter (1. ve 2. minör kriterler mutlaka olmalıdır) bulunmalıdır.

Kyle ve Greipp'e göre MGUS, smoldering multiple myeloma ve multiple myeloma tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir (4).

MGUS*

1. Serum monoklonal protein (<3 g/dL)
2. Anemi, renal yetmezlik veya hiperkalsemi yok
3. Radyolojik incelemelerde kemik lezyonu yok**
4. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi <%10

Smoldering multiple myeloma*

1. Serum monoklonal protein (≥ 3 g/dL) veya biyopside kemik iliği plazma hücre veya agregatları $\geq 10\%$, veya her iki bulgu birlikte

2. Anemi, renal yetmezlik veya hiperkalsemi yok

Multiple myeloma

1. Serum veya idrarda monoklonal protein
2. Biyopside kemik iliği plazma hücreleri $\geq 10\%$ veya histolojik olarak plazmasitom tanısı

3. Aşağıdaki bulguların bir veya daha fazlası

- Hiperkalsemi (K)
- Renal yetmezlik (R)
- Anemi (A)
- Kemik lezyonu (Litik lezyon veya osteoporoz ve kemik iliğinde $\geq 30\%$ plazma hücresi) (K)
- Kemik iliği plazma hücre labelling indeks >1

* MGUS ve smoldering MM hastalarında soliter plazmasitom, amiloidoz veya hafif zincir birikim hastalığı bulunmamalıdır.

** Kemik lezyonlarını ekarte etmek için BT veya MRG gerekli olabilir.

Son üç dekatta kullanılan MGUS, smoldering myeloma, indolent myeloma ve semptomatik multiple myeloma tanımlamalarının yerini günümüzde MGUS, inaktif (smoldering myeloma) ve aktif (veya semptomatik) myeloma tanımlamaları almıştır (85). Bu sınıflamalar hastalara tedavi kararının verilmesinde önemlidir. Asemptomatik hastalara (Durie-Salmon ever 1A ve smoldering myeloma) tedavi verilmeden takip edilebilir. Asemptomatik hastalara tedavi verilmesiyle sağ kalımda avantaj sağlanmadığı gösterilmiştir (86-88).

Sistemik tedavi gerektiren multiple myeloma tanı kriterleri aşağıda verilmiştir (89).

1. Plazmasitom ve/veya kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin tespiti ile birlikte serum ve/veya idrarda M komponent varlığı

2. Aşağıdaki bulguların bir veya daha fazlasının bulunması (KRAK)*

- Kalsiyum yüksekliği (> 11,5 g/dL) (K)
- Renal yetmezlik (kreatinin > 2 mg/dL) (R)
- Anemi (hemoglobin < 10 g/dL veya normalden 2 g/dL daha az olması) (A)
- Kemik lezyonları (Litik lezyonlar veya osteoporoz) (K)

* Bulguların baş harfleri kullanılarak bu kısaltma yapılmıştır. (İngilizce akronimi CRAB'dir).

2.8. Ayırıcı Tanı

MM tanısı anemi, monoklonal proteinler, kemik lezyonları, renal komplikasyonlar, hiperkalsemi ve kemik iliği plazmasitozunu içeren bulguların varlığında genellikle doğru olarak konulabilir. Ancak hipergamaglobulinemi veya monoklonal kemik iliği plazmasitozuna yol açabilecek diğer sebepler de akla gelmelidir. Bunlar içerisinde reaktif plazmasitoz, MGUS, primer sistemik amiloidoz, Waldenström makroglobulinemisi, hafif zincir birikim hastalığı, kazanılmış Fanconi sendromu, soliter plazmasitom, osteosklerotik myeloma veya POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt değişiklikleri) sendromu ve plazma hücreli lösemi yer alır (4).

2.8.1. Reaktif Plazmasitoz ve Poliklonal Hipergamaglobulinemi

Karaciğer hastalığı, kronik infeksiyonlar (HIV infeksiyonu gibi), konnektif doku hastalıkları, diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve karsinomlarda kemik iliğinde poliklonal plazmasitoz ve hipergamaglobulinemi gözlenebilir (90).

2.8.2. MGUS

MGUS, MM veya diğerk ciddi gamopati ile ilişkili bozuklukların kanıtı olmaksızın serum veya idrarda M proteini saptanması ile karakterize bir durumdur. MGUS hastalarında kemik iliğı süpresyonu, litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, renal yetmezlik veya infeksiyonlara yatkınlık gibi bulgular bulunmaz (91).

2.8.3. Primer Sistemik Amiloidoz

Primer sistemik amiloidoz amiloid fibrilleri birikimi ile karakterize nadir bir durumdur. Bu fibriller Ig hafif zincir parçaları içerirler. Bir hastada renal yetmezlikle birlikte olsun veya olmasın nefrotik sınırdaki proteinüri, kardiyomyopati, hepatomegali veya periferik nöropati gibi bulgularla birlikte serum veya idrarda monoklonal protein saptanırsa bu bozukluktan şüphelenilmelidir (4).

2.8.4. Waldenström Makroglobulinemisi

Waldenström makroglobulinemisi myeloma vakalarının sadece %1'ini oluşturan IgM myeloma ile karıştırılmamalıdır. Bu hastalarda anemi, hiperviskozite, B semptomları, kanama ve nörolojik semptomlar bulunabilir. Anlamli lenfadenopati veya splenomegali de saptanabilir. Litik kemik lezyonları ise çok nadirdir (92).

2.8.5. Hafif Zincir Birikim Hastalığı

Nonamiliidojenik hafif zincir birikim hastalığı çeşitli organ ve dokularda patolojik protein birikimi ile karakterize bir durumdur. MM ile birlikte veya tek başına olabilir. En sık böbrekler etkilenir ve bunu kardiyak ve hepatik birikimler takip eder (93).

2.8.6. Kazanılmış Fankoni Sendromu

Fankoni sendromu plazma hücre bozukluklarının nadir bir komplikasyonudur. Glikozüri, aminoasidüri ve hipofosfatemi ile sonuçlanan proksimal renal tübül seviyesindeki reabsorbsiyonda diffüz azalma ile karakterize bir durumdur. Kazanılmış Fankoni sendromu genellikle MGUS ile ilişkilidir.

MM, Waldenström makroglobulinemisi veya diğer lenfoproliferatif hastalıklarla da birlikte bulunabilir. Eş zamanlı malignite yoksa prognoz iyidir (4).

2.8.7. Plazma Hücreli Lösemi

Plazma hücreli lösemi nadir bir plazma hücre bozukluğu formudur. Periferik kanda %20'den fazla plazma hücresi olması ile tanımlanır. Primer veya terminal fazda bir myeloma vakasının parçası olarak sekonder olabilir. Vakaların %60-70'i primerdir (94).

2.8.8. Soliter Plazmasitomlar

Kemiğin soliter plazmasitomu (İntrameduller plazmasitom) nadir bir durumdur ve malign plazma hücre bozukluklarının yaklaşık %2-5'ini oluşturur. Bir çok seride tanı için aşağıdaki kriterler tanımlanmıştır.

- a) Histolojik olarak plazmasitom kanıtı,
- b) Kemik taramalarında başka bir kemik lezyonunun saptanmaması,
- c) Herhangi bir bölgeden yapılan kemik iliği biyopsisinde <%5 plazma hücresi,
- d) Anemi, hiperkalsemi veya renal yetmezlik olmaması.

Sıklıkla etkilenen bölge aksiyel iskelet özellikle de vertebral kemiklerdir. Ağrı genellikle ilk belirtidir. Spinal kord ve sinir kökü basısı oluşabilir (95).

Soliter ekstrameduller plazmasitomlar vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur. Sıklıkla erkeklerde ve 60 yaşlarında görülür. En yaygın olarak üst solunum yollarında (paranasal sinüsler, burun, nazofarenks ve tonsiller) görülür. Lenf nodları, akciğer, tiroid, gastrointestinal system, karaciğer, dalak, pancreas, testis, meme ve ciltte de ortaya çıkabilir (96).

2. 9. Evreleme

Bütün malign tümörlerde olduğu gibi MM'da da tümör yükünü ortaya koymak amacıyla evreleme yapılır. Yapılan evreleme sistemleri içerisinde en sık olarak kullanılan Durie-Salmon evreleme sistemidir (97) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Durie-Salmon evreleme sistemi (97)

Evre	Kriterler	Hücre($10^{12}/m^2$)
1	Aşağıdakilerin tümü 1. Hb >10 g/dL 2. Serum Ca (düzeltilmiş) \leq 12 mg/dL 3. Grafilerde normal kemik yapısı veya soliter plazmasitom 4. Düşük myeloma proteini a. IgG <5 g/dL b. IgA <3 g/dL c. Bence Jones proteinürisi <4 g/24 saat	<0,6 (düşük)
2	Evre 1 veya 3'e uymayanlar	0,6-1,2 (orta)
3	Aşağıdakilerin biri veya daha fazlası 1. Hb <8,5 g/dL 2. Serum Ca (düzeltilmiş) >12 mg/dL 3. İleri kemik lezyonu (3) 4. Yüksek myeloma proteini a. IgG >7 g/dL b. IgA >5 g/dL c. Bence Jones proteinürisi >12 g/24 saat	>1,2 (yüksek)
<p><u>Alt sınıflama:</u> Serum kreatinin < 2 mg/dL ise A Serum kreatinin \geq 2 mg/dL ise B</p> <p><u>Kemik lezyonları:</u> 0= Normal 1= Osteoporoz 2= Litik lezyonlar 3= Yaygın kemik harabiyeti ve patolojik kırıklar</p> <p><u>NOT:</u> Evre 3 kriterlerinden birinin bile olması olguya evre 3 demek için yeterlidir.</p>		

MM için daha basit, güvenilir ve uluslararası kullanılabilir bir evreleme sistemi gerekliliği nedeniyle, daha önce tedavi edilmemiş 10,750 semptomatik myeloma hastasını içeren ve potansiyel prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışma sonucu, hastaların serum albumin ve β 2 mikroglobulin seviyelerine dayanan Uluslararası Evreleme Sistemi geliştirilmiştir (98) (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Uluslararası Evreleme Sistemi.

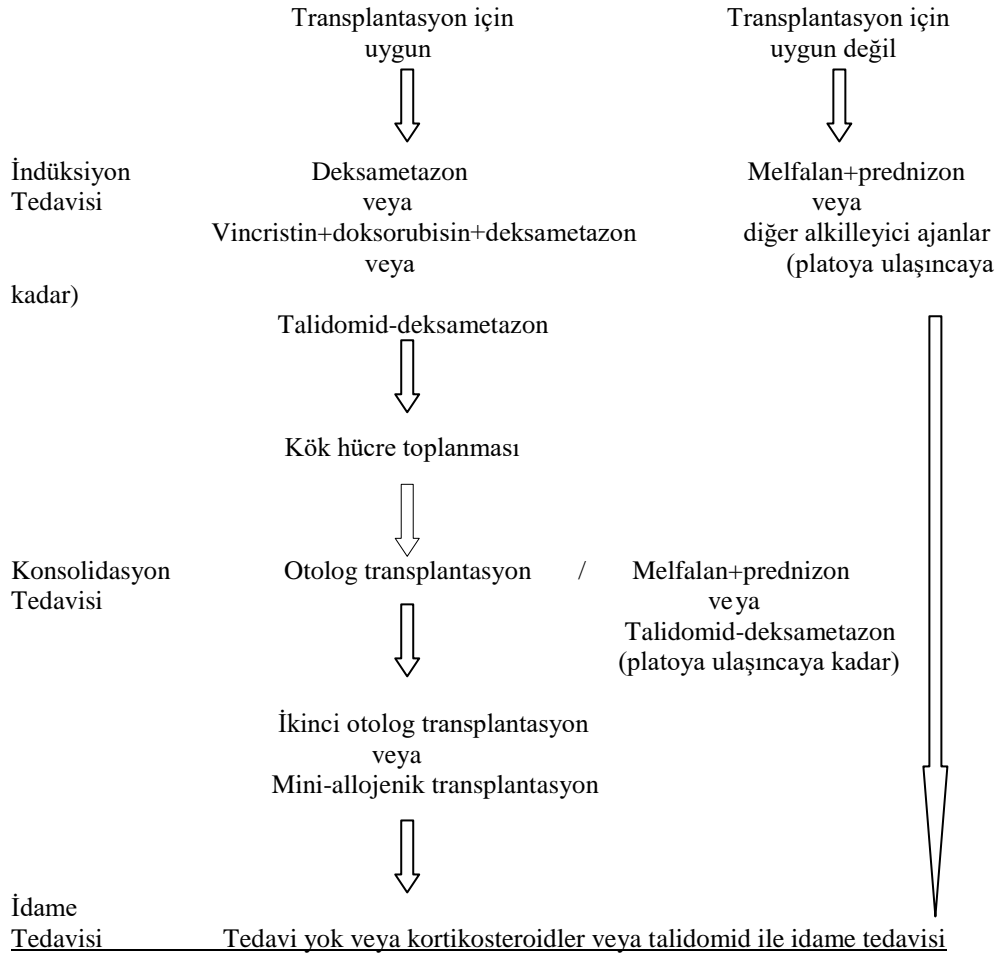
Evre	Kriterler
1	Serum β 2 mikroglobulin <3,5 mg/L Serum albumin \geq 3,5 g/dL
2	Evre 1 veya 3'e uymayanlar*
3	Serum β 2 mikroglobulin \geq 5,5 mg/L
<p>* Evre 2 için iki kategori mevcuttur: 1. Serum β2 mikroglobulin <3,5 mg/L fakat serum albumin <3,5 mg/dL 2. Serum albumin seviyesine bakmaksızın serum β2 mikroglobulin 3,5-5,5 mg/L</p>	

Uluslararası Evreleme Sistemi öncesinde yine hastaların serum albumin ve β_2 mikroglobulin seviyelerine göre diğer bazı evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar Bataille ve ark.'ları, Weber ve ark.'ları ve South West Oncology Group tarafından geliştirilen evreleme sistemleridir. Ancak Mihou ve ark.'ları tarafından 1989 ve 2006 arasında tanı almış ve daha önce tedavi edilmemiş 470 MM hastasını içeren bir çalışmada bu beş evreleme sisteminin prognostik önemi değerlendirilmiş ve uluslararası evreleme sisteminin diğer evrelemelere göre daha basit, yaygın klinik kullanım için daha uygun ve daha fazla prognostik güce sahip olduğu tespit edilmiştir (99).

2.10. Tedavi

MM'da tedaviye başlamadan önce inaktif (smoldering, indolent, asemptomatik) ve tedavi gerektiren aktif myeloma ayrımı yapılmalıdır. MM hastalarının yaklaşık %20'sinde herhangi bir semptom bulunmaz ve bu hastalar tedavi vermeksizin dikkatli takip edilebilir. Asemptomatik (smoldering) MM'da erken tedavinin faydalı olduğu gösterilememiştir (100). Progresyon için risk faktörleri serum M proteininin > 3 g/dL olması, IgA izotipi ve 50 mg/gün'den daha fazla Bence-Jones proteinürisi olmasıdır. Semptomatik hastalığı tedavi kararı alındığında uzun süreli bir plan yapılmalıdır (4). Yeni tanı konulmuş myelomada tedavi yaklaşımı Şekil 2.1'de özetlenmiştir (100).

Şekil 2.1. Yeni tanı konulmuş myelomada tedavi yaklaşımı (100)



2.10.1. Transplantasyon İçin Uygun Hastalarda İndüksiyon Tedavisi

Otolog kök hücre transplantasyonu için uygun hastalarda ilk seçenek olarak hematopoietik kök hücreler için toksik olmayan rejimler tercih edilmelidir. Alkilleyici ajanlardan kaçınılmalıdır, çünkü yeterli kök hücre mobilizasyonunu engelleyebilirler (101). Birçok klinisyen indüksiyon tedavisi olarak 3-4 ay boyunca vinkristin, doksorubisin ve deksametazon kombinasyonunu kullanmaktadır (Vinkristin 0,4 mg/gün 1 - 4. günlerde sürekli iv infüzyon, doksorubisin 9 mg/m² 1 - 4. günlerde sürekli iv infüzyon, deksametazon 40 mg po 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20. günlerde). Bu kombinasyonda aktivitenin büyük kısmından tek başına deksametazon sorumludur (100). Alternatif bir indüksiyon tedavi rejmi oral talidomid ve deksametazon kombinasyonudur (Talidomid 200 mg/gün,

deksametazon 40 mg po 1-4, 9-12, 17-20. günlerde). Yan etki olarak derin ven trombozu gözlenebilir ve profilaktik olarak varfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı bu komplikasyonu önleyebilir (102). Talidomid ve deksametazon kombinasyonunun tek başına deksametazon kullanımı ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada kombinasyon tedavisi ile anlamlı olarak daha iyi yanıt oranları elde edilmiştir (103).

2.10.2. Transplantasyon İçin Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi

Yaş, kötü fiziksel durum veya eşlik eden hastalıklar gibi durumlar nedeniyle transplantasyon için uygun olmayan hastalarda standart tedavide alkilleyici ajanlar tercih edilir (104). Bu hastalarda başlangıç tedavide vinkristin-doksorubisin-deksmetazon, tek başına deksametazon veya talidomid-deksametazon kombinasyonu kullanılabilirse de, büyük, ağırlı litik lezyonlar, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi hızlı yanıt istenen durumlar olmadığı sürece tercih edilecek tedavi melfalan ve prednizon kombinasyonudur (Melfalan 8-10 mg/gün 7 gün, prednizon 60 mg/gün 7 gün, her iki ilaç da 6 haftada bir 12-18 ay süreyle kullanılır). Renal yetmezlik ve sitopeni durumlarında melfalan dozu düzenlenebilir (100). Bunlar dışında VBMCP (vinkristin, karmustin, melfalan, siklofosfamid, prednizon) gibi kombinasyonlarda kullanılabilir

2.10.3. Kök Hücre Transplantasyonu

Küratif olmamasına rağmen, olog kök hücre transplantasyonunun, artmış komplet yanıt oranı, hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalımı artırması gibi major avantajları mevcuttur (105, 106). Mortalite oranı %1-2 civarındadır. Erken dönemde ve plato fazda veya relaps olduğunda geç dönemde yapılabilir. İndüksiyon tedavisine iyi yanıt alınan hastalarda olog kök hücre transplantasyonunun rolü tartışmalıdır. Olog transplantasyondan en fazla faydayı indüksiyon tedavisine refrakter hastaların gördüğünü destekleyen çalışmalar mevcuttur (107, 108). Ancak genel olarak halen, uzayan kemoterapinin zorluğu ve yan etkileri ve kök hücrelerin saklanması sağlığı sigortalarından kaynaklanan zorluklar nedeniyle erken dönemde olog transplantasyon tercih edilmektedir (100). Özellikle de 65 yaş altı ve renal fonksiyonları yeterli olan hastalarda uygulanmalıdır (105).

Çift otolog transplantasyonda, hastaya birinci trasplantasyonun iyileşme döneminden sonra ikinci kez otolog kök hücre transplantsplantasyonu yapılmaktadır. Barlogie ve ark. tarafından komplet yanıt oranlarını artırmak amacıyla geliştirilmiştir (109, 110). Son dönemlerde Fransa'da yapılan bir çalışmada da çift transplantasyon yapılanlarda tek transplantasyon yapılanlara oranla hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (7 yıllık sağ kalım çift transplantasyonda %42, tek trasnplantasyonda %21, p=0,01) (111).

Allojenik transplantasyonun avantajları, tümör hücreleri ile kontamine olmamış bir greft olması ve greft-versus-myeloma etkisidir (112, 113). Ancak yaş, HLA uyumu ve yeterli organ fonksiyonu olması gibi durumlar dikkate alındığında hastaların sadece %5-10'u allojenik transplantasyona aday olabilmektedir (100). Son dönemde yapılan birçok çalışmada nonmyeloablative (mini-allojenik transplantasyon) rejimler kullanılmıştır. Başlangıçta otolog transplantasyon yapıp sonrasında HLA uyumlu donörden mini-allojenik kök hücre transplantasyonu ile de iyi yanıt alındığını bildiren çalışmalar vardır (114).

