

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTIPLE MYELOM HASTALARINDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN VE TEDAVİYE YANITIN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Ayten USLUCUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şehmus ERTOP

ZONGULDAK

2013

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTIPLE MYELOM HASTALARINDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN VE TEDAVİYE YANITIN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Ayten USLUCUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şehmus ERTOP

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Multiple Myelom Hastalarında Prognostik Faktörlerin ve Tedaviye Yanıtın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ayten USLUCUK

Tez Savunma Tarihi : 06/11/2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şehmus ERTOP

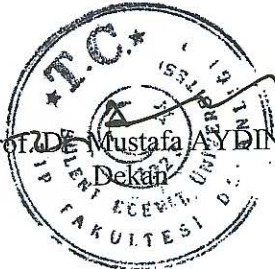
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Şehmus ERTOP
Üye

Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN
Üye

UYGUNDUR
06/01/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin ENGİN olmak üzere tüm hocalarıma, özellikle bu tezin hazırlanması süresince göstermiş oldukları yardım, özveri, sabır ve anlayış için tez danışman hocam Doç. Dr. Şehmus ERTOP'a ve Biyoistatistik Anabilimdalı öğretim üyesi Füzünan KÖKTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen şu an uzman olan tüm kıdemlilerime; gülen yüzleri, cana yakın davranışları için tüm B.E.Ü. Tıp Fakültesi çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince her fedakarlığı gösteren, belki de benden çok yorulan Canım Annem'e, Eşime ve tüm aileme çok teşekkür ederim. Ayrıca tezin hazırlanmasında hız kısıtlayıcıım olan Yaman' ıma varlığı için teşekkür ederim.

Dr. Ayten USLUCUK
ZONGULDAK, 2013

ÖZET

Uslucuk A., Multiple myelom hastalarında prognostik faktörlerin ve tedaviye yanıtın retrospektif olarak incelenmesi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013

Multipl myelom plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun üretimini sağlayan monoklonal immünglobulin veya immünglobulin parçasının malign proliferasyonu ile karakterizedir. Multiple myelomda tümörün kendisi, ürünleri ve konak yanıtı, hastalık için karakteristik olan kemik ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu, sık enfeksiyon, hiperkalsemi ve anemi gibi geniş semptom ve organ disfonksiyonlarından sorumludurlar. Myelom hematolojik malignitelerin %10-15`ini oluşturur. Kansere bağlı ölümlerin %1 inden sorumludur. Sıklığı yaşla birlikte artış gösterir, hastaların çoğu 65 yaş üzerindedir. Bu retrospektif çalışmada Multiple Myelom hastalığının seyrinde ve tedaviye yanıtta etkili olabilecek prognostik faktörlerin ve bu faktörlerin sağ kalım sürelerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ocak 2005 İle Aralık 2012 Tarihleri Arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin hematoloji kliniğinde Multipl Myelom tanısı ile izlenmiş olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalarda cinsiyet, tanı yaşı, Ig subtipi, sitogenetik analizi, kemik tutulumu, tanı esnasındaki β 2 mikroglobulin, eritrosit sedimentasyon hızı, crp, hemoglobin, mcv, wbc, platelet, üre, kreatinin, albümin, total protein, ldh, kalsiyum(düzeltilmiş) parametreleri ve aldıkları tedavi rejimleri kaydedildi.

Toplam 42 hastanın ortalama yaşı 65 idi ve hastaların %54,7'si erkek idi. Paraprotein tiplerine göre %61,9 IgG , %26,2 IgA , %11,9 hafif zincir saptandı. Ortanca takip süresi 26,5 aydı. İlk kemoterapi olarak 42 hastanın %69`u VAD, %31`i diğer (MP, MPT, MPV, Vel-Dex) tedavi rejimlerini almışlardı. İlk kemoterapi olarak VAD alan hastaların %16`sına OKHT uygulanmıştı.