2.10.4. İdame Tedavisi

İdamede interferon alfa tedavisinin kullanılabilirliği konusunda yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar ortaya çıkmış ve yapılan bir meta-analizde sağ kalımda sadece ılımlı bir katkısı olduğu gösterilmiştir (115). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada idamede interferon tedavisinin açık bir faydası gösterilememiştir (116). İdamede prednizonun kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Talidomid kullanımı ve dendritik hücre aşılması gibi tedavi yaklaşımları da değerlendirilmektedir (100).

2.10.5. Relaps ve Refrakter Multiple Myeloma'da Tedavi

Bütün MM hastalarında relaps riski mevcuttur. Relaps konvansiyonel tedavinin kesilmesinden altı aydan daha uzun süre sonra ortaya çıkarsa hastaya başlangıçta kullanılan indüksiyon tedavisi uygulanabilir. Başlangıçta kök hücre saklanan hastalara salvage tedavi amaçlı otolog kök hücre transplantasyonu da yapılabilir. Relaps vakalarda intravenöz vinkristin, doksorubisin, deksametazon kombinasyonu ile yüksek yanıt oranları mevcuttur. Tek başına deksametazon

veya alternatif olarak iv pulse metilprednizolon tedavisi de kullanılabilir. Son beş yılda, talidomid ve bir protozom inhibitörü olan borteomib gibi yeni tedavi yaklaşımlarının da avantajları olduğu bulunmuştur. Klinik duruma göre bu tedavi yaklaşımları değişik dönemlerde kullanılabilir çünkü, bir rejime refrakter olan hastalık diğer bir tedaviye yanıtı olabilir (100).

2.10.6. Radyoterapi

Radyoterapi patolojik fraktürlerin, uzun kemiklerdeki ve vertebralardaki büyük osteolitik lezyonların, ekstramedüller plazmasitomların, medulla spinalis ve sinir köklerine tehdit oluşturan plazma tümörlerinin tedavisinde faydalıdır.

2.10.7. Bisfosfonatlar

Çoğu MM hastasında radyografide tespit edilebilir kemik lezyonu mevcuttur. Kemoterapinin etkinliğine rağmen ileri evre hastalarda osteolitik kemik yıkımına bağlı komplikasyonlar meydana gelebilir. Bisfosfonatlar osteoklastik aktiviteyi azaltır ve osteoporozu önlerler. Pamidronat ve üçüncü kuşak zoledronat gibi bisfosfonatların direkt antitümoral etkilerinin de olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (7).

2.10.8. Komplikasyonları Tedavisi ve Destekleyici Tedavi

İskelet tutulumu ağrı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu ile sonuçlanabilir. Tedavide bisfosfonatlar, radyoterapi, cerrahi tedavi ve analjezikler (gerekirse narkotik ilaçlar) kullanılabilir. Hastalar mümkün olduğunca aktif olmaya teşvik edilmeli ancak travmalardan kaçınılmalıdır. Kırıkların fiksasyonu (vertebroplasti, kifoplasti) faydalıdır (117).

Hiperkalsemi hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Tedavide yeterli hidrasyon ve kortikosteroidler çoğu vakada etkilidir. Yeterli hidrasyon sonrası furosemid verilebilir. Devam eden hiperkalsemide bisfosfonatlar tedaviye eklenir. Anemi tedavisinde eritropoietin ve eritrosit süspansiyonu replasmanı kullanılabilir. Akut böbrek yetmezliği tedavisinde yeterli hidrasyon, hiperüriseminin engellenmesi için allopurinol ve idrar alkalizasyonu, plazmaferez ve gereğinde hemodiyaliz tedavisi uygulanmalıdır. Hastalar pnömokok ve influenza aşılı yönünden değerlendirilmelidir. İnfeksiyon

bulguları saptandığında kan ve idrar kültürleri, akciğer grafileri değerlendirilerek uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tekrarlayan pnömokokal infeksiyonu olanlarda profilaktik penisilin tedavisi faydalı olabilir. Bazı infeksiyonların kemoterapinin başlanmasından sonraki ilk iki ayda ortaya çıkması nedeniyle profilaktik trimetoprim-sülfometoksazol tedavisi kullanılabilir. Hiperviskozite bulguları saptandığında da plazmaferez tedavisi uygulanmalıdır (117).

2.11. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

MM'da tedavi yanıtının değerlendirilmesinde çeşitli sistemler kullanılmaktadır, ancak bunlar tam anlamıyla karşılaştırılabilir değildir. Günümüzde en çok kullanılan EBMT/IBMTR (The European Group for Blood and Bone Marrow Transplant/International Bone Marrow Transplant Registry) kriterleridir (118). Çalışmalardaki yeni tedavi stratejilerinin etkinliğinin kesin olarak karşılaştırılabilmesini kolaylaştırmak, oligo-sekretuar ve non-sekretuar hastalığı değerlendirmek amacıyla serum serbest hafif zincir seviyelerinin ölçümü, tam yanıtın daha kesin tanımı ve önceki yanıt kriterlerindeki uyumsuzluk ve kararsızlıkları düzeltmek amacıyla Uluslararası Myeloma Çalışma Grubu tarafından EBMT/IBMTR kriterleri genişletilerek yeni cevap kriterleri ortaya konulmuştur. Burada yeni cevap alt kategorileri oluşturulmuş ve serum ve idrar serbest hafifzincir ölçümleri kriterlere dahil edilmiştir (89). Bu kriterlere göre;

1. Kuvvetli tam yanıt: Tam yanıt kriterlerine ek olarak,

- Normal serbest hafif zincir oranı
- İmmünohistokimyasal veya immünfloresan yöntemlerle kemik iliğinde klonal hücrelerin olmaması

2. Tam yanıt:

- Serum ve idrarda immünfiksasyon ile M proteininin saptanmaması
- Herhangi bir bölgede yumuşak doku plazmasitomunun bulunmaması
- Kemik iliğinde plazma hücresi oranının \leq %5 olması

3. Çok iyi parsiyel yanıt:

- İmmünfiksasyon ile tespit edilebilen ancak elektroforezde gözlenmeyen serum ve idrar M proteini veya,
- Serum M protein seviyesinde %90'dan fazla azalma ve idrar M protein seviyesinin <100 mg/24 saat olması

4. Parsiyel yanıt:

- Serum M protein seviyesinde \geq %50 azalma ve 24 saatlik M protein seviyesinde \geq %90 azalma veya <200 mg/24 saat olması
- Serum ve idrar M proteini ölçülebilir düzeyde değilse, olaya karışan ve karışmayan serbest hafif zincir seviyeleri arasındaki farkın \geq %50 azalması
- Serum ve idrar M proteini ve serbest hafif zincir seviyeleri ölçülebilir düzeyde değilse, başlangıçtaki kemik iliği plazma hücre oranı \geq %30 olan hastalar için bu oranının \geq %50 azalması
- Başlangıçta mevcut ise yumuşak doku plazmasitom boyutlarında \geq %50 azalma

5. Stabil hastalık: Tam yanıt, çok iyi parsiyel yanıt, parsiyel yanıt veya progresif hastalık kriterlerini taşımayan hastalar

** Tüm yanıt kategorilerinde radyografik çalışmalarda kemik lezyonlarında progresyon veya yeni kemik lezyonu oluşumu görülmemesi gereklidir.

2.12. Seyir ve Prognoz

Multiple myelomanın doğal seyri hastadan hastaya büyük değişkenlik göstermektedir. Hastaların sağ kalım süresi aylarla sınırlı olabilir veya bir dekattan fazla sürebilir (4). Kyle ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların median sağ kalım süresi 33 ay olarak tespit edilmiştir. Bu süre 70 yaş altındaki hastalarda 40,5 ay iken 70 yaş ve üzeri hastalarda 26,4 ay olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (1). 1960 ve 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda hemoglobin, serum kalsiyum, serum kreatinin seviyeleri ve kemik lezyonlarının yaygınlığı gibi faktörler sağ kalım süresini belirleyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur ve bu prognostik faktörler evrelerin sınıflandırılmasında kullanılmıştır. 1975'de ortaya konulan ve en yaygın olarak kullanılan Durie-Salmon evreleme sisteminde de myeloma hücresi tümör yükünü yansıtan bu klinik parametreler kullanılmış ve monoklonal protein tipi ve seviyesi bunlara dahil edilmiştir (97).

1980'li yıllarda serum $\beta 2$ mikroglobulin seviyesinin önemli bir prognostik gösterge olduğu tespit edilmiştir (1, 119, 120). $\beta 2$ mikroglobulin seviyesi kuvvetli ve en güvenilir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Sadece tümör yükü ile değil böbrek fonksiyonları ile de ilişkilidir ve artmış $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleri erken ölümü öngörür (121, 122).

Sonraki dönemlerde bir çok çalışmada serum C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve albumin seviyesi, labeling indeks veya flow sitometri hücre-siklus analizi ile değerlendirilen kemik iliği plazma hücreleri proliferatif aktivitesi de önemli prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (1, 121-123). Plazma hücre labeling indeks (Lİ) S fazında DNA replikasyonuna uğrayan plazma hücrelerinin oranını yansıtır. Lİ < %0,4 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 48 ay iken, Lİ > %0,4 olanlarda ortalama 29 ay olarak tespit edilmiştir (124). İL-6'nın hastalığın aktivitesi ile yakından ilişkisi vardır ve yüksek değerler kötü prognozu gösterir. İL-6 karaciğerde albumin yapımını inhibe eder, myelom hücrelerinde HLA antijenlerinin yapımını uyarır, CRP yapımını artırır, myelom hücrelerini uyarak siklusa girmelerine yol açar ve Lİ artar (125).

Son dönemlerde karyotipleme ile konvansiyonel sitogenetik yöntemlerde bazı prognostik faktörleri ortaya koymuştur. Bunlardan en yaygın ve en anlamlı olanı kromozom 13 delesyonudur (126, 127). Kromozom 6, 9 ve 17 trizomisi uzamış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (128). Ras mutasyonları bulunan olan hastalarda daha kısa sağ kalım süresine sahiptir (129).

İmmatür veya plazmablastik plazma hücre morfolojisine sahip olan hastalarda da kötü prognoz olduğu gösterilmiştir. Plazmablastik morfoloji yüksek plazma hücre Lİ, yüksek İL-6 reseptörü seviyeleri ve ras mutasyonları ile ilişkilidir (130, 131).

Özetle multiple myelomada prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler Çizelge 2.3.'de verilmiştir.

Çizelge 2.3. MM’da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler (121-131)

1	İleri yaş
2	Hiperkalsemi
3	Kreatinin yüksekliği
4	Anemi
5	Trombositopeni
6	Yüksek β 2 mikroglobulin seviyesi
7	Yüksek LDH seviyesi
8	Yüksek CRP seviyesi
9	Hipoalbuminemi
10	Yüksek plazma hücre labeling indeksi
11	Immünglobulin tipi
12	Tümör kitlesi
13	Kromozom 13 delesyonu

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 1994 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında, klinik ve laboratuvar bulgular, serum ve idrarda protein anormallikleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ve iskelet sistemi radyolojik incelemelerine dayanılarak tanısı konulan ve evrelenen, takip ve tedavileri düzenlenen 134 multiple myeloma hastası dahil edildi. İncelemeler resmi hasta dosyaları ve Hematoloji Bilim Dalı takip dosyalarına dayanılarak retrospektif olarak yapıldı.

İncelemelerde hastaların ilk başvurusundaki anamnez, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, protein elektroforezi ve immun fiksasyon elektroforezi bulguları dikkate alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, meslekler ve başvurdıkları bölgelere göre dağılımı, ilk başvurdıkları klinik, başvuru semptomları ve başvuruda saptanan klinik ve laboratuvar bulguları, Ig tiplerine ve evrelere göre dağılımları araştırıldı. Yedi hastanın klinik ve laboratuvar verileri eksik olduğu için bazı demografik değerlendirmelere, evrelere ve kök hücre transplantasyonu durumuna göre yapılan değerlendirmelere alınmadı. Klinik evrelendirme hem Durie-Salmon hem de Uluslararası Evreleme Sistemlerine göre yapıldı. Son durumu bilinmeyen 14 hasta dışındaki vakaların tanı ve ölüm tarihleri belirlendikten sonra sağkalım analizleri yapıldı. Hastalığın başlangıcı olarak hastaların kliniğimize ilk başvurdıkları tarih, hastalığın sonu olarak ise ölenler için ölüm tarihi, yaşayanlar için ise son kontrol tarihi kabul edildi. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, performans durumu, kemik iliği plazma hücresi yüzdesi, Ig tipi, hemoglobin ve trombosit seviyesi, serum kalsiyum, kreatinin, albumin, β 2 mikroglobulin, LDH ve CRP seviyesi dikkate alınarak multivariate analiz yapıldı ve prognozda etkili, sağ kalımı belirleyen faktörler tespit edilmeye çalışıldı.

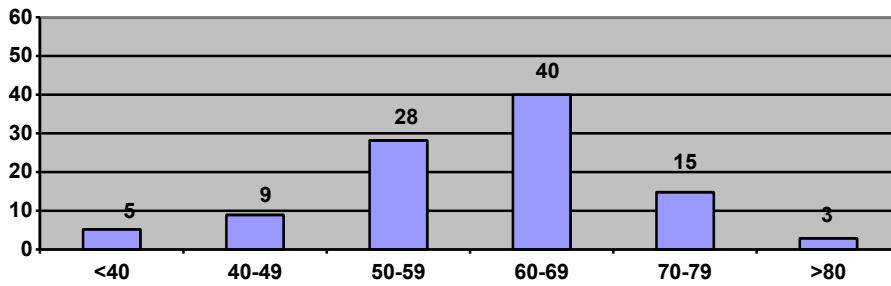
İstatistiksel karşılaştırmalar için “SPSS for Windows 13.0” paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için “ki-kare” analizi, sağkalım analizlerinde “Kaplan-Meier” yöntemi, sağkalım eğrilerinin değerlendirilmesinde “log rank” yöntemi kullanıldı. Multivariate analizde “Cox-regresion” yöntemi kullanıldı. $P < 0,05$ olarak saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar parametrenin özelliğine göre ortalama, ortanca (median) ve yüzde olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

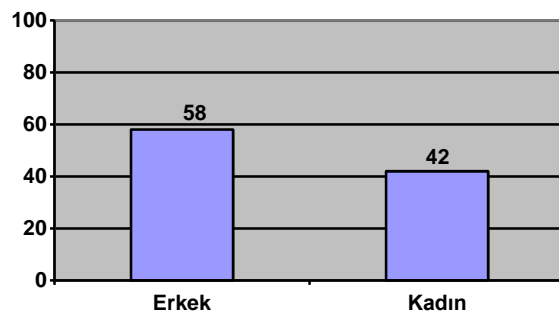
Çalışmaya 134 hasta alınmış olup bu hastaların 78'i erkek (%58) 56'sı kadın (%42) idi. Hastaların yaşları 19 ile 90 arasında değişmekteydi ve ortanca yaş 62 olarak saptandı. Vakalardaki en yüksek oranın %40 ile 60-69 yaş grubunda olduğu tespit edildi (Çizelge 4.1, Şekil 4.1 ve 4.2.).

Çizelge 4.1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş/Yıl	E	K	Toplam	%
<40	4	3	7	5
40-49	7	4	12	9
50-59	25	13	38	28
60-69	29	25	54	40
70-79	10	10	20	15
>80	3	1	4	3
Toplam	78	56	134	100



Şekil 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (%).

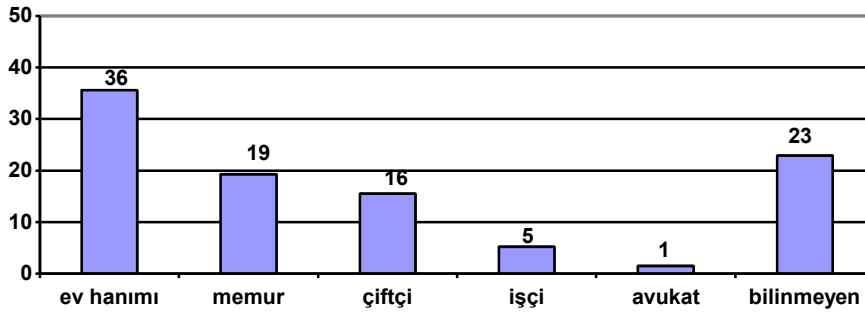


Şekil 4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı (%)

Hastaların meslek gruplarına göre dağılımına bakıldığında %36'sının ev hanımı, %19'unun memur, %16'sının çiftçi, %5'inin işçi, %1'inin avukat olduğu, %23'ünün mesleğinin bilinmediği tespit edildi (Çizelge 4.2, Şekil 4.3). Hastaların %49'u Antalya merkezden, %29'u kırsal kesim ve ilçelerden, %22'si ise Afyon, Isparta, Burdur gibi diğer illerden başvurmuştu (Çizelge 4.3, Şekil 4.4).

Çizelge 4.2. Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı.

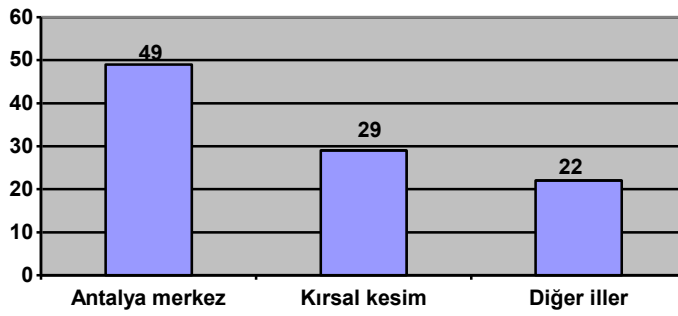
Meslek	n	%
Ev hanımı	48	36
Memur	26	19
Çiftçi	21	16
İşçi	7	5
Avukat	2	1
Diğer/Bilinmeyen	30	23
Toplam	134	100



Şekil 4.3. Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı (%)

Çizelge 4.3. Hastaların başvurdukları bölgelere göre dağılımı

Şehir	N	%
Antalya merkez	63	49
Kırsal kesim	37	29
Diğer iller	27	22
Toplam	127	100



Şekil 4.4. Hastaların başvurdukları bölgelere göre dağılımı (%).

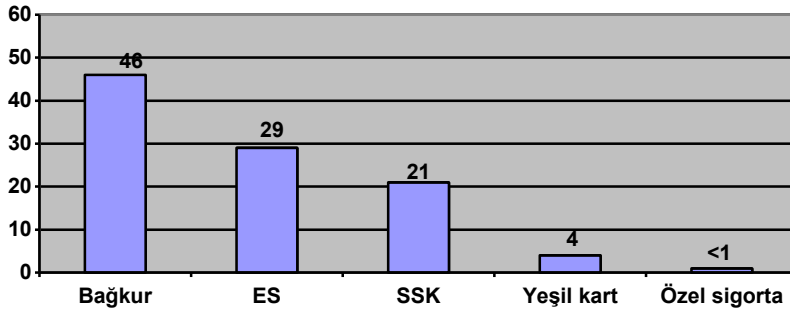
Risk faktörleri açısından bakıldığında hastaların % 15'inde seracılık, % 13'ünde ilaçlama ile uğraşma, % 9'unda saç boyası kullanımı, % 1'inde deri ve % 1'inde petrol ürünleri ile temas öyküsü mevcuttu (Çizelge 4.4). Sosyal güvencelerine göre dağılımları incelendiğinde % 46 Bağ-Kur, % 29 Emekli Sandığı, % 21 SSK, % 4 yeşil kart, < % 1 oranında da özel sigorta olduğu tespit edildi (Çizelge 4.5, Şekil 4.5).

Çizelge 4.4. Risk faktörlerine maruziyete göre hastaların dağılımı.

Risk faktörü	n	%
Seracılık	19	15
İlaçlama	17	13
Saç boyası	11	9
Deri	1	1
Petrol türevi	1	1
Plastik	0	0
Metal işçiliği	0	0
Radyasyon	0	0

Çizelge 4.5 Sosyal güvencelerine göre hastaların dağılımı.

Sağlık güvencesi	n	%
Bağkur	57	46
Emekli Sandığı	37	29
SSK	27	21
Yeşil Kart	5	4
Özel sigorta	1	<1
Toplam	127	100

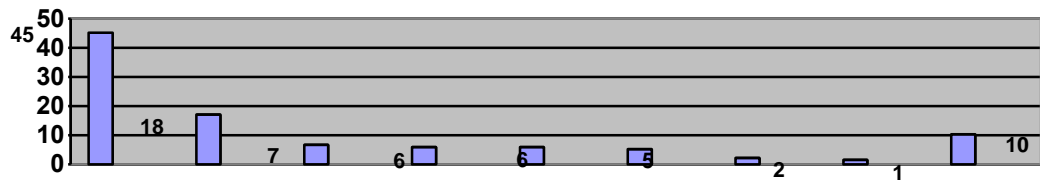


Şekil 4.5. Sosyal güvencelerine göre hastaların dağılımı (%).

Hastaların ilk başvurdukları klinikler incelendiğinde, 61'inin (% 45) iç hastalıkları, 23'ünün (% 18) hematoloji, 9'unun (% 7) fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR), 8'er hastanın (% 6 - % 6) ortopedi ve nefroloji, 7 hastanın (% 5) nöroşirurji (NŞR), 3 hastanın (% 2) göğüs hastalıkları, 2 hastanın da (% 1) göğüs cerrahisi kliniklerine başvurduğu tespit edildi (Çizelge 4.6, Şekil 4.6).

Çizelge 4.6. Hastaların ilk başvurdukları kliniklere göre dağılımı.

	n	%
İç Hastalıkları	61	45
Hematoloji	23	18
FTR	9	7
Ortopedi	8	6
Nefroloji	8	6
Nöroşirurji	7	5
Göğüs hastalıkları	3	2
Göğüs cerrahisi	2	1
Diğer/Bilinmeyen	13	10
Toplam	134	100



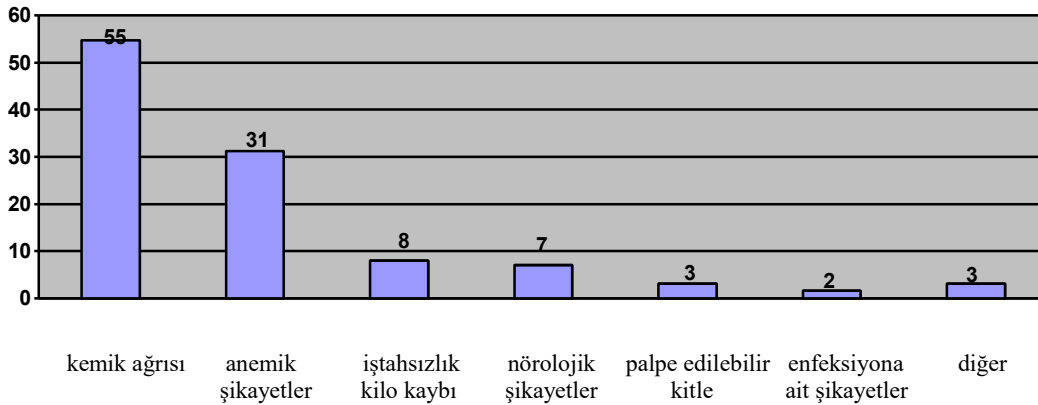
İç Hastalıkları Hematoloji FTR Ortopedi Nefroloji NŞR Göğüs Hastalıkları Göğüs Cerrahisi Diğer

Şekil 4.6. Hastaların ilk başvurdukları kliniklere göre dağılımı (%).

Hastaların hastaneye ilk başvuru şikayetlerine bakıldığında %55'inin kemik ağrısı (bel, sırt ve ekstremitte), %31'inin anemi ile ilişkili şikayetler (halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, dispne), %8'inin iştahsızlık ve kilo kaybı, %7'sinin nörolojik şikayetler (uyuşma, paraparezi, parapleji), %3'ünün palpe edilebilir kitle (plazmasitom), %2'sinin enfeksiyon ile ilişkili şikayetler olduğu bulundu (Çizelge 4.7., Şekil 4.7.).

Çizelge 4.7. İlk başvuru şikayetlerine göre hastaların dağılımı.

Şikayet	N	%
Kemik ağrısı -bel-sırt ağrısı -ekstremitte ağrısı	70	55
Anemik şikayetler -halsizlik, -dispne -yorgunluk -çarpıntı	40	31
İştahsızlık/kilo kaybı	10	8
Nörolojik şikayetler -uyuşma -paraparezi -parapleji	9	7
Palpe edilebilir kitle (plazmasitom)	4	3
Enfeksiyona ait şikayetler	2	2
Diğer	4	3

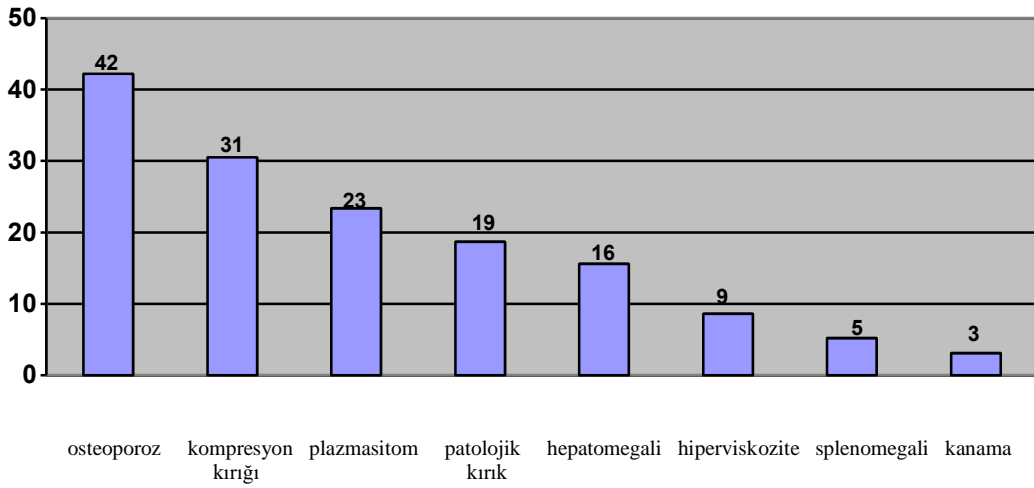


Şekil 4.7. İlk başvuru şikayetlerine göre hastaların dağılımı (%).

Hastaların ilk başvurusundaki klinik bulguların dağılımına bakıldığında %42'sinde osteoporoz, %31'inde kompresyon kırığı, %23'ünde plazmasitom, %19'unda patolojik kırık, %16'sında hepatomegali, %9'unda hiperviskozite, %5'inde splenomegali, %3'ünde de kanama bulunduğu tespit edildi (Çizelge 4.8, Şekil 4.8).

Çizelge 4.8. Başvurudaki bulgulara göre hastaların dağılımı.

	n	%
Osteoporoz	54	42
Kompresyon kırığı	39	31
Plazmositom	30	23
Patolojik kırık	24	19
Hepatomegali	20	16
Hiperviskozite	11	9
Splenomegali	7	5
Kanama	4	3

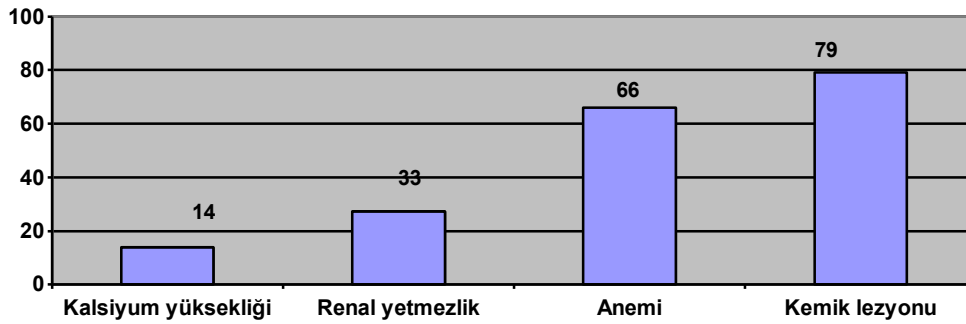


Şekil 4.8. Başvurudaki bulgulara göre hastaların dağılımı (%)

Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan bulgulara (KRAK) bakıldığında hastaların %14'ünde kalsiyum yüksekliği ($\text{Ca} \geq 11,5$ mg/dL), % 33'ünde renal yetmezlik (kreatinin ≥ 2 mg/dL), % 66'sında anemi (Hb < 10 g/dL) ve % 79'unda kemik lezyonları tespit edildiği görüldü (Çizelge 4.9, Şekil 4.9). Hastaların ortanca kalsiyum değeri 9,2 mg/dl, kreatinin değeri 1,2 mg/dl, hemoglobün değeri ise 9 g/dl idi.

Çizelge 4.9. Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme bulguları (KRAK).

Bulgu	n	%
Kalsiyum yüksekliği (≥ 11.5 mg/dL)	18	14
Renal yetmezlik (Kreatinin ≥ 2 mg/dL)	42	33
Anemi (<10 g/dL)	84	66
Kemik lezyonu	101	79

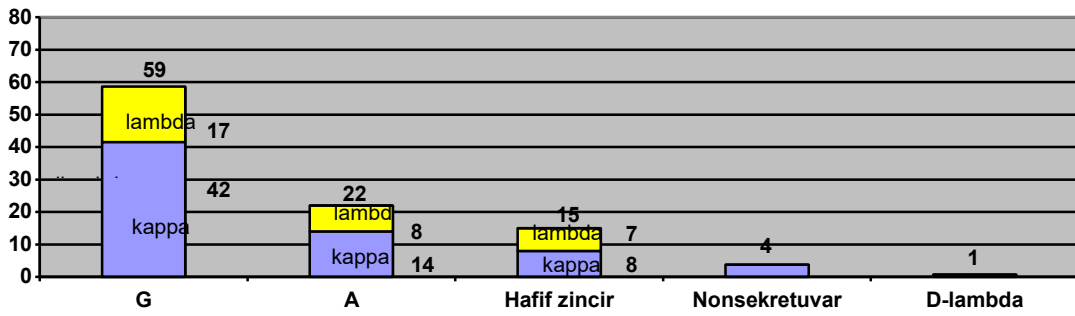


Şekil 4.9. Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme bulguları (%)

Vakalarımızın immünglobulin tipleri incelendiğinde % 59'unun IgG, % 22'sinin IgA, % 15'inin hafif zincir (serbest kappa ve lambda), % 4'ünün nonsekretuar, < % 1'inin de IgD tipinde olduğu bulundu (Çizelge 4.10, Şekil 4.10).

Çizelge 4.10. İmmünglobulin tipine göre hastaların dağılımı.

Ig tipi	Kappa	Lambda	Toplam	%
G	56	23	79	59
A	17	11	28	22
Hafif zincir	11	10	21	15
Nonsekretuar			5	4
D	0	1	1	<1
Toplam			134	100

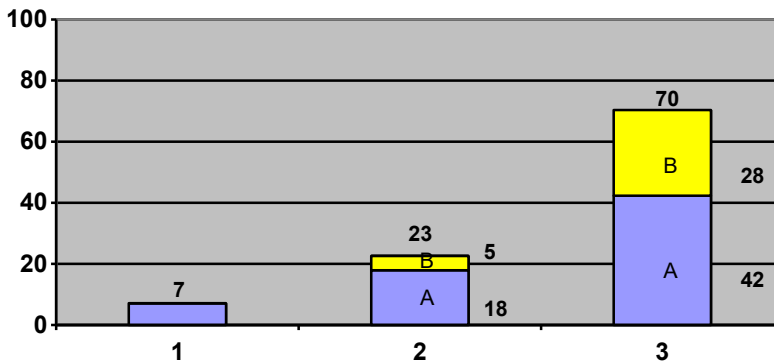


Şekil 4.10. İmmüoglobulin tipine göre hastaların dağılımı (%)

Vakalarımızdaki Durie-Salmon evreleme sistemine göre yapılan evrelere göre dağılıma bakıldığında % 7'sinin evre 1 (% 7 1A, % 0 1B), % 23'ünün evre 2 (% 18 2A, % 5 2B), % 70'inin de evre 3 (% 42 3A, % 28 3B) olduğu bulundu. Toplamda % 67 vakanın A (kreatinin < 2 mg/dL), % 33'ünün de B (kreatinin \geq 2 mg/dL) alt grubunda olduğu tespit edildi (Çizelge 4.11, Şekil 4.11). Uluslararası evreleme sistemine göre ise hastaların % 27'si evre 1, % 31'i evre 2, % 42'si ise evre 3 olarak tespit edildi (Çizelge 4.12, Şekil 4.12).

Çizelge 4.11. Durie-Salmon evreleme sistemine göre hastaların dağılımı

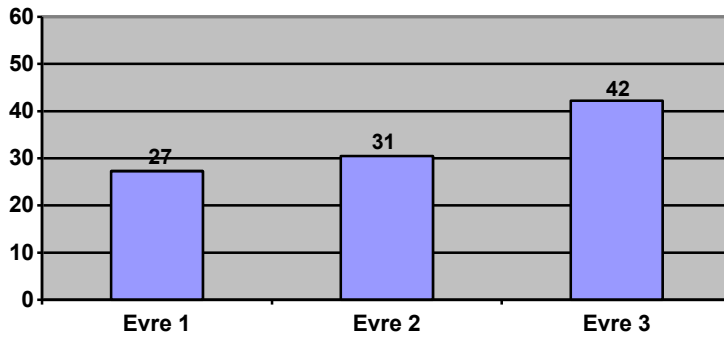
Evre	A	B	Toplam	%
1	9	0	9	7
2	23	6	29	23
3	54	36	90	70
Toplam	86	42	128	100



Şekil 4.11. Durie-salmon evreleme sistemine göre hastaların dağılımı (%).

Çizelge 4.12. Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların dağılımı.

Evre	n	%
1	35	27
2	39	31
3	54	42
Toplam	128	100

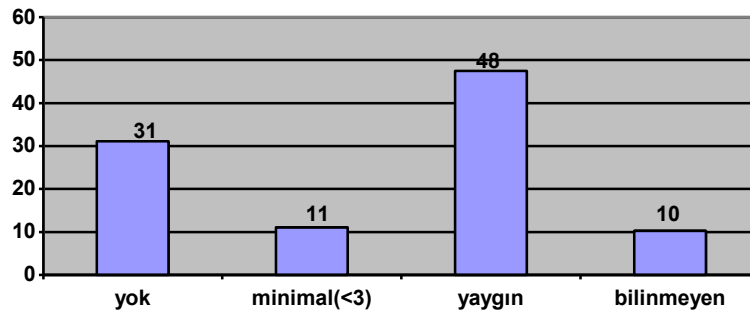


Şekil 4.12. Uluslararası evreleme sistemine göre hastaların dağılımı (%).

Hastalarımızda başvuruda tespit edilen litik kemik lezyonlarına göre dağılım incelendiğinde % 31’inde litik kemik lezyonu olmadığı, % 11’inde minimal (< 3), % 48’inde yaygın lezyon olduğu, % 10 hastanın ise litik kemik lezyonu durumunun bilinmediği bulundu (Çizelge 4.13, Şekil 4.13).

Çizelge 4.13. Litik kemik lezyonlarına göre hastaların dağılımı.

Litik lezyon	n	%
Yok	42	31
Minimal (< 3)	15	11
Yaygın	64	48
Bilinmeyen	13	10
Toplam	134	100

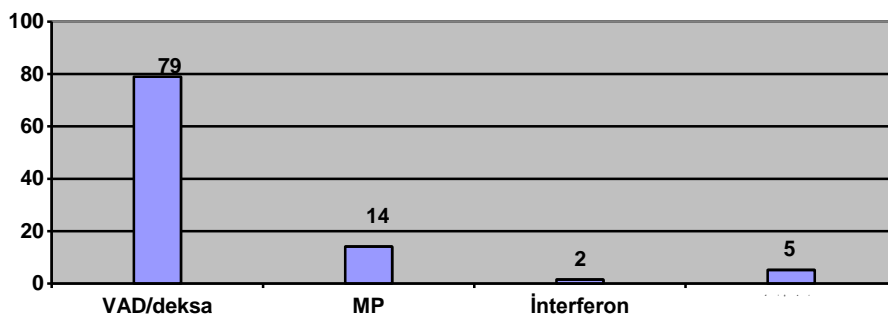


Şekil 4.13. Litik kemik lezyonlarına göre hastaların dağılımı (%).

Hastalarımıza başlangıç olarak verilen kemoterapi rejimlerine bakıldığında % 79'una vinkristin – adriamisin - deksametazon (VAD) / tek başına deksametazon, % 14'üne melfalan - prednizolon (MP), % 2'sine interferon tedavisi başlandığı tespit edildi. % 5 hastanın başlangıç tedavi rejimi hakkında bilgi bulunamadı veya tedavi verilmemişti (Çizelge 4.14, Şekil 4.14.).

Çizelge 4.14. Başlangıç tedavi rejimine göre hastaların dağılımı.

Tedavi rejimi	n	%
VAD/Deksametazon	107	79
MP	19	14
İnterferon	2	2
Tedavi verilmeyen/Bilinmeyen	6	5
Toplam	134	100

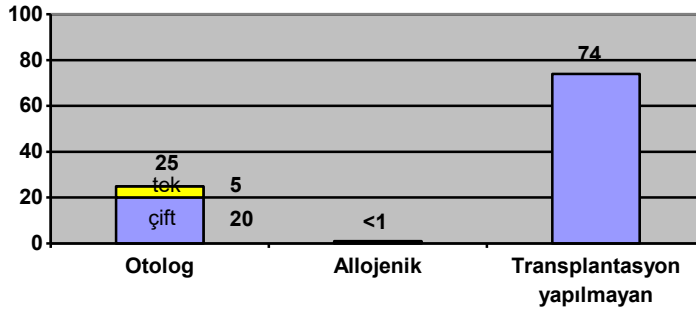


Şekil 4.14. Başlangıç tedavi rejimine göre hastaların dağılımı (%)

Hastalarımızın %26'sına kök hücre transplantasyonu yapıldığı, bunların % 25'inin otolog (% 20'si tek otolog, % 5'i çift otolog), < %1'inin ise allojenik transplantasyon olduğu tespit edildi (Çizelge 4.15, Şekil 4.15).

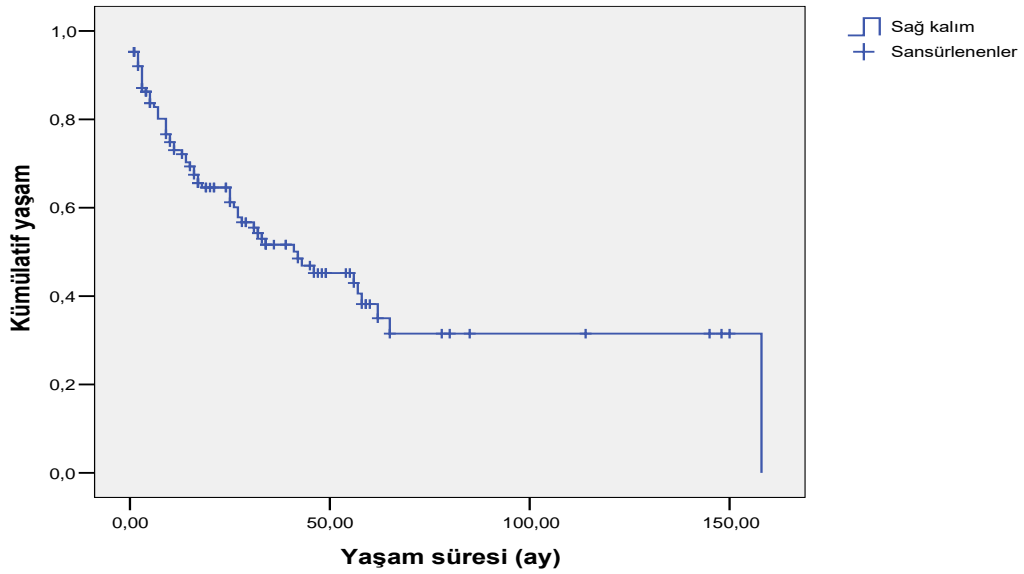
Çizelge 4.15. Kök hücre transplantasyonuna göre hastaların dağılımı.