Hastaların median toplam sağkalım süresi 44,6 aydı. İlk kemoterapi olarak VAD alan hastalarda OKHT uygulanan ve uygulanmayan hastaların karşılaştırılmasında ortalama toplam sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.(p=0,159). Serum kalsiyum (düzeltilmiş) düzeyinin $\geq 11,5$ mg/dl olanların yaşam süresi, normal olanlara göre daha kısaydı (18,6 ay; 47,8 ay)(p= 0,029) . Serum albümin düzeyinin < 3 mg/dl olanların yaşam süresi, normal olanlara göre daha kısaydı (31,5ay ;52,7 ay) (p= $< 0,011$). Trombosit sayısı < 140 000 μ L olanların yaşam süresi, normal olanlara göre daha kısaydı (13,6 ay; 49,4 ay) (p= $< 0,001$).Çok parametreleri analiz sonucunda trombosit sayısının < 140 000 μ L olması en önemli prognostik faktör olarak bulundu ve bu hastaların 6 kat daha fazla rölatif riske

sahip olduğu, yaşam sürelerinin belirgin olarak daha kısa olduğu görüldü (13,6 ay) (p=0,002).

Geriye dönük yapılan bu çalışmada bazı sınırlayıcı özellikler mevcut ve daha geniş hasta sayısı ile, laboratuvar tetkiklerinin aynı birimde çalışıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom, prognostik faktörler, sağkalım

ABSTRACT

Uslucuk A., A Retrospective Evaluation (Analysis) of Prognostic Factors and Treatment Response in Multiple Myeloma Patients, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Internal Medicine Thesis, Zonguldak 2013

Multiple myeloma is characterized by malignant proliferation of monoclonal immunoglobulin or immunoglobulin fragment that provides plasma cell and plasmacytoid cell clones. In multiple myeloma, tumour itself, its products and host response are responsible for wide range of symptoms and organ dysfunction like characteristic bone pain, renal dysfunction, frequent infection, hypercalcemia and anemia. Multiple myeloma is 10-15% of all hematologic malignancies and responsible for 1% of cancer related death. The incidence increases with age and most of the patients were over 65 years. In this retrospective study, it was aimed to evaluate prognostic factors that may effect treatment response and course of disease and the effects of the factors on survival. Records of diagnosed multiple myeloma patients were analyzed in a retrospective manner between January 2005 - December 2012 in Bülent Ecevit University, Clinic of Adult Hematology. Gender, age at diagnosis, Ig subtypes, cytogenetic analysis, bone involvement, β 2-microglobulin level at diagnosis, erythrocyte sedimentation rate, CRP, hemoglobin, MCV, WBC, platelets, urea, creatinine, albumin, total protein, LDH, calcium (corrected) parameters and patients' treatment regimens were recorded.

Mean age of total of 42 patients was 65 years and 54.7% of the patients were male. According to type of paraprotein; 61.9% IgG, 26.2% IgA and 11.9% light chain was detected. Mean follow-up was 26,5 months. As an initial chemotherapy, 69% of the patients received VAD and 31% received other treatment regimens (MP, MPT, MPV, Vel-Dex).

Median survival was 44.6 months. There was no statistically significant difference in mean survival between OKHT and non-OKHT in patients with VAD regimen as an initial chemotherapy ($p=0,159$). Survival of patients with a calcium (corrected) level of $\geq 11,5$ mg/dl is shorter than patients with normal values (18,6 months; 47,8 months, respectively) ($p=0,029$). Survival of patients with a albumin level of < 3 mg/dl is shorter than patients with normal values (31,5 months; 52,7 months, respectively) ($p < 0,011$). Survival of patients with a platelet count of < 140000 μ L is shorter than patients with normal values (13,6 months; 49,4 months, respectively) ($p < 0,001$). As a result of multi-parameter analysis, platelet count of < 140000 μ .l was found to be the most important prognostic factor and the relative risk of these patients was 6 times more and life expectancy was found to be significantly shorter (13.6 months) ($p=0.002$).

This retrospective study has some limitations and prospective studies with an one-lab workability and greater number of patient population are needed.