Transplantasyon tipi		n	%
Otolog	Tek otolog	26	20
	Çift otolog	6	5
Allojenik		1	1
Transplantasyon yapılmayan		94	74
Toplam		127	100



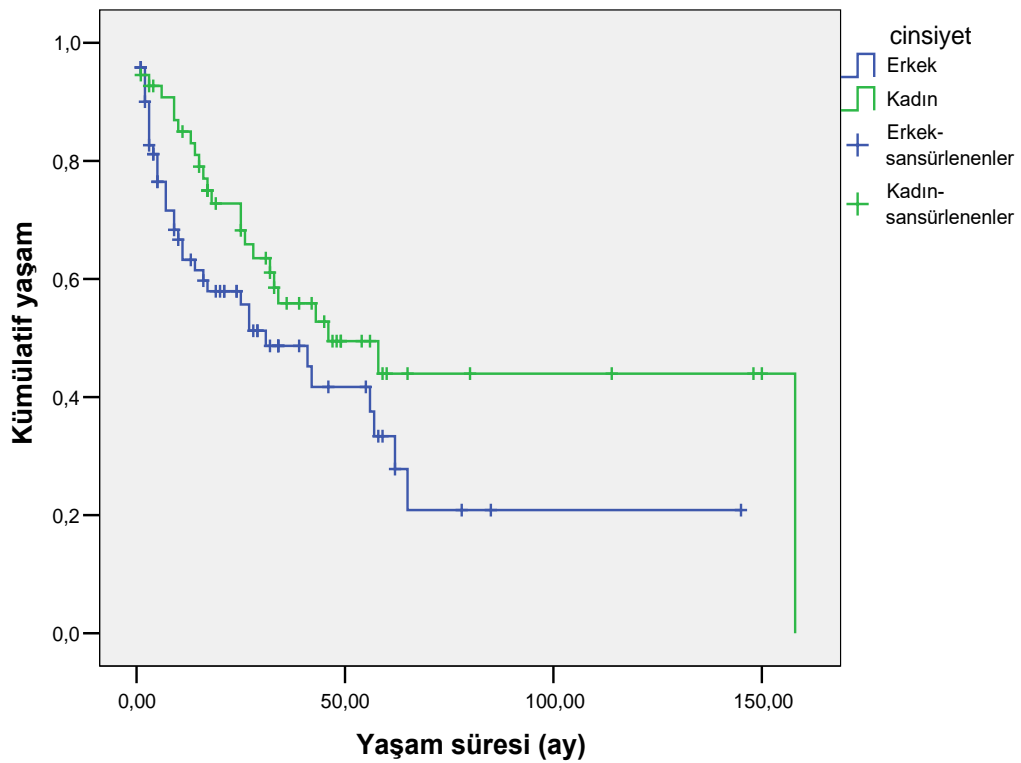
Şekil 4.15. Kök hücre transplantasyonuna göre hastaların dağılımı (%).

Tüm hastaların yaşam analizi yapıldığında hastaların ortanca sağkalım süresi 42 ay olarak tespit edildi (Şekil 4.16.).

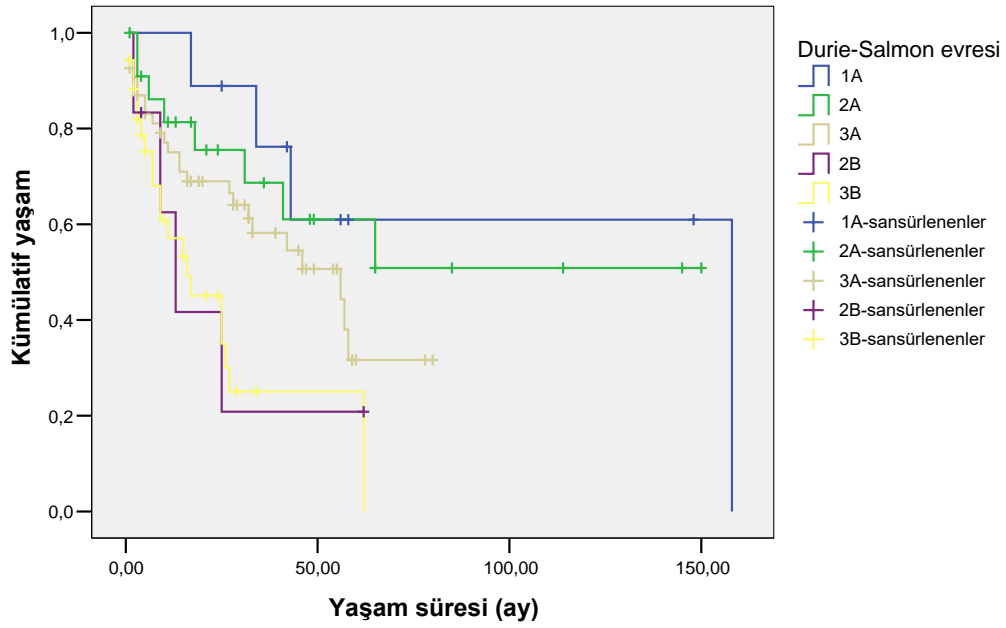


Şekil 4.16. Tüm hastaların genel sağkalımı.

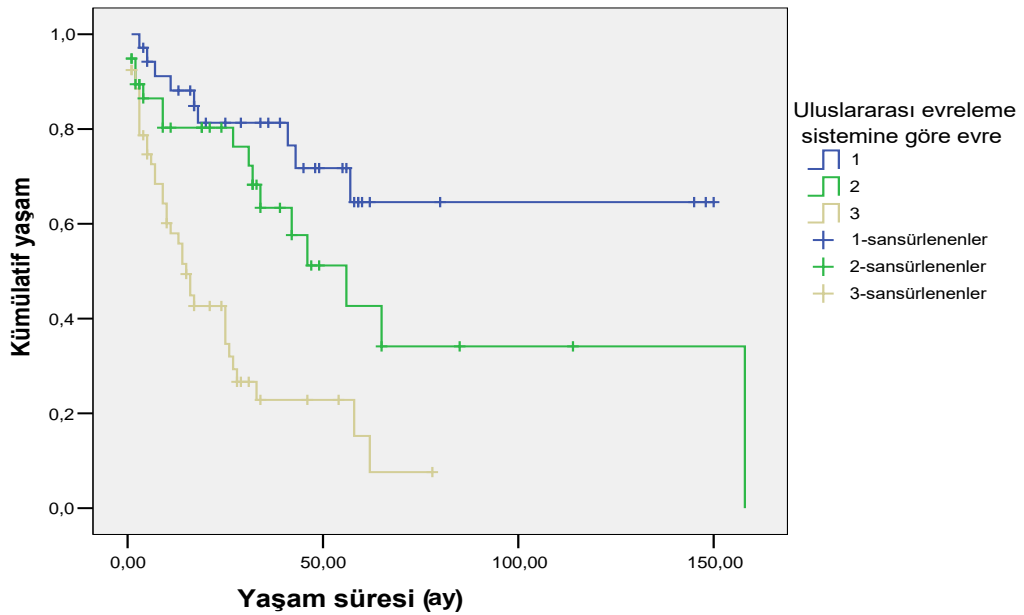
Cinsiyete göre sağkalım analizleri yapıldığında erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,069$) (Şekil 4.17.). Durie-Salmon evrelerine göre hastaların sağkalım süreleri ortanca olarak evre 1A'da 158 ay, evre 3A'da 56 ay, evre 2B'de 13 ay ve evre 3B'de 16 ay olarak bulundu ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$), evre 2A grubunda ortanca değere ulaşamadı (Şekil 4.18.). Uluslararası Evreleme Sistemi evrelerine bakıldığında ise evre 1'de ortanca değere ulaşamazken, evre 2'de ortanca 56 ay, evre 3'de ise 15 ay sağkalım süresi mevcuttu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Şekil 4.19). Çizelge 4.16'da Durie-Salmon ve uluslararası evreleme sistemine göre hastaların dağılımı ve sağkalım süreleri karşılaştırmalı olarak görülmektedir.



Şekil 4.17. Cinsiyete göre sağkalım ($p=0,069$).



Şekil 4.18. Durie-Salmon evrelerine göre sağkalım ($p=0,003$).



Şekil 4.19. Uluslararası evreleme sistemi evrelerine göre sağkalım ($p<0,001$).

Çizelge 4.16. Durie-Salmon ve uluslararası evreleme sisteminin karşılaştırılması

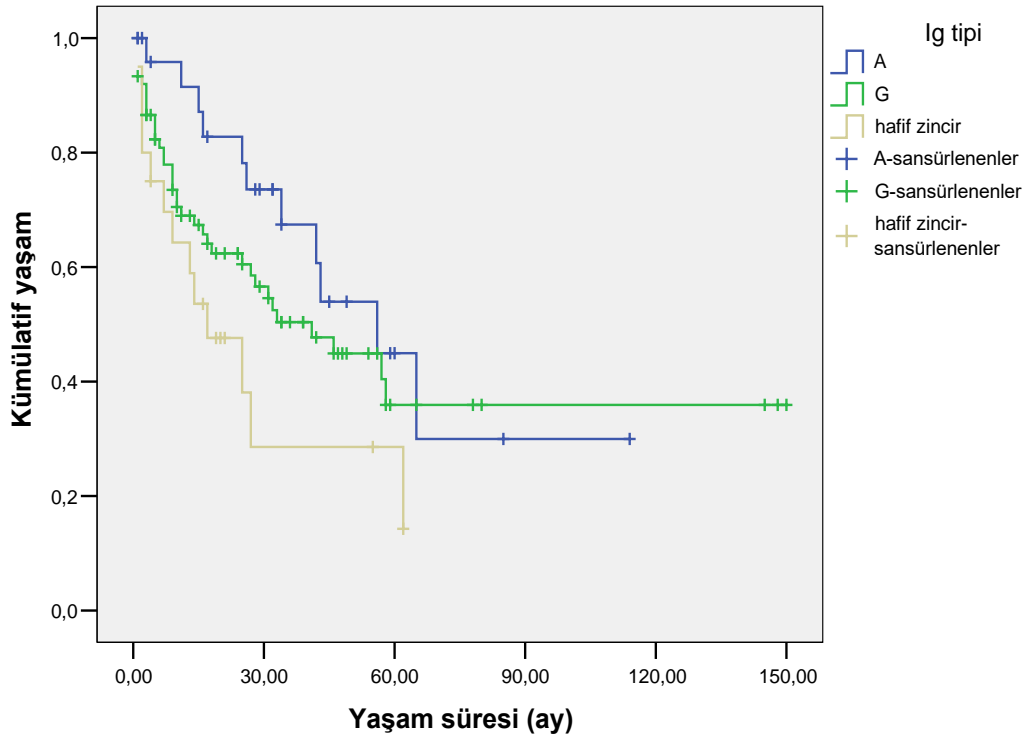
Durie-Salmon evreleme sistemi				Uluslararası evreleme sistemi			
Evre	%	Ortalama yaşam (ay)	Ortanca yaşam (ay)	Evre	%	Ortalama yaşam (ay)	Ortanca yaşam (ay)
1A	7	109	158	1	27	107	ulaşılamadı
1B	0	0	0				
2A	18	90	ulaşılamadı	2	31	76	56
2B	5	23	13				
3A	42	45	56	3	42	25	15
3B	28	25	16				

Vakaların immunoglobulin tiplerine göre sağkalım analizleri yapıldığında IgG, IgA ve hafif zincir hastalığı olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,075$) (Şekil 4.20.). IgG-kappa ve IgG-lambda hastaları arasındaki karşılaştırmada IgG-lambda grubunda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük saptandı (IgG-kappa ortanca 57 ay, IgG-lambda ortalama 16 ay, $p=0,019$) (Şekil 4.21.). IgA-kappa ve IgA-lambda hastaları arasında da anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,36$) (Şekil 4.22.), serbest kappa ve lambda hastaları karşılaştırıldığında serbest lambda grubunda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşüktü (serbest kappa ortanca 62 ay, serbest lambda ortanca 7 ay, $p=0,019$) (Şekil 4.23.). Total kappa ve lambda hastaları arasında ise yine lambda grubunda anlamlı olarak daha düşük sağkalım süresi mevcuttu (kappa ortanca 58 ay, lambda ortanca 26 ay, $p=0,016$) (Şekil 4.24.).

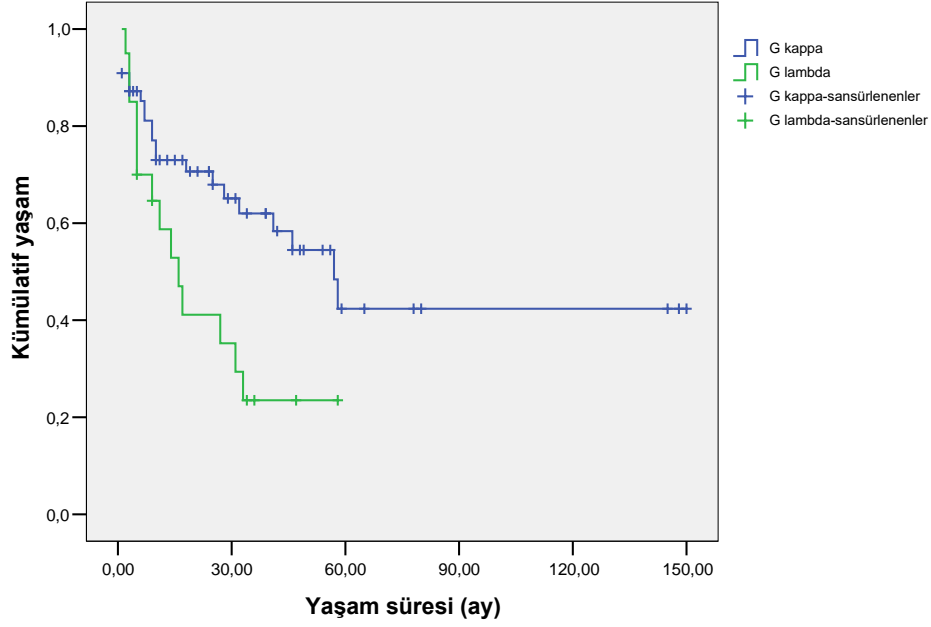
Trombosit sayısına göre sağkalım analizlerinde trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ olan hasta grubunda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük saptandı (trombosit $<100.000 \text{ mm}^3$ olan grupta ortanca 9 ay, trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olan grupta ortanca 46 ay, $p < 0,001$) (Şekil 4.25). Hastaların hemoglobin düzeyleri ve kemik lezyonu varlığına göre yapılan sağkalım analizlerinde gruplar arasında farklılık saptanmazken (sırasıyla $p=0,14$, $p=0,76$) (Şekil 4.26 ve 4.27), serum kalsiyum ve kreatinin seviyelerine göre analizlerinde kalsiyum $\geq 11,5 \text{ mg/dL}$ ve kreatinin $\geq 2 \text{ mg/dL}$ olan hasta gruplarında anlamlı olarak daha düşük sağkalım süresi saptandı (Ca $< 11,5 \text{ mg/dL}$ olan grupta ortanca 46 ay, Ca $\geq 11,5 \text{ mg/dL}$ olan grupta ortanca 15 ay, $p=0,008$) (Şekil 4.28) (Kreatinin $< 2 \text{ mg/dL}$ olan grupta ortanca 57 ay, kreatinin $\geq 2 \text{ mg/dL}$ olan grupta ortanca 16 ay, $p < 0,001$) (Şekil 4.29).

Hastalarımızın kök hücre nakil durumlarına göre sağkalım analizlerinde kök hücre nakli yapılmayan hasta grubunda yaşam süresi anlamlı olarak daha düşük bulundu (nakil yapılan grupta ortanca değere ulaşılamadı, nakil yapılmayan grupta ortanca 25 ay, $p < 0,001$) (Şekil 4.30.). Nakil yapılan grupta, tek otolog ve çift otolog nakil yapılanlar arasındaki karşılaştırmada gruplar arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,51$) (Şekil 4.31).

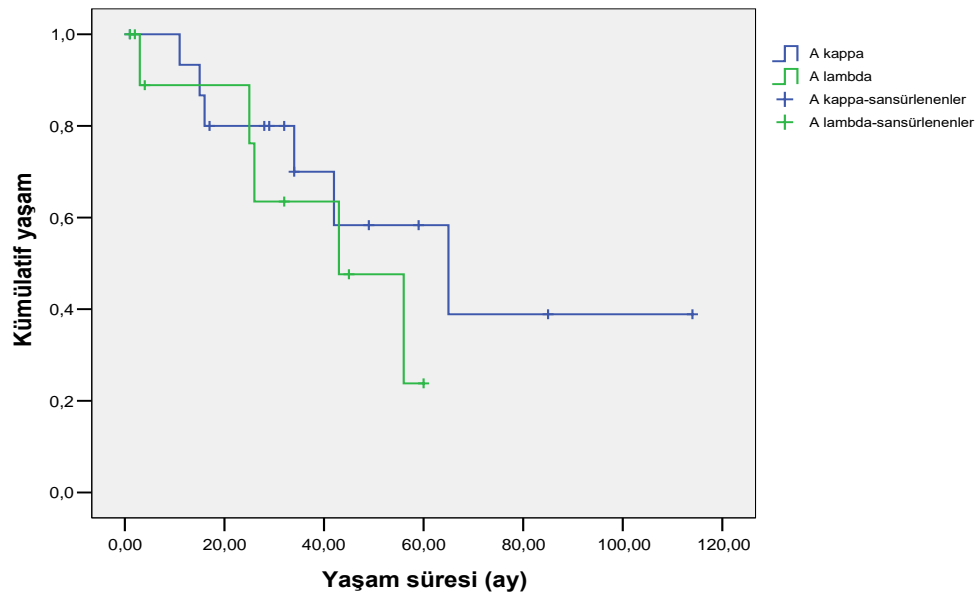
Hastaların vücut kitle indeksi ölçümlerine göre yapılan karşılaştırmada da gruplar arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,13$) (Şekil 4.32).



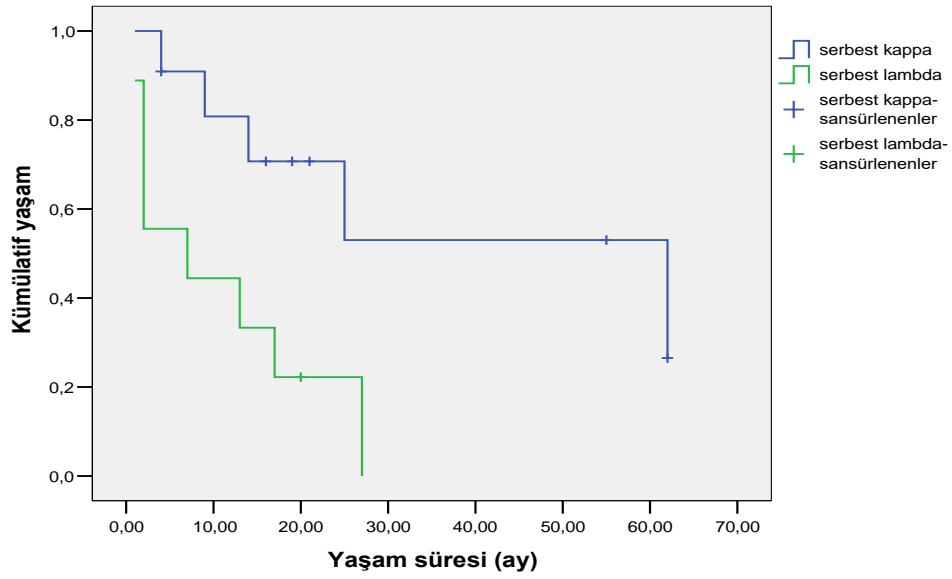
Şekil 4.20. İmmünglobulin tipine göre sağkalım ($p=0,075$).



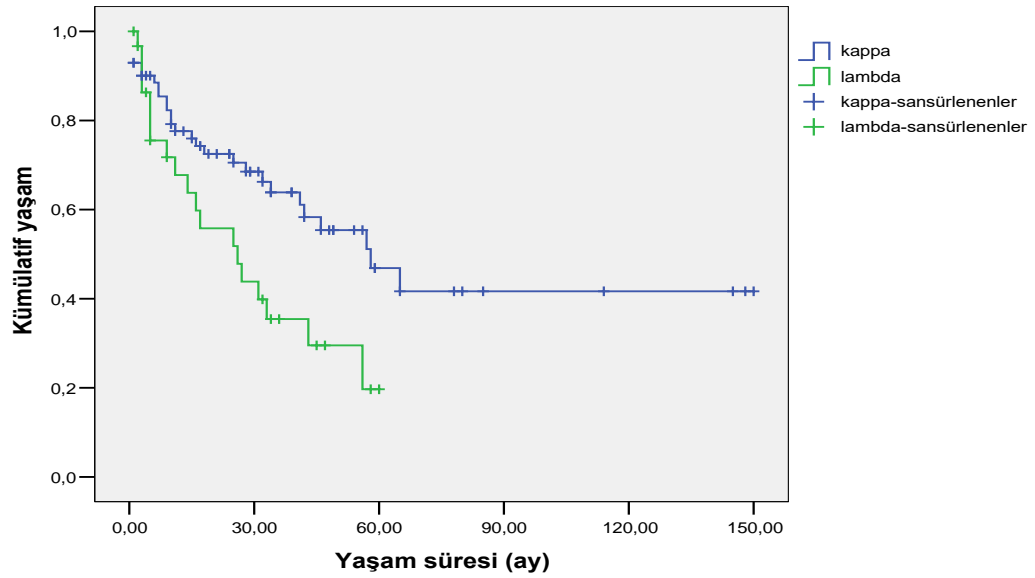
Şekil 4.21. IgG kappa ve IgG lambda hastaları arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması ($p=0,019$)



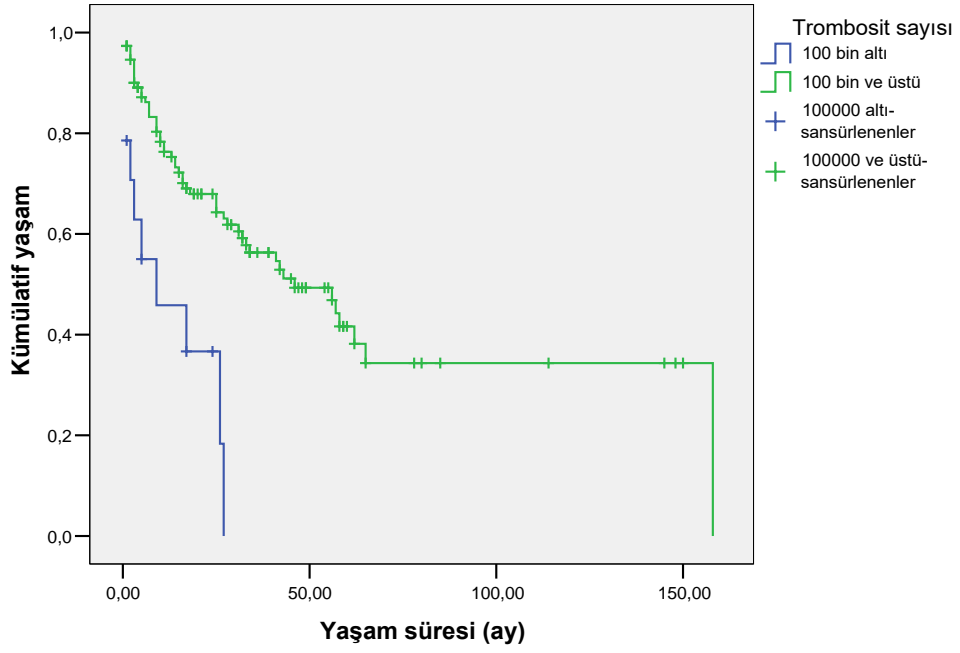
Şekil 4.22. IgA kappa ve IgA lambda hastaları arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması ($p=0,36$).



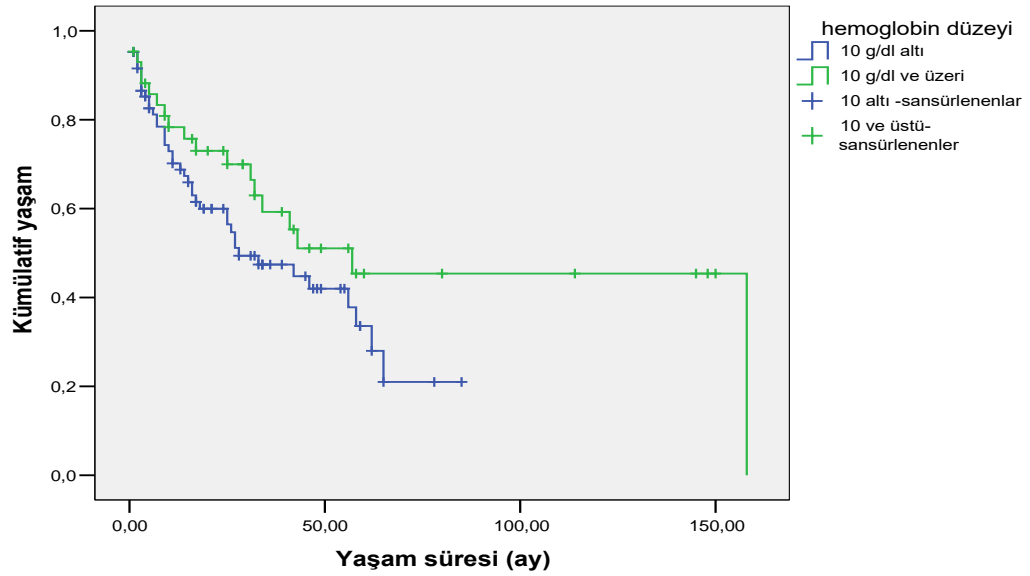
Şekil 4.23. Serbest kappa ve lambda hastalarının sağkalım süresinin karşılaştırılması ($p=0,019$)



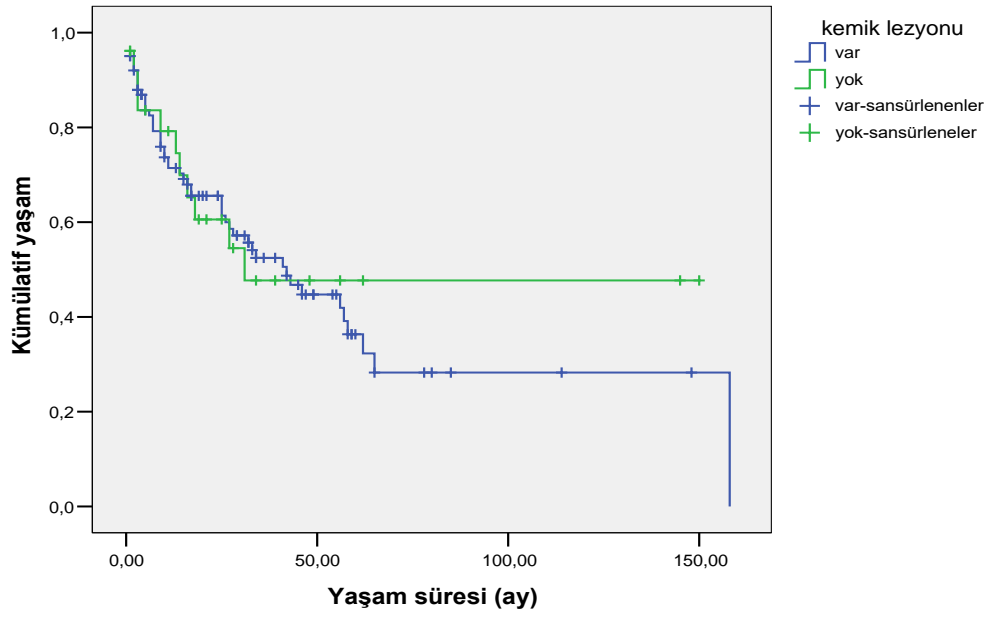
Şekil 4.24. Total kappa ve lambda hastalarının sağkalım sürelerinin karşılaştırılması ($p=0,016$).



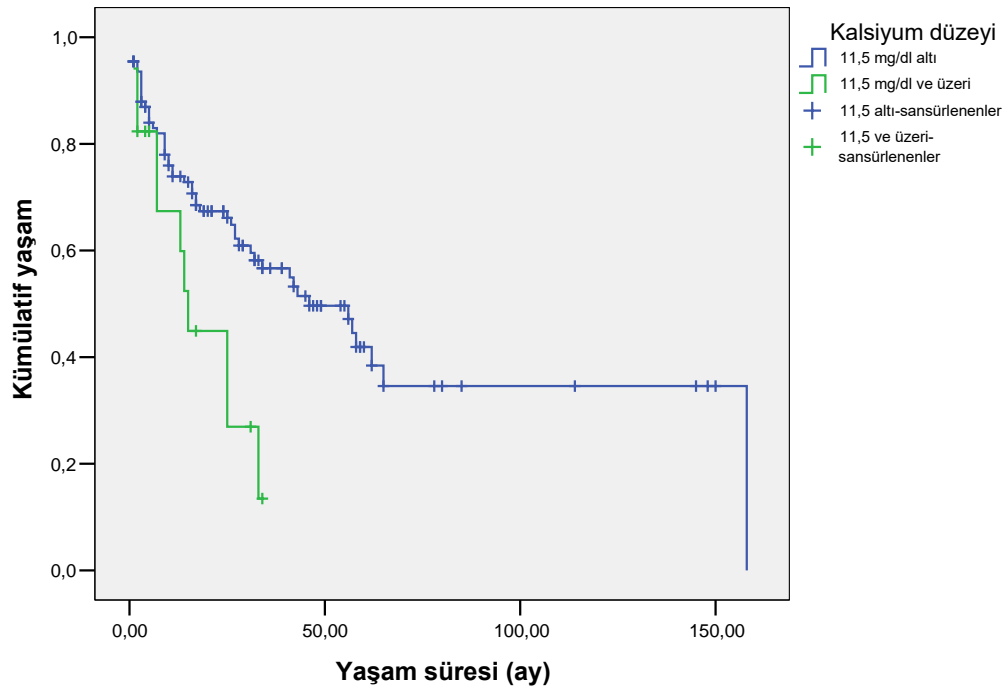
Şekil 4.25. Trombosit sayısına göre sağkalım ($p < 0,001$).



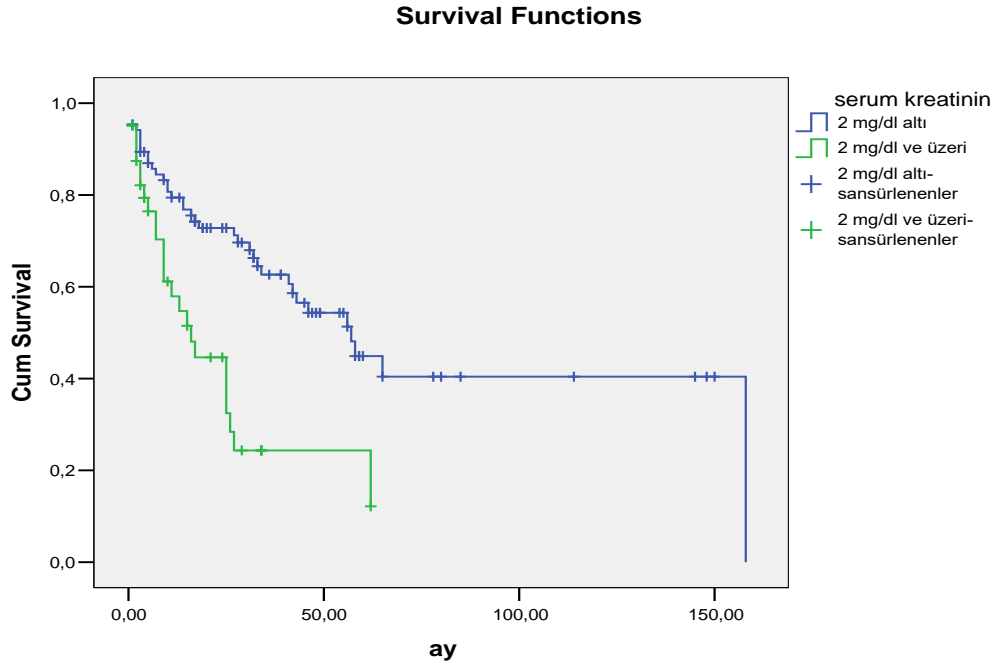
Şekil 4.26. Hemoglobin seviyesine göre sağkalım ($p=0,12$).



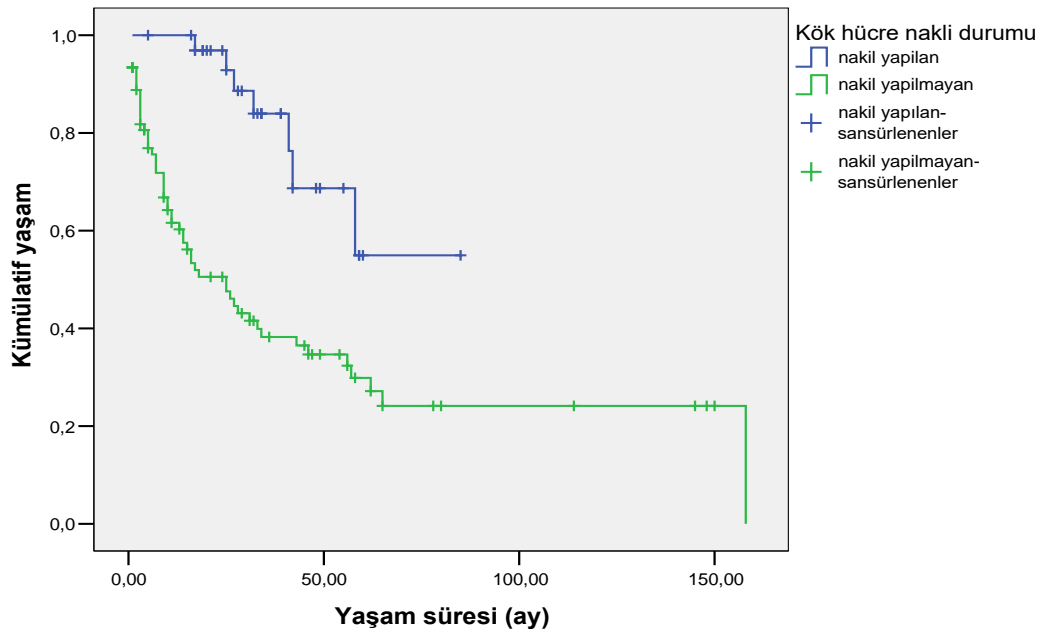
Şekil 4.27. Kemik lezyonu varlığına göre sağkalım ($p=0,76$).



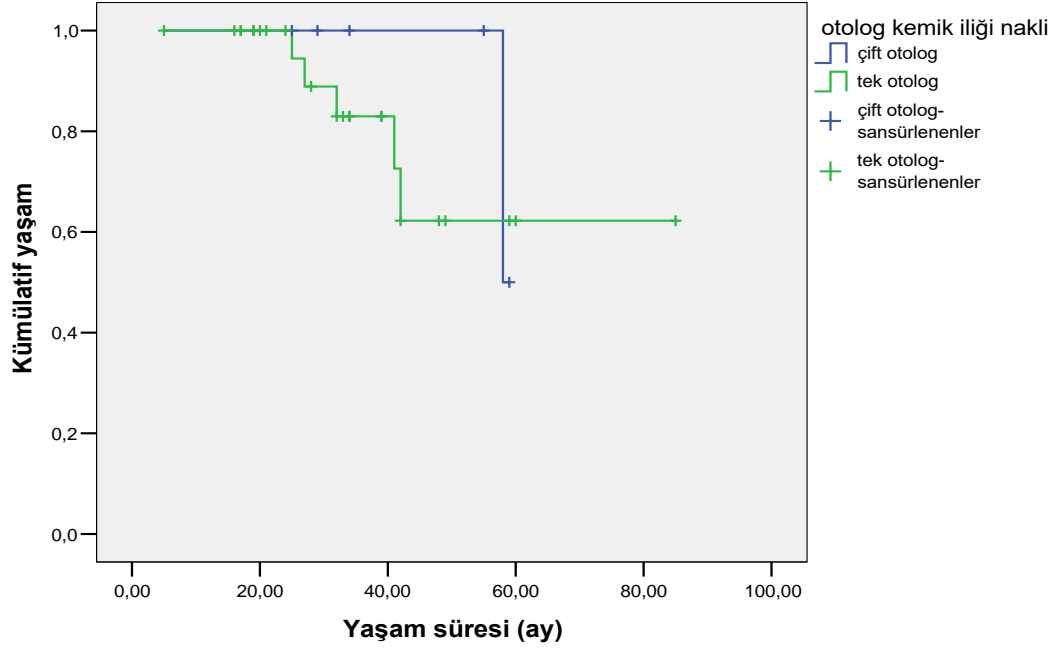
Şekil 4.28. Kalsiyum seviyesine göre sağkalım ($p=0,008$)



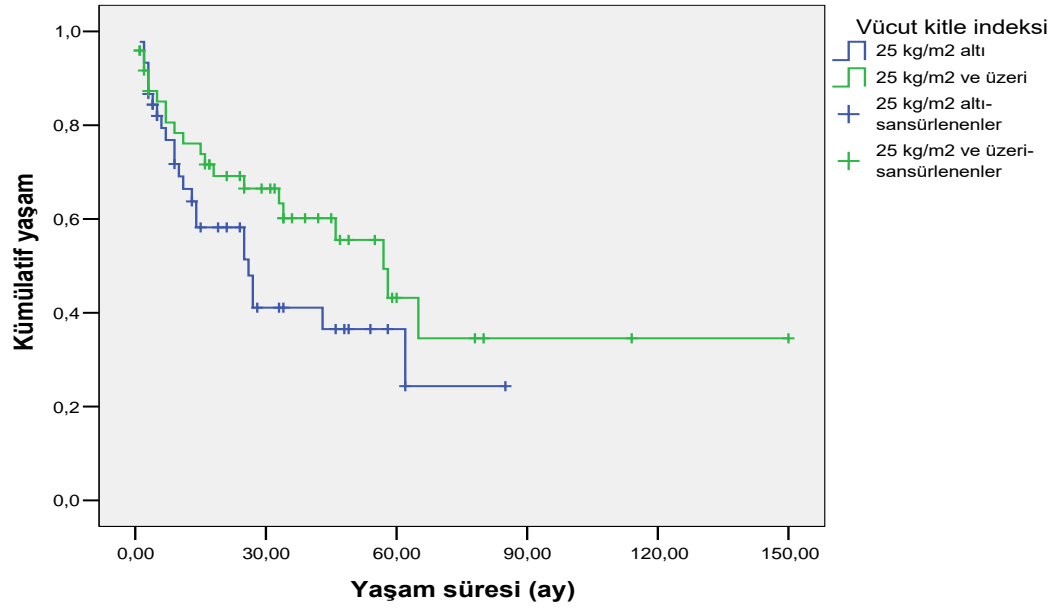
Şekil 4.29. Serum kreatinin seviyesine göre sağkalım ($p < 0,001$).



Şekil 4.30. Kök hücre nakli durumuna göre sağkalım ($p < 0,001$).



Şekil 4.31. Tek ve çift otolog nakil yapılan hastaların sağkalım süresinin karşılaştırılması ($p=0,54$).



Şekil 4.32. Vücut kitle indeksine göre sağkalım ($p=0,13$).

Hastaların IgG, A veya hafif zincir alt gruplarında oluşu ile hiperkalsemi, kemik lezyonu varlığı ve anemi arasında anlamlı farklılık yokken (sırayla $p=0,096$, $p=0,29$, $p=0,85$), renal yetmezlik varlığı için anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 4.17, 4.18, 4.19 ve 4.20). Renal yetmezlik için gruplar ayrı ayrı incelendiğinde farklılığın hafif zincir hastalığından kaynaklandığı bulundu (Çizelge 4.21 ve Çizelge 4.22).

Çizelge 4.17. IgG, A, hafif zincir hastalığı ile hiperkalsemi ilişkisi.

Kalsiyum	G	A	Hafif zincir	Toplam	%
<11,5 mg/dL	67	23	14	104	85
≥11,5 mg/dL	8	4	6	18	15
Toplam	75	27	20	122	100

$p=0,096$

Çizelge 4.18. IgG, A, hafif zincir hastalığı ile kemik lezyonu ilişkisi.

Kemik lezyonu	G	A	Hafif zincir	Toplam	%
Var	56	24	16	96	78
Yok	19	3	4	26	22
Toplam	75	27	20	122	100

$p=0,29$

Çizelge 4.19. IgG, A, hafif zincir hastalığı ile anemi ilişkisi.

Hemoglobin	G	A	Hafif zincir	Toplam	%
<10 g/dL	49	19	14	82	67
≥10 g/dL	26	8	6	40	33
Toplam	75	27	20	122	100

$p=0,85$

Çizelge 4.20. IgG, A, hafif zincir hastalığı ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	G	A	Hafif zincir	Toplam	%
<2 mg/dL	60	18	5	83	68
≥2 mg/dL	15	9	15	39	32
Toplam	75	27	20	122	100

$p<0,001$

Çizelge 4.21. IgG, hafif zincir hastalığı ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	G	Hafif zincir	Toplam	%
<2 mg/dL	60	5	65	68
≥2 mg/dL	15	15	30	32
Toplam	75	20	95	100

$p<0,001$

Çizelge 4.22. IgA, hafif zincir hastalığı ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	A	Hafif zincir	Toplam	%
<2 mg/dL	18	5	23	49
≥2 mg/dL	9	15	24	51
Toplam	27	20	47	100

p<0,001

Hastaların immünglobulin tipinin G-kappa ve G-lambda oluşu ile hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonu varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Sırayla p=0,11, p=1, p=0,28, p=0,57) (Çizelge 4.23, 4.24, 4.25 ve Çizelge 4.26).

Çizelge 4.23. IgG-kappa ve G-lambda ile hiperkalsemi ilişkisi.

Kalsiyum	G-kappa	G-lambda	Toplam	%
<11,5 mg/dL	51	16	67	89
≥11,5 mg/dL	4	4	8	11
Toplam	55	20	75	100

p=0,11

Çizelge 4.24. IgG-kappa ve G-lambda ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	G-kappa	G-lambda	Toplam	%
<2 mg/dL	44	16	60	80
≥2 mg/dL	11	4	15	20
Toplam	55	20	75	100

p=1

Çizelge 4.25. IgG-kappa ve G-lambda ile anemi ilişkisi.

Hemoglobin	G-kappa	G-lambda	Toplam	%
<10 g/dL	34	15	49	65
≥10 g/dL	21	5	26	35
Toplam	55	20	75	100

p=0,28

Çizelge 4.26. IgG-kappa ve G-lambda ile kemik lezyonu ilişkisi.

Kemik lezyonu	G-kappa	G-lambda	Toplam	%
Var	42	14	56	75
Yok	13	6	19	25
Toplam	55	20	75	100

p=0,57

Hastaların immünglobulin tipinin A-kappa ve A-lambda oluşu ile hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Sırayla $p=0,48$, $p=0,78$, $p=0,52$, $p=0,78$) (Çizelge 4.27, 4.28, 4.29 ve 4.30.).

Çizelge 4.27. IgA-kappa ve A-lambda ile hiperkalsemi ilişkisi.

Kalsiyum	A-kappa	A-lambda	Toplam	%
<11,5 mg/dL	13	10	23	85
$\geq 11,5$ mg/dL	3	1	4	15
Toplam	16	11	27	100

$p=0,48$

Çizelge 4.28. IgA-kappa ve A-lambda ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	A-kappa	A-lambda	Toplam	%
<2 mg/dL	11	7	18	67
≥ 2 mg/dL	5	4	9	33
Toplam	16	11	27	100

$p=0,78$

Çizelge 4.29. IgA-kappa ve A-lambda ile anemi ilişkisi.

Hemoglobin	A-kappa	A-lambda	Toplam	%
<10 g/dL	12	7	19	70
≥ 10 g/dL	4	4	8	30
Toplam	16	11	27	100

$p=0,52$

Çizelge 4.30. IgA-kappa ve A-lambda ile kemik lezyonu ilişkisi.

Kemik lezyonu	A-kappa	A-lambda	Toplam	%
Var	14	10	24	89
Yok	2	1	3	11
Toplam	16	11	27	100

$p=0,78$

Hastaların immünglobulin tipinin kapa ve lambda oluşu ile hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Sırayla $p=0,25$, $p=0,18$, $p=0,64$, $p=0,82$) (Çizelge 4.31, 4.32, 4.33 ve 4.34.).

Çizelge 4.31. Kapa ve lambda ile hiperkalsemi ilişkisi.

Kalsiyum	Kapa	Lambda	Toplam	%
<11,5 mg/dL	72	32	104	85
$\geq 11,5$ mg/dL	10	8	18	15
Toplam	82	40	122	100

$p=0,25$

Çizelge 4.32. Kapa ve Lambda ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	Kapa	Lambda	Toplam	%
<2 mg/dL	59	24	83	68
≥ 2 mg/dL	23	16	39	32
Toplam	82	40	122	100

$p=0,18$

Çizelge 4.33. Kapa ve Lambda ile anemi ilişkisi.

Hemoglobin	Kapa	Lambda	Toplam	%
<10 g/dL	54	28	82	67
≥ 10 g/dL	28	12	40	33
Toplam	82	40	122	100

$p=0,64$

Çizelge 4.34. Kapa ve Lambda ile kemik lezyonu ilişkisi.

Kemik lezyonu	Kapa	Lambda	Toplam	%
Var	65	31	96	79
Yok	17	9	26	21
Toplam	82	40	122	100

$p=0,82$

Hastaların immünglobulin tipinin serbest kappa ve serbest lambda oluşu ile hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Sırayla $p=0,76$, $p=0,19$, $p=0,76$, $p=0,82$) (Çizelge 4.35, 4.36, 4.37 ve 4.38).

Çizelge 4.35. Serbest kappa ve serbest lambda ile hiperkalsemi ilişkisi.

Kalsiyum	Serbest kappa	Serbest lambda	Toplam	%
<11,5 mg/dL	8	6	14	70
$\geq 11,5$ mg/dL	3	3	6	30
Toplam	11	9	20	100

$p=0,76$

Çizelge 4.36. Serbest kappa ve serbest lambda ile renal yetmezlik ilişkisi.

Kreatinin	Serbest kappa	Serbest lambda	Toplam	%
<2 mg/dL	4	1	5	25
≥ 2 mg/dL	7	8	15	75
Toplam	11	9	20	100

$p=0,19$

Çizelge 4.37. Serbest kappa ve serbest lambda ile anemi ilişkisi.

Hemoglobin	Serbest kappa	Serbest lambda	Toplam	%
<10 g/dL	8	6	14	70
≥ 10 g/dL	3	3	6	30
Toplam	11	9	20	100

$p=0,76$

Çizelge 4.38. Serbest kappa ve serbest lambda ile kemik lezyonu ilişkisi.

Kemik lezyonu	Serbest kappa	Serbest lambda	Toplam	%
Var	9	7	16	80
Yok	2	2	4	20
Toplam	11	9	20	100

$p=0,82$

Hastaların yaş, cinsiyet, performans durumu, kemik iliği plazma hücresi yüzdesi, IgG, IgA veya hafif zincir oluşu, hemoglobin, trombosit, kalsiyum, kreatinin, albumin, β 2 mikroglobulin, LDH ve CRP seviyeleri belirlenerek bunların sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi. Multivariate analiz sonucunda trombosit, β 2 mikroglobulin, LDH, CRP seviyeleri ve immunoglobulin tipinin en önemli prognostik faktörler olduğu tespit edildi (Çizelge 4.39.).

Çizelge 4.39. Multivariate analiz ile sağ kalıma etkili faktörlerin karşılaştırılması.

Prognostik faktör	p
Yaş	0,086
Cinsiyet	0,881
Performans durumu	0,627
Kemik iliği plazma hücresi yüzdesi	0,706
Ig tipi (Ig A)	0,011
Hemoglobin seviyesi	0,343
Trombosit seviyesi	0,002
Serum kalsiyum seviyesi	0,253
Serum kreatinin seviyesi	0,098
Serum albumin seviyesi	0,725
Serum β 2 mikroglobulin seviyesi	0,003
Serum LDH seviyesi	0,001
Serum CRP seviyesi	0,008

5. TARTIŞMA

Ülkemizde multiple myeloma insidansının ve ölüm oranının bildirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı Afro-Amerikalılarda yaklaşık 100,000'de 11, beyazlarda 100,000'de 5,2'dir. Ortalama her yıl 12,500 yeni vaka bildirilmekte ve 10,300 kişi bu hastalıktan ölmektedir. Bu sayı kanserden ölümlerin % 1'ini oluşturmaktadır (6).

Hastalığın insidansındaki son bir kaç dekattır bildirilen artış, gerçek bir artıştan çok, muhtemelen yaşlı popülasyonun medikal imkanlara erişebilirliğinde artış ve tanısal yöntemlerde ilerleme ile ilişkilidir (1). Ülkemizde de tanısal yöntemlerin artması ve kullanımının yaygınlaşması ile multiple myeloma insidansında indirekt bir artış olduğu kanaatine varılabilir.

Multiple myeloma esas olarak yaşlı bireylerin hastalığı olup yaşla birlikte insidans artar ve sıklıkla 50-70 yaşlar arasında görülür (2). Literatürde bazı çalışmalarda yaş ortalamasının 61-65 yaş arasında değişmekte olduğu ve 40 yaş altında nadir görüldüğü bildirilmektedir. Kyle ve ark.'larının yaptığı çalışmada vakaların % 2'sinin 40 yaş altında, % 32'sinin 60-69 yaş grubunda % 38'inin 70 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiş, medyan yaş 66 olarak bulunmuştur (1). Bizim çalışmamızda vakalarımızın ortanca yaşı 62 bulundu ve tanı esnasında 7 vaka (% 5) 40 yaş altında, 4 vaka (%3) 80 yaş üzerinde idi. Hastaların çoğunluğu (% 40) 60-69 yaş grubunda yer almakta idi. Bu bulgular literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir.

Multiple myeloma Amerika Birleşik Devletlerinde erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülmektedir ve erkek kadın oranı yaklaşık 1,4'e 1'dir (6, 8). Bir çok çalışmada da bu oran erkeklerde hafifçe yüksek bulunmuştur (1, 2, 12, 98). Bizim çalışmamızda hastaların % 58'i erkek, % 42'si kadın idi ve erkek kadın oranı 1,4 olarak tespit edildi.

Literatür bilgileri iyonize radyasyon ve MM arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir (20, 21). Çoğu epidemiyolojik çalışmada tanı ve tedavi amaçlı radyasyona maruziyetin MM riskini artırmadığı gösterilmiştir (22, 23). Yine çeşitli çalışmalarda tarım işçiliği ve tarım ilaçlarına maruziyet ile MM riski

arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmişken bazılarında böyle bir ilişki gösterilememiştir. (24-26). Metal işçiliği ve endüstrisi çalışanlarında da MM riskinin arttığı bildirilmiştir (27, 28). Bazı araştırmacılar sosyoekonomik durum ile MM riski arasında ters bir ilişki olduğunu bildirirse de (33) son dönemde yapılan çalışmalarda herhangi bir ilişki gösterilememiştir (34). Saç boyası kullanımı da risk faktörü olarak araştırılmış genel olarak fatal kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır (35, 36). Son dönemde Correa ve ark. tarafından yapılan metaanalizde de saç boyası kullanımı ile risk artışı olmadığı gösterilmiştir (37). Çalışmamızda hastaların meslek gruplarına göre dağılımına bakıldığında % 36'sının ev hanımı, % 19'unun memur, % 16'sının çiftçi, % 5'inin işçi, % 1'inin avukat olduğu, % 23'ünün mesleğinin bilinmediği tespit edildi. Ancak hastaların % 29'unun kırsal kesimden başvurduğu dikkate alınır, bu bölgelerden başvuran ve ev hanımı olduğu ifade edilen hastaların bir kısmının da çiftçilik ile uğraşmış olduğu düşünülebilir. Risk faktörleri açısından bakıldığında hastaların % 15'inde seracılık, % 13'ünde ilaçlama ile uğraşma, % 9'unda saç boyası kullanımı, % 1'inde deri ve % 1'inde petrol ürünleri ile temas öyküsü mevcuttu. Hastaların % 49'u Antalya merkezden, % 29'u kırsal kesim ve ilçelerden, % 22'si ise diğer illerden başvurmuştu. Sosyoekonomik durumun bir göstergesi olması düşüncesiyle hastaların sosyal güvencelerine göre dağılımları incelendiğinde % 46 Bağ-Kur, % 29 Emekli Sandığı, % 21 SSK, % 4 yeşil kart, < % 1 oranında da özel sigorta olduğu tespit edildi. Bu bulgularla sosyal güvencesi Bağ-Kur ve Emekli Sandığı olan hasta gruplarının çoğunlukla esnaf ve memur oldukları, SSK ve yeşil kart sahiplerinin ise işçi sınıfında oldukları düşünülecek olursa hastalığın sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha sık görüldüğü düşünülebilir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi son dönemde yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir.

MM vakalarının yaklaşık olarak üçte biri ile üçte ikisi kemik ağrıları ile prezente olurlar (1, 63, 64). Myeloma öncelikle kemik ve kemik iliğini tuttuğundan bunlar beklenen belirtilerdir. Vakaların yaklaşık % 2'sinde myeloma ile ilişkili lezyonlar vertebrada korteks dışına doğru yayılım göstererek sinir kökleri veya spinal kord basısına yol açabilir (63). Alternatif olarak, myeloma lezyonları spinal kanala kemik parçaları girmesi ve plazmasitom yayılımı ile sonuçlanabilecek kompresyon kırıklarına yol açabilirler. Bu da nörolojik

defisitlere sebep olabilir (4). Bizim çalışmamızda da hastaların en sık başvuru şikayeti % 55 ile kemik ağrıları (bel-sırt, ekstremiteler ağrıları) idi. Nörolojik şikayetler (uyuşma, paraparezi, parapleji) hastaların %7'sinde mevcuttu. Hastalarda sık gözlenen klinik bulgulardan birisi de anemidir. Bunun yansıması olarak kuvvetsizlik ve yorgunluk hastaların yaklaşık % 82'sinde görülür (1, 63, 64). Çalışmamızda hastaların % 31'i anemi ile ilişkili olabilecek şikayetlerle başvurmuştu. Kyle ve ark.'larının yaptığı çalışmada da hastaların en sık başvuru semptomları kemik ağrıları (% 58) ve halsizlik ve yorgunluk (% 32) olarak tespit edilmiştir (1). Bunlar dışında hastalarımızın ilk başvuru şikayeti % 8 iştahsızlık ve kilo kaybı, % 3 palpe edilebilir kitle (plazmasitom) ve % 2 enfeksiyon ile ilişkili olabilecek şikayetler idi. Myelomalı hastalarda kilo kaybı hastalık ilerleyene kadar belirgin bir bulgu değildir.

Multiple myelomanın bir çok sistemi etkilemesi ve değişik semptom ve klinik bulgulara yol açabilmesi nedeniyle hastaların ilk başvurdukları klinikler de farklılık gösterebilmektedir. Çoğu hasta ilk aşamada hematoloji dışında bir klinikte değerlendirilip tanı alabilmektedir. Çalışmamızda hastaların ilk başvurdukları klinikler incelendiğinde, 61'inin (% 45) iç hastalıkları, 23'ünün (% 18) hematoloji, 9'unun (% 7) fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) (kemik ağrıları nedeniyle), 8'er hastanın (% 6 - % 6) ortopedi ve nefroloji, 7 hastanın (%5) nöroşirurji (NŞR) (nörolojik şikayetler nedeniyle), 3 hastanın (%2) göğüs hastalıkları (dispne ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle), 2 hastanın da (%1) göğüs cerrahisi kliniklerine (göğüs ön duvarında palpe edilebilir kitle nedeniyle) başvurduğu tespit edildi. Bu nedenle, bu branşlarda görev yapan hekimlerin hastalık hakkındaki bilgi ve duyarlılıklarının artırılması yönünde çalışmaların yapılması önerilebilir.

Tanı esnasında fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanması nadirdir. Kyle'nin serisinde hastaların %4'ünde karaciğer, % 1'inde dalak palpe edilebilir olarak tespit edilmiştir (1). Bizim vakalarımızda ultrasonografi ve fizik muayene ile % 16'sında hepatomegali, % 5'inde splenomegali tespit edildiği görüldü ve hastalarda myeloma dışında bunlara sebep olabilecek patoloji yoktu.

MM kanama ve tromboz gibi hemostatik anormalliklerle birlikte olabilir. Kanama, trombositopeni, üremi, hiperviskozite ve koagülasyon faktörlerinin

fonksiyonlarında bozukluk nedeniyle hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir. İleri yaş, immobilizasyon gibi faktörlerinde birlikte olabilmesi nedeniyle MM ile tromboz ilişkisi daha az anlaşılabilmiştir (82, 83). Çalışmamızda ilk başvuruda hastaların % 3'ünde kanama, % 9'unda da hiperviskozite tespit edildi. Kyle'nin serisinde serum viskozite ölçümü ile hastaların % 7'sinde hiperviskozite bulunmuştur. Bizim vakalarımızda serum viskozite ölçümü yapılmamış olup kanama, nörolojik semptomlar, dispne ve konjestif kalp yetmezliği gibi semptom ve bulgularla hiperviskozite tanımlanmıştır.

Anemi multiple myelomalı hastaların ilk başvurusunda saptanan en önemli bulgulardandır. Bizim çalışmamızda da hastaların % 89'unda ilk başvuruda anemi (Hemoglobin konsantrasyonu ≤ 12 g/dL) tespit edildi. % 66'sında hemoglobin <10 g/dL idi. Anemi kısmen kemik iliğinin direkt infiltrasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hemoglobin konsantrasyonu myeloma hücrelerinin proliferasyonuna izin veren ancak yeterli eritropoezin sağlanmasını engelleyen sitokin değişiklikleri ile de direkt olarak bağlantılıdır. Myeloma ile ilişkili renal yetmezlik sonucu gelişen rölatif eritropoietin eksikliği de anemiye katkıda bulunur (4, 66). Kyle ve ark.'larının yaptığı çalışmada ilk başvuruda hastaların % 73'ünde anemi (Hemoglobin konsantrasyonu ≤ 12 g/dL) tespit edilmiştir (1).

Myeloma hastalarının yaklaşık % 25'inde tanıda serum kreatinin değeri 2 mg/dl üzerindedir. Diğer % 25'lik kesimde de kreatininde ılımlı bir artış mevcuttur (1, 64, 69, 73, 74). Bizim hastalarımızın ilk başvuruda % 33'ünde serum kreatinin değeri ≥ 2 mg/dL idi. Renal yetmezliğin major sebepleri myeloma böbreği (monoklonal hafif zincirlerin distal ve toplayıcı tubullerde çökmesi) ve hiperkalsemidir. Diğer katkıda bulunan faktörler de dehidratasyon, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaç kullanımınıdır (1, 73, 75, 76).

Hiperkalsemi hastaların % 18-30'unda görülür (1, 64, 69). Çalışmamızda hastaların % 14'ünde ilk başvuruda serum kalsiyum seviyesi $\geq 11,5$ mg/dL olarak tespit edildi. Kyle'nin serisinde de hastaların % 13'ünde kalsiyum seviyesi 11 g/dL üzerinde bulunmuştur (1).

Myeloma kemik hastalığı morbiditenin önemli bir nedenidir ve belirli bir alanda persistan ağrı veya gezici kemik ağrısı şeklinde olabilir. Persistan lokalize ağrı patolojik kırık ile ilişkili olabilir (4). Çalışmamızda hastaların %79'unda litik lezyonlar, osteoporoz ve patolojik kırıkları içeren kemik lezyonları mevcuttu. Bu

lezyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise litik lezyonlar % 59 [%11 minimal (<3), % 48 yaygın], osteoporoz % 42, patolojik kırık % 19 oranında idi. Literatürde de bir çok çalışmada tanı esnasında hastaların yaklaşık % 75'inde konvansiyonel radyografide litik lezyonlar, osteoporoz veya kırıklar saptandığı bildirilmiştir (1, 64). Kemik lezyonlarının tespitinde sintigrafi konvansiyonel radyografiye göre daha az bilgi verir ve kullanımı önerilmez. BT ve MRG ise ek fayda sağlayabilir. BT özellikle kemik ağrısı olan ancak radyografilerde lezyon saptanmayan olgularda, MRG ise spinal kord kompresyonunun gösterilmesinde faydalıdır (1). Vakaların yaklaşık % 2'sinde myeloma ile ilişkili lezyonlar vertebrada korteks dışına doğru yayılım göstererek sinir kökleri veya spinal kord basısına yol açabilir (63). Alternatif olarak, myeloma lezyonları spinal kanala kemik parçaları girmesi ve plazmasitom yayılımı ile sonuçlanabilecek kompresyon kırıklarına yol açabilirler. Bu da nörolojik defisitlere sebep olabilir (4). Bizim hastalarımızın % 31'inde kompresyon kırığı mevcuttu. Myeloma ile ilişkili olabilecek nörolojik bulgular ise % 7 oranında tespit edildi. Bu hastalarda özellikle ani başlayan omurga ağrısı ve nörolojik defisitler vertebra kollapsını ve spinal kord kompresyonunu düşündürmeli ve hastalar BT veya MRG ile hızla değerlendirilerek acil cerrahi dekompresyon veya radyoterapi ya da her ikisi planlanmalıdır.

Yukarıda bahsedilen bulgular [hiperkalsemi ($> 11,5$ g/dL), renal yetmezlik (kreatinin > 2 mg/dL), anemi (hemoglobin < 10 g/dL) ve kemik lezyonları (litik lezyonlar ve osteoporoz)] aynı zamanda multiple myelomada sistemik tedavi gerekliliğini ortaya koyan bulgular olması nedeniyle önem taşımaktadır (89).

M protein hastalığın belirleyici bulgularındandır ve hastalarının % 97'sinde protein elektroforezi, immünelektroforez veya immünfiksasyon çalışmaları ile serum veya idrarda tespit edilebilen intakt bir immünglobulin veya serbest hafif zincir bulunur (1, 4, 64). Bizim çalışmamızda hastalarda tespit edilen monoklonal proteinlerin % 59'unun IgG (% 42 IgG-kappa, % 17 IgG-lambda), % 22'sinin IgA (% 13 IgA-kappa, % 9 IgA-lambda), % 15'inin hafif zincir (% 8 serbest kappa, % 7 serbest lambda) olduğu tespit edildi. IgD sadece 1 vakada bulundu. IgM ve IgE myeloma tespit edilmedi. Serum ve idrarda monoklonal serum protein saptanmayan ve nonsekretuar olarak tanımlanan

hastaların oranı % 4 idi. Bu bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. Greipp ve ark.'larının 10,750 hastayı kapsayan değerlendirmesinde hastaların % 60'ı IgG, % 24'ü IgA, % 11'i hafif zincir, % 3'ü IgD izotipinde tespit edilmiştir (98). Kyle'nin serisinde ise hastaların % 52'sinde IgG (% 34 IgG-kappa, % 18 IgG-lambda), % 21'inde IgA (% 13 IgA-kappa, % 8 IgA lambda), %3'ünde IgD, %16'sında hafif zincir (%9 serbest kappa, %7 serbest lambda) olduğu, %7'sinin ise nonsekratuvar olduğu bildirilmiştir (1).

MM'da tümör yükünü ortaya koymak amacıyla evreleme sistemleri geliştirilmiştir ve bunlar arasında en yaygın kullanılanı Durie-Salmon evreleme sistemidir. Hastaların hemoglobin, kalsiyum seviyeleri, kemik lezyonu varlığı ve M protein seviyelerine göre üç evre belirlenir. Ayrıca serum kreatinin seviyesine göre de alt gruplar belirlenir (97). Çalışmamızda hastaların Durie-Salmon evreleme sistemine göre evrelerine bakıldığında %7'sinin evre 1 (%7 1A, %0 1B), %23'ünün evre 2 (%18 2A, %5 2B), %70'inin de evre 3 (%42 3A, %28 3B) olduğu bulundu. Toplamda %67 vakanın A (kreatinin<2 mg/dL), %33'ünün de B (kreatinin \geq 2 mg/dL) alt grubunda olduğu tespit edildi. Greipp ve ark.'larının çalışmasında da bu evreleme sistemine göre hastaların %7,5'i evre 1A, %0,5'i 1B, %22'si 2A, %4'ü 2B, %49'u 3A, %17'si 3B olarak bildirilmiştir (98). Vakaların çoğunluğunun başvuruda ileri evrede saptanmasının nedeni olarak hastalığın ilerleyene kadar belirgin bir bulguya sebep olmayarak asemptomatik kalabilmesi ve hastaların şikayetleri aşikar hale gelmeden önce hekime başvurmamaları düşünülebilir.

MM için daha basit, güvenilir ve uluslararası kullanılabilir bir evreleme sistemi gerekliliği nedeniyle, daha önce tedavi edilmemiş 10,750 semptomatik myeloma hastasını içeren ve potansiyel prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışma sonucu, hastaların serum albumin ve β 2 mikroglobulin seviyelerine dayanan Uluslararası Evreleme Sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde de hastalar üç evreye ayrılmaktadır. Bu çalışmada hastaların %28'i evre 1, %33'ü evre 2, %39'u evre 3 olarak bildirilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da hastalar Uluslararası Evreleme Sistemine göre değerlendirildi ve %27'si evre 1, %31'i evre 2, %42'si ise evre 3 olarak tespit edildi.

MM'da tedaviye başlamadan önce inaktif (smoldering, indolent, asemptomatik) ve tedavi gerektiren aktif myeloma ayrımı yapılmalıdır.

Asemptomatik (smoldering) MM'da erken tedavinin faydalı olduğu gösterilememiştir (100). Başlangıç tedavi olarak sıklıkla melfalan-prednizon kombinasyonu kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda, başlangıç tedavi rejimi olarak hastaların %79'una vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD)/tek başına deksametazon, %14'üne melfalan-prednizolon (MP), %2'sine interferon tedavisi başlandığı, %5 hastanın başlangıç tedavi rejiminin bilinmediği veya tedavi almadığı tespit edildi. Kök hücre transplantasyonu için uygun olan hastalarda başlangıç tedavi rejimi olarak hematopoietik kök hücreler için toksik olmayan rejimler tercih edilmelidir. Alkilleyici ajanlardan kaçınılmalıdır, çünkü yeterli kök hücre mobilizasyonunu engelleyebilirler. Birçok klinisyen indüksiyon tedavisi olarak 3-4 ay boyunca vinkristin, doksorubisin ve deksametazon kombinasyonunu kullanmaktadır (100, 101). Çalışmamızda başlangıç olarak çoğunlukla VAD kombinasyonunun kullanılması bu hastalarda otolog kök hücre naklinin öngörüldüğünü düşündürebilir. İnterferon tedavisi daha çok idamede kullanılır, başlangıç tedavi olarak tercih edilmez. Kyle'nin serisinde hastaların %56'sında melfalan-prednizon kombinasyonu, %17'sinde ise alkilleyici ajanların kombinasyonunun (%7'si VAD) kullanıldığı bildirilmiştir (1).

Küratif olmamasına rağmen, otolog kök hücre transplantasyonu komplet yanıt oranını, hastalısız sağkalım ve tüm sağkalımı artırmaktadır (105, 106). Çift otolog transplantasyonda, hastaya birinci trasplantasyonun iyileşme döneminden sonra ikinci kez otolog kök hücre transplantsplantasyonu yapılmaktadır. Allojenik transplantasyonun avantajları, tümör hücreleri ile kontamine olmamış bir greft olması ve greft-versus-myeloma etkisidir (112, 113). Ancak yaş, HLA uyumu ve yeterli organ fonksiyonu olması gibi durumlar dikkate alındığında hastaların sadece %5-10'u allojenik transplantasyona aday olabilmektedir (100). Çalışmamızda hastalarımızın %26'sına kök hücre transplantasyonu yapıldığı, bunların %25'inin otolog (%20 tek otolog, %5 çift otolog), <%1'inin ise allojenik transplantasyon olduğu tespit edildi. Başlangıç tedavi rejimi olarak çoğunlukla VAD kombinasyonu seçilmesine rağmen kök hücre transplantasyonu oranlarımızın düşük olduğu söylenebilir.

Multiple myelomanın doğal seyri hastadan hastaya büyük değişkenlik göstermektedir. Hastaların sağkalım süresi aylarla sınırlı olabilir veya on yıldan bile fazla sürebilir (4). Bizim hastalarımızın genel olarak ortanca sağkalım süresi

42 ay edildi. Kyle ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların ortanca sağkalım süresi 33 ay olarak tespit edilmiştir.

Yaş, cinsiyet, M protein tipi, hastalık evresi, trombosit sayısı, hemoglobin seviyesi, serum kalsiyum ve kreatinin seviyesi, kemik lezyonu varlığı ve yaygınlığı sağkalım süresi üzerine etkili olabilecek faktörler olarak görülmektedir. Çalışmamızda da bu faktörlere göre ayrı ayrı hastaların sağ kalım analizleri yapıldı. Erkek ve kadın hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Durie-Salmon evrelerine göre hastaların sağkalım süreleri ortanca olarak evre 1A'da 158 ay, evre 3A'da 56 ay, evre 2B'de 13 ay ve evre 3B'de 16 ay olarak bulundu ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$), evre 2A grubunda ortanca değere ulaşamadı. Greipp ve ark.'larının bildirdiği çalışmada ise ortanca sağkalım evre 1A'da 62 ay, evre 1B'de 22 ay, evre 2A'da 58 ay, evre 3A'da 45 ay, evre 2B'de 34 ay ve evre 3B'de 24 ay olarak tespit edilmiştir (98). Hastalık evresi ileri olan ve serum kreatinin seviyesi ile belirlenen B alt grubunda olan hastalarda sağkalım süresinin azaldığı dikkati çekmektedir.

$\beta 2$ mikroglobulin tümör yükünü ve renal fonksiyonu yansıtır ve birçok çalışma da sağkalımın en kuvvetli prediktörü olarak bildirilmiştir. Serum albumin seviyesi de IL-6 ile ters olarak koreledir ve hastalığın şiddeti ve proliferatif aktiviteyi yansıtır. Serum albumin ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyelerinin prognostik önemi tespit edildikten sonra Bataille ve ark.'ları, Weber ve ark.'ları, South West Oncology Group evreleme sistemleri ve son olarak Greipp ve ark.'ları tarafından Uluslararası Evreleme Sistemi geliştirilmiştir. Mihou ve ark.'ları tarafından 1989 ve 2006 arasında tanı almış ve daha önce tedavi edilmemiş 470 MM hastasını içeren bir çalışmada Durie-Salmon ve bu dört evreleme sisteminin prognostik önemi değerlendirilmiş ve Uluslararası Evreleme Sisteminin diğer evrelemelere göre daha basit, yaygın klinik kullanım için daha uygun ve daha fazla prognostik güce sahip olduğu tespit edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da hastaların Durie-Salmon evreleri yanında Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre de sağkalım süreleri tespit edildi. Evre 1'de ortanca değere ulaşamazken, evre 2'de 56 ay, evre 3'de ise 15 ay sağkalım süresi mevcuttu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Greipp ve ark.'larının çalışmasında median sağkalım süresi evre 1, 2 ve 3 için sırasıyla 62, 44 ve 29 ay olarak bulunmuştur (98). Burada görüldüğü

üzere Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre evre 3 kötü risk grubunu açıkça ortaya koymaktadır ve sağkalım açısından Durie-Salmon evrelerinde tanımlanan B alt grubuna dahil olan hastalar ile benzer özellikler göstermektedir. Dolayısıyla Greipp ve ark.'larının da bildirdiği gibi Uluslararası Evreleme Sistemi daha basit ve önemli prognostik güce sahip olarak görülmektedir ve yaygın klinik kullanımı tavsiye edilebilir.

M protein tipi de sağkalımı etkileyen bir faktör olabilir. IgD myeloma ve lambda hafif zincir hastalığı daha kötü bir prognoza sahiptir. IgA izotipi de progresyon için bir risk faktörü olarak görülmektedir (4). Çalışmamızda da vakaların immünoglobulin tiplerine göre değişik gruplara ayrılarak sağkalım süreleri karşılaştırıldı. IgG, IgA ve hafif zincir hastalığı arasında anlamlı farklılık bulunmadı. IgG-kappa ve IgG-lambda hastaları arasındaki karşılaştırmada IgG-lambda grubunda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük saptandı. IgA-kappa ve IgA-lambda hastaları arasında da anlamlı farklılık saptanmazken, serbest kappa ve lambda hastaları karşılaştırıldığında serbest lambda grubunda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşüktü. Total kappa ve lambda hastaları arasında ise yine lambda grubunda anlamlı olarak daha düşük sağkalım süresi mevcuttu. Bu sonuçlarla lambda hafif zincir varlığının sağkalımı olumsuz olarak etkilediği söylenebilir.

Trombosit sayısına göre sağkalım analizlerinde trombosit sayısı $<100.000/mm^3$ olan hasta grubunda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastaların hemoglobin düzeyleri ve kemik lezyonu varlığına göre yapılan sağkalım analizlerinde gruplar arasında farklılık saptanmazken, serum kalsiyum ve kreatinin seviyelerine göre analizlerinde kalsiyum $\geq 11,5$ mg/dL ve kreatinin ≥ 2 mg/dL olan hasta gruplarında anlamlı olarak daha düşük sağkalım süresi saptandı. Kyle'nin serisinde de trombosit sayısı $<150.000/mm^3$, kalsiyum ≥ 11 mg/dL ve kreatinin ≥ 2 mg/dL olan hasta gruplarında sağkalımın anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ek olarak hemoglobin <10 g/dL olması durumunda da sağkalım daha düşük bulunmuştur.

Küratif olmamasına rağmen, otolog kök hücre transplantasyonunun, komplet yanıt oranını, hastalısız sağkalım ve tüm sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (105, 106). Çalışmamızda da kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Literatürde birçok

çalışmada çift otolog transplantasyon yapılanlarda tek transplantasyon yapılanlara oranla hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulunduğu gösterilmiştir (109-111). Çalışmamızda tek ve çift otolog transplantasyon yapılan hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda multiple myelomada sistemik tedavi gerekliliğini belirleyen serum kalsiyum yüksekliği ($>11,5$ g/dL), renal yetmezlik (kreatinin >2 mg/dL), anemi (hemoglobin <10 g/dL) ve kemik lezyonları (litik lezyonlar ve osteoporoz) gibi bulguların (KRAK) M proteini tipi ile ilişkili olabileceği düşüncesiyle değişik M protein tipleri ile bu bulgular arasındaki etkileşim de incelenmiştir. Sonuçta sadece IgG, IgA ve hafif zincir hastalığı (serbest kappa + serbest lambda) arasındaki karşılaştırmada renal yetmezlik açısından anlamlı farklılık bulundu. Gruplar ayrı ayrı değerlendirmeye alındığında ise bu farklılığın hafif zincir hastalığından kaynaklandığı bulundu. Sonuç olarak hafif zincir varlığının renal yetmezliği artırdığı desteklenmiş oldu. Total kappa ve lambda hastaları arasında ve serbest kappa ve lambda hastaları arasında yapılan değerlendirmede ise gruplar arasında farklılık bulunmadı. Literatürde de hafif zincir proteinürisinin renal yetmezlik için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (75). Çalışmamızda diğer M protein tipleri ile yukarıdaki bulgulardan herhangi birisinin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Multiple myelomada prognozu belirleyen bir çok faktör bildirilmiştir. 1960 ve 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda hemoglobin, serum kalsiyum, serum kreatinin seviyeleri ve kemik lezyonlarının yaygınlığı gibi faktörler sağkalım süresini belirleyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur ve Durie-Salmon evreleme sisteminde de myeloma hücresi tümör yükünü yansıtan bu klinik parametreler kullanılmış ve monoklonal protein tipi ve seviyesi bunlara dahil edilmiştir (97, 98). β_2 mikroglobulin seviyesi kuvvetli ve en güvenilir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir ve artmış β_2 mikroglobulin seviyeleri erken ölümü öngörür (121, 122). Sonraki dönemlerde bir çok çalışmada serum C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve albumin seviyesi, labeling indeks veya flow sitometri hücre-siklus analizi ile değerlendirilen kemik iliği plazma hücreleri proliferatif aktivitesi de önemli prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (1, 121-123). Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, performans

durumu, kemik iliği plazma hücresi yüzdesi, IgG, IgA veya hafif zincir oluşu, hemoglobin, trombosit, kalsiyum, kreatinin, albumin, β 2 mikroglobulin, LDH ve CRP seviyeleri belirlenerek bunların sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi. Multivariate analiz sonucunda trombosit, β 2 mikroglobulin, LDH, CRP seviyeleri ve immunoglobulin tipinin (IgA izotipi) en önemli prognostik faktörler olduğu tespit edildi. Literatür bilgilerinden farklı olarak serum kreatinin ve albumin seviyesinin prognostik değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu çalışma üniversitemiz hematoloji bilim dalı verilerinden elde edilen sonuçların retrospektif bir analizidir. Yakın bir gelecekte çalışmamızda elde edilen bulgularla birlikte diğer merkezlerce de verilerin toplanarak bu konuda Türkiye verilerinin oluşturulabilmesini umuyoruz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 1994 ile Temmuz 2006 arasında kliniğimizde takip edilen 134 MM vakasının klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma sonunda hastalığın 60-69 yaş grubunda sık olduğu ve erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü bulundu. Risk faktörleri ile ilişkisi açısından değerlendirildiğinde hastaların %15'inde seracılık, %13'ünde ilaçlama ile uğraşma, %9'unda saç boyası kullanımı, %1 hastada deri ve %1 hastada da petrol ürünlerine maruziyet mevcuttu. Myeloma hastalarının ilk başvurusu değişik kliniklere olabilir. Bizim hastalarımızın 61'inin (%45) iç hastalıkları, 23'ünün (%18) hematoloji, 9'unun (%7) fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR), 8'er hastanın (%6 - %6) ortopedi ve nefroloji, 7 hastanın (%5) nöroşirurji (NŞR), 3 hastanın (%2) göğüs hastalıkları, 2 hastanın da (%1) göğüs cerrahisi kliniklerine başvurduğu tespit edildi.

Hastaların sıklıkla kemik ağrısı (bel, sırt ve ekstremiteler) (%55) ve anemi ile ilişkili şikayetler (halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, dispne) (%31) ile başvurdukları gözlemlendi. Hastaların ilk başvurusunda osteoporoz (%42) ve kompresyon kırığı (%31) en çok saptanan bulgularıdır. Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan bulgulara (KRAK) bakıldığında hastaların %14'ünde hiperkalsemi ($Ca \geq 11,5$ mg/dL), %33'ünde renal yetmezlik (kreatinin ≥ 2 mg/dL), %66'sında anemi ($Hb < 10$ g/dL) ve %79'unda kemik lezyonları tespit edildiği görüldü. Hastaların ortanca kalsiyum değeri 9,2 mg/dL, kreatinin değeri 1,2 mg/dL, hemoglobin değeri ise 9 g/dL idi.

Hastaların %59'u IgG tipinde idi. Durie-Salmon evreleme sistemine göre yapılan evrelere göre dağılıma bakıldığında vakaların %70'inin evre 3'te yer aldığı, %33'ünün de B (kreatinin ≥ 2 mg/dL) alt grubunda olduğu tespit edildi. Uluslararası evreleme sistemine göre ise hastaların %42'si evre 3 grubunda idi.

Hastalarımıza başlangıç olarak sıklıkla vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD)/tek başına deksametazon (%79) tedavisi verilmişti.

Hastalarımızın %26'sına kemik iliği transplantasyonu yapıldığı, bunların %25'inin otolog transplantasyon olduğu tespit edildi.

Tüm hastaların yaşam analizi yapıldığında hastaların ortalama sağkalım süresi 42 ay olarak tespit edildi. Erkek ve kadın hastalar arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Durie-Salmon evrelerine göre en düşük sağkalım süresi evre 2B'de (ortalama 13 ay), Uluslararası Evreleme Sistemi evrelerine göre ise evre 3'te (ortalama 15 ay) idi. Her iki evreleme sistemi karşılaştırıldığına benzer evrelerde sağkalım süreleri birbiri ile uyumlu idi. Dolayısıyla Uluslararası Evreleme Sistemi daha basit ve uygulanabilir olarak değerlendirilebilir.

Vakaların immunoglobulin tiplerine göre sağkalım analizleri yapıldığında IgG, IgA ve hafif zincir hastalığı olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, hafif zincirlerin karşılaştırılmasında ise lambda grubunda sağkalım daha düşük bulundu. Bunun dışında trombositopeni ($<100.000 \text{ mm}^3$), hiperkalsemi ($\geq 11,5 \text{ mg/dL}$) ve kreatinin $\geq 2 \text{ mg/dL}$ olan hasta gruplarında da anlamlı olarak daha düşük sağkalım süresi saptandı. Kök hücre nakli yapılmayan hasta grubunda da yaşam süresi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Hastaların yaş, cinsiyet, performans durumu, kemik iliği plazma hücresi yüzdesi, IgG, IgA veya hafif zincir oluşu, hemoglobin, trombosit, kalsiyum, kreatinin, albumin, $\beta 2$ mikroglobulin, LDH ve CRP seviyeleri belirlenerek bunların sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi. Multivariate analiz sonucunda trombosit, $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, CRP seviyeleri ve immunoglobulin tipinin en önemli prognostik faktörler olduğu tespit edildi.

Bu çalışma üniversitemiz hematoloji bilim dalı verilerinden elde edilen sonuçların retrospektif bir analizidir. Yakın bir gelecekte çalışmamızda elde edilen bulgularla birlikte diğer merkezlerce de verilerin toplanarak bu konuda Türkiye verilerinin oluşturulabilmesini umuyoruz.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı 134 multiple myeloma hastasının demografik ve laboratuvar verilerini, sağ kalım sürelerini ve sağ kalıma etkili olabilecek faktörleri tespit etmektir.

Çalışmada Ocak 1994 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalında takip edilen 134 MM hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi.

Hastaların 78'i erkek (%58) ve erkek/kadın oranı 1,4 idi. Ortanca yaş 62 olarak saptandı ve en yüksek oran 60-69 yaş grubundaydı (%40). Hastaların çoğunluğu ev hanımı ve memur idi (sırasıyla %36, %19) ve sıklıkla Antalya merkezden başvurmuşlardı. Hastaların ilk başvurdukları klinikler genellikle iç hastalıkları ve hematoloji klinikleri idi. Hastaneye ilk başvuru şikayetlerinin sıklıkla kemik ağrısı (bel, sırt ve ekstremiteler) ve anemi ile ilişkili şikayetler (halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, dispne) olduğu tespit edildi (sırasıyla %55, %31). Başvurudaki laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan bulgulara (KRAK) bakıldığında hastaların %14'ünde hiperkalsemi ($\text{Ca} \geq 11,5 \text{ mg/dL}$), %33'ünde renal yetmezlik (kreatinin $\geq 2 \text{ mg/dL}$), %66'sında anemi ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$) ve %79'unda kemik lezyonları tespit edildiği görüldü. Hastaların ortanca kalsiyum değeri $9,2 \text{ mg/dl}$, kreatinin değeri $1,2 \text{ mg/dL}$, hemogloblin değeri ise 9 g/dL idi. En sık saptanan immünglobulin tipi IgG idi (%79). Hastalar Durie-Salmon ve Uluslararası evreleme sistemlerine göre en sık evre 3'de yer almaktaydı (sırasıyla %70, %42).

Hastaların %79'una başlangıç tedavi rejimi olarak vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD)/tek başına deksametazon verildiği, %26'sına kemik iliği transplantasyonu yapıldığı, bunların %25'inin otolog (%20'si tek otolog, %5'i çift otolog), < %1'inin ise allojenik transplantasyon olduğu tespit edildi.

Hastaların ortanca sağkalım süresi 42 ay idi. Trombositopeni ($< 100.000 \text{ mm}^3$), hiperkalsemi ($\geq 11,5 \text{ mg/dL}$) ve kreatinin yüksekliği ($\geq 2 \text{ mg/dL}$) olan hastalarda sağkalım süreleri anlamlı olarak daha düşüktü. Multivariate analiz

sonucunda trombosit, $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, CRP seviyeleri ve immunoglobulin tipinin en önemli prognostik faktörler olduğu tespit edildi.

Bu çalışma tek merkez verilerinden elde edilen sonuçların retrospektif bir analizidir. Yakın bir gelecekte çalışmamızda elde edilen bulgularla birlikte diğer merkezlerce de verilerin toplanarak bu konuda Türkiye verilerinin oluşturulabilmesini umuyoruz.

Anahtar sözcükler : Multiple myeloma, demografik ve klinik özellikler, sağkalım, prognostik faktörler.

8. ABSTRACT

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Multiple myeloma is a neoplastic disease characterized by the monoclonal proliferation of plasma cells originating from B cells. Multiple myeloma (MM) constitute 1% of all malignancies and 10% of all haematological malignancies. The aim of this study is the retrospective determination of demographical and laboratory data at the time of diagnosis, types of immunoglobulins, first referral symptoms of the patients, first referral clinical characteristics and risk factors, stages of disease according to Durie-Salmon and International staging systems for 134 MM patients who had been diagnosed, followed and treated at Akdeniz University Faculty of Medicine.

134 Multiple myeloma patients who had been diagnosed based on clinical and laboratory findings, bone marrow aspiration and biopsy, and radiological examinations of skeleton system, at Akdeniz University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine and Department of Haematology, between January 1994 and July 2006 were included into this study. Examinations were carried out retrospectively, based on formal patient files and followup files of Department of Haematology.

78 of the patients were male (58%) and male/female ratio was 1,4. The median age was determined as 62 and the highest percent of cases belonged to age 60-69 group (40%). Considering the occupational distribution of the patients, most of them were housewives and officers (36% and 19% respectively). Most of the patients referred from town centre (%49). When the first referral clinics of the patients were scanned, it was determined that (45%) patients generally referred to internal medicine and haematology clinics (%45 and %18 respectively). Considering the first referral complaints of patients, most of them had skeletal pain (waist, dorsum and extremity) and complaints concerning anemia (weakness, fatigue, palpitation, dyspnea) (55% and 31% respectively). At

the time of diagnosis osteoporosis and compression fractures were the most common findings. The median serum calcium, creatinine and haemoglobin levels of patients were 9,2 mg/dL, 1,2 mg/dL and 9 g/dL respectively. The most common immunoglobulin type was IgG (%79). According to Durie-Salmon and International staging systems the most common stage was stage 3 (70% and 42% respectively). The median survival time was 42 months. In the thrombocytopenia ($< 100.000 \text{ mm}^3$), hypercalcemia ($\geq 11,5 \text{ mg/dL}$) and elevated serum creatinine ($\geq 2 \text{ mg/dL}$) groups median survival times were significant lower. Multivariate analyses performed and detect that, thrombocyte, $\beta 2$ microglobuline, LDH, CRP levels and immunoglobuline type were most important prognostic factors.

This is a retrospective analysis of data from a single center. With data and findings from our study, we hope to gather data from other centers in order to form Turkiye data at near future.

Key words: Multiple myeloma, demographic and clinical features, survival, prognostic factors.

9. KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzirei A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 21-33.
2. Oken MM. Multiple Myeloma. *Med Clin North Am.* 1984; 68:3.
3. Rubio-Felix D, Giralt M, Giraldo P, Martinez-Penuela JM, Oyarzabal P, Sala F and Raichs A. Nonsecretory Multiple Myeloma. *Cancer*; 59: 1847-1852.
4. Dispenzirei A, Lacy MQ, and Greipp PR. In: Greer JP, Forester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology 2004*: 2583-2636.
5. Turesson I, Zettervall O, Cuzick J, Waldenstrom JG and Velez R. Comparison of Trends in the Incidence of Multiple Myeloma in Malmö, Sweden, and Other Countries, 1950-1979. *N Engl J Med* 1984; 310: 421-4.
6. Multiple Myeloma Incidence (USA). *Ca Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
7. Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. *The Lancet* 2004; 363: 875-87.
8. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 824-842.
9. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol* 2000; 111: 1035-1044.
10. Kyle RA. Multiple myeloma. How did it begin? *Mayo Clin Proc* 1994; 68 (7): 680-683.
11. Korngold L, Lipari R. Multiple myeloma proteins III: the antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer* 1956; 9: 262-272.
12. Tiselius A. Electrophoresis of serum globulin: electrophoretic analysis of normal and immune sera. *Biochem J* 1937; 31: 1464-1477.
13. Holland JR, Hosley H, Scharlau C, et al. A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma. *Blood* 1966; 27: 328-342.
14. Thorn GW, Forsham PH, Frawley RF, et al. Medical progress; clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med* 1950; 242: 824-834.

15. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, et al. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 68: 1128-1132.
16. Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21: 87-99.
17. Mellstedt H, Aahre A, Bjorkholm M, et al. Interferon therapy in myelomatosis. *Lancet* 1979; 2: 697-698.
18. Salmon SE. Nitrosoureas in multiple myeloma. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 789-794.
19. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571.
20. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, et al. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-1976 : relationship to radiation dose adsorbed by marrow. *J Natl Caner Inst* 1982; 69: 323-328.
21. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 1990; 121: 120-141.
22. Hatcher JL, Baris D, Olshan AF, et al. Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 755-761.
23. Boice JD Jr, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA* 1991; 265: 1290-1294.
24. Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, et al. Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 555-568.
25. Nanni O, Falcini F, Buiatti E, et al. Multiple myeloma and work in agriculture : results of a case control study in Forli, Italy. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 277-283.
26. Ronco G, Costa G, Lynge E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992; 49: 220-225.

27. Gallagher RP, Threlfall WJ. Cancer mortality in metal workers. *Can Med Assoc J* 1983; 129: 1191-1194.
28. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: results of a case control study. *Int J Cancer* 1996; 67: 498-503.
29. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, et al. Benzene and multiple myeloma : appraisal of the scientific evidence. *Blood* 1999; 94: 1174-1182.
30. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol* 2001; 11: 249-254.
31. Brown LM, Everett GD, Gibson R, et al. Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 49-55.
32. Brownson RC. Cigarette smoking and risk of myeloma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1036-1037.
33. Koessel SL, Theis MK, Vaughan TL, et al. Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology* 1996; 7: 4-8.
34. Johnston JM, Grufferman S, Bourguet CC, et al. Socioeconomic status and the risk of multiple myeloma. *J Epidemiol Community Health* 2000; 90: 1277-1281.
35. Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri MM, et al. Hair dye use and risk of fatal cancers in U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 210-215.
36. Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, et al. A prospective study of permanent hair dye use and hematopoietic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1466-1470.
37. Correa A, Jackson L, Mohan A, et al. Use of hair dyes, hematopoietic neoplasms, and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma. *Cancer Invest* 2000; 18: 467-479.
38. Gramenzi A, Buttino I, D'Avanzo B, et al. Medical history and the risk of multiple myeloma. *Br J Cancer* 1991; 63: 769-772.
39. Bourguett CC, Logue EE. Antigenic stimulation and multiple myeloma: a prospective study. *Cancer* 1993, 72: 2148-2154.
40. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 225-247.

41. Katusic S, Beard CM, Kurland LT, et al. Occurens of malignant neoplasms in the Rochester, Minesota, rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 1985; 78: 50-55.
42. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000; 27: 390-401.
43. Montella M, Crispo A, Frigeri F, et al. HCV and tumors correlated with immun system: a case control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001; 25: 775-781.
44. Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, et al. Kaposi's sarcoma associated virus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997; 276: 1852-1854.
45. Epstein J, Xiao H, He XY. Markesr of Multiple Hematopoietic-cell Lineages in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322: 664-8.
46. Wolvekamp MCJ, Marquet RL. Interleukin-6: Historical background, genetics and biologic significance. *Immunology* 1990; 24: 1-10.
47. Xu FH, Sharma S, Gardner A, et al. Interleukin-6-induced inhibition of multiple myeloma cell apoptosis: support for hypothesis that protection is mediated via inhibition of the JNK/SAPK pathway. *Blood* 1998; 92: 241-251.
48. Klein B, Zhang XG, Jourdan M, et al. Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma-cell growth and diferantiation by interleukin-6. *Blood* 1989; 73: 517-526.
49. Frassanito MA, Cusmai A, Iodice G, et al. Autocrine interleukin-6 production and highly malignant multiple myeloma : relation with resistance to drug-induced apoptosis. *Blood* 2001; 97: 483-489.
50. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, et al. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863-872.
51. Hata H, Xiao H, Petrucci MT, et al. Interleukin-6 gene expression in multiple myeloma : a characteristic of immatur tumor cells. *Blood* 1993; 81: 3357-3364.
52. Carter A, Merchav S, Silvian-Draxler I, et al. The role of interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in human multiple myeloma. *Br J Haematol* 1990; 74: 424-431.

53. Merico F, Bergui L, Gregoret MG, et al. Cytokines involved in the progression of multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 27-31.
54. Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor interleukin-6 in paracrine tumor stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95: 2630-2636.
55. Podar K, Tai YT, Davies FE, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signalling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001; 98: 428-435.
56. Vacca A, Ribatti D, Roncali L, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994; 87: 503-508.
57. Bellami WT, Richter L, Frutiger Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. *Cancer Res* 1999; 59: 728-733.
58. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: Increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91: 3-21.
59. Corradini P, Ladetto M, Voena C, Palumbo A, Inghirami G, et al. Mutational activation of N- and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias. *Blood* 1993; 81: 2708-2713.
60. Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a P53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998; 92: 802-809.
61. Selvenayagam P, Blick M, Narni F, et al. Alteration and abnormal expression of the c-myc oncogene in human multiple myeloma. *Blood* 1988; 71: 30-35.
62. Zandecki M. Multiple myeloma: Almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol* 1996; 94: 214-227.
63. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1401-1405.
64. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29-40.
65. Osserman EF. Plasma-cell myeloma. II. Clinical aspects. *N Engl J Med* 1959; 261: 952-960.

66. Musto P, Falcone A, D'Arena G, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58: 314-319.
67. Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 719-731.
68. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3562-3571.
69. Kapadia SB. Multiple myeloma : a clinicopathological study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 380-392.
70. Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, et al. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions : a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol* 1997; 56: 288-293.
71. Hall FM, Gore SM. Osteosclerotic myeloma variants. *Skeletal Radiol* 1988; 17(2): 101-105
72. Bradwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 311-322.
73. Blade J, Fernandez-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.
74. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207-212.
75. MacLennan JC, Cooper EH, Chapman CE, et al. Renal failure in myelomatosis. *Eur J Haematol [Suppl]* 1989; 51: 60-65.
76. Bernstein SP, Humes HD. Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1982 ; 142 : 2083-2086.
77. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, et al. Long term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1438-1445.

78. DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, et al. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 151-156.
79. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995; 48: 260-266.
80. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981; 71: 935-940.
81. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982; 96: 47-50.
82. Lackner H. Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 1973; 10: 125-133.
83. Catovsky D, Ikoku NB, Pitney WR, et al. Thromboembolic complications in myelomatosis. *BMJ* 1970; 3: 438-439.
84. Durie BGM, Salmon SE. *Recent Advances in Haematology*. Edinburg, United Kindom, Churcill Livingstone, 1977.
85. International Myeloma Working Group. Criteira for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 1-9.
86. Alexanian R. Localized and indolent myeloma. *Blood* 1980; 51: 70-75.
87. Riccardi A, Ucci G, Luoni R, et al. Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomised study comparing a less with a more aggressive cystostatic policy. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer* 1994; 70: 1203-1210.
88. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomised study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-1260.
89. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473.

90. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, et al. Retrospective cohort study of 148 patient with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 476-487.
91. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-569.
92. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenström macroglobulinemia : presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001; 115: 575-582.
93. Heilman RE, Velosa JA, Holley KE, et al. Long term follow-up and response to chemotherapy in patients with light chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 34-41.
94. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell Leukemia: report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133: 813-818.
95. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 2037-2044.
96. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 2000; 85: 47-51.
97. Durie BGM, and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-854.
98. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
99. Mihou D, Katodritou I, Zervas K. Evaluation of five staging systems in 470 patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 1149-1150.
100. Kyle RA, Rajkumar V. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-1873.
101. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Haas R. Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 98: 736-744.

102. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delaselle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-19.
103. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, Shepard R, Greipp PR. A randomized phase III trial of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E1A00): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 558-559.
104. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 813-822.
105. Blade J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. *Blood* 2003; 102: 3469-3477.
106. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 293-304.
107. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1267-1272.
108. Blade J, Esteve J. Treatment approaches for relapsing and refractory myeloma. *Acta Oncol* 2000; 39: 843-847.
109. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standart therapy for previosly untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-793.
110. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
111. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 349 :2495-2502. [Erratum, *N Engl J Med* 2004; 350: 2628.]
112. Mehta J, Singhal S. Graft-versus-myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 835-843.
113. Garthon G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and paripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at

- European Group for Blood and Marrow transplantation centres. *Br J Haematol* 2001; 113: 209-216.
114. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining and allogeneic graft-vs-myeloma effect with high dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 434a-435a.
115. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001; 113: 1020-1034.
116. Barlogie B, Kyle R, Anderson K, et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standart dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of intergroup trial S9321. *Blood* 2003; 102: 42a.
117. Kyle RA. Update on the Treatment of Multiple Myeloma. *The Oncologist* 2001; 6: 119-124.
118. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-1123.
119. Norfolk D, Child JA, Cooper EH, et al. Serum beta 2 microglobulin in myelomatosis: Potential value in stratification and monitoring. *Br J Cancer* 1979; 39: 510-515.
120. Bataille R, Durie BGM, Grenier J. Serum beta 2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: A simple reliable marker for staging. *Br J Haematol* 1983; 55: 439-447.
121. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-3387.
122. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and beta 2-microglobulin produce a simple powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-737.

123. San Miguel JF, Garcia-Sanz R, Gonzalez M, et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood* 1995; 85: 448-455.
124. Greipp PR, Katzmann JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Value of β_2 -microglobulin level and plasma cell labeling index as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72: 219-223.
125. Zhang XG, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* 1989; 74(1): 11-13.
126. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, et al. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood* 1985; 66: 380-390.
127. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma associated with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86: 4250-4256.
128. Perez-Simon JA, Garcia-Sanz R, Taberero MD, et al. Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: a FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood* 1998; 91: 3366-3371.
129. Liu P, Leong T, Quam L, et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood* 1996; 88: 2699-2706.
130. Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, et al. Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood* 1985; 65: 305-310.
131. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, et al. Plasmablastic morphology-an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood* 1998; 91: 2501-2507.