Key Words: Multiple myeloma, prognostic factors, survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
GRAFİK DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyoloji.....	3
2.4. Sitogenetik	4
2.5. Patogenez	6
2.6. Klinik Bulgular	8
2.6.1. Kemik Tutulumu	9
2.6.2. Hiperkalsemi	10
2.6.3. Renal Hastalık	10
2.6.4. Enfeksiyon	10
2.6.5. Nörolojik Semptomlar.....	11
2.6.6. Hiperviskozite	11
2.6.7. Amiloidoz.....	12
2.6.8. Anemi	12
2.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.8. Tanı	14
2.9. Evrelendirme	15
2.10. Prognoz	17
2.11. Ayırıcı Tanı	19

2.12. Tedavi.....	22
2.12.1. Transplantasyona Uygun Hastaların Tedavisi	26
2.12.2. Transplantasyona Uygun Olmayan Hastaların Tedavisi.....	27
2.13. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İstatistik Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Hastaların Tanı Anında Özelliklerine Göre	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER.....	63
Ek 1: Etik Kurul Onayı	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

MM	: Multipl myelom
Ig	: İmmunglobulin
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
SMM	: Smoldering Multiple Myelom
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
AL	: Light chain(hafif zincir) amiloid
NF- κ B	: Nükleer faktör κ B
VLA	: very late antijen
MIP 1 α	: makrofaj inflamatuvar protein 1 α
RANKL	: receptor activator of nuclear factor – κ B ligand
ISS	: International staging system
DSS	: Durie Salmon Stage
HHV-8	: Human Herpes Virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
BJP	: Bence-Jones proteinürisi
β 2 mikroglobulin	: Çekirdekli tüm hücrelerin yüzeyinde yer alan HLA Class I
OKHT	: Otolog kök hücre transplantasyonu
VRD	: Bortezomib+deksametazon+lenalidomid
VTD	: Bortezomib+deksametazon+talidomid
DVD veya PAD	: Bortezomib+deksametazon+doksorubisin
VCD	: Bortezomib+deksametazon+siklofosfamid
VGPR	: çok iyi kısmi yanıt
CR	: Tam yanıt
PR	: Parsiyel yanıt
PD	: Progresif hastalık
LDH	: Laktat dehidrojenaz

FLC	: Anormal serbest hafif zincir
VAD	: vinkristin, doksorubisin ve deksametazon
IMiDs	: İmmünmodülatuvar ilaçlar
Rd	: Lenalidomid+düşük doz deksametazon
MP	: Melfalan + prednizolon
MPT	: Melfalan + prednizolon+talidomid
MPV	: Melfalan + prednizolon+bortezomib
MPR	: Melfalan + prednizolon+lenalidomid
CALLA	: Common leukemia-associated antigen(lösemiyle ilişkili ortak antijen)
CD	: Farklılaşma kümesi
CRAB	: Kemik lezyonu
CCND1	: cyclinD1
CCND3	: cyclinD3

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Multiple Myelom moleküler sitogenetik sınıflandırma.....	5
Tablo 2: Multiple Myelom tanı kriterleri.....	15
Tablo 3: Durie-salmon evreleme sistemi	16
Tablo 4: Uluslararası Evreleme Sistemi (International staging system-ISS).....	16
Tablo 5: Multiple Myelom Mayo klinik risk sınıflaması.....	17
Tablo 6: Multiple Myelomda kullanılan prognostik faktörler	18
Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri	20
Tablo 8: Multiple Myelomda tedavi rejimleri.....	25
Tablo 9: Multiple Myelomda yanıt değerlendirme kategorileri ²⁹	
Tablo 10: Hastaların demografik verileri.....	32
Tablo 11: MM hastaların paraprotein tipleri.....	32
Tablo 12: Hastaların DSS`e göre evrenmesi.....	32
Tablo 13: Hastaların ISSè göre evrenmesi.....	33
Tablo 14: Hastaların tanı esnasındaki laboratuvar değerleri.....	33
Tablo 15: Birinci basamak kemoterapi rejimi ve OKHT uygulanan hasta sayıları ve yüzdesi	34

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Plazma hücresi farklılaşması ve morfolojisi.....	6
Şekil 2: Multiple Myeloma patogenezi.....	8
Şekil 3: Multiple myelom hastasına ait kafatasında litik lezyon görüntüsü.....	9
Şekil 4: MM tanısı olan bir hastada T11 ve L1-L3 vertebra kemik iliği ödemi gösteren MR görüntüleri.....	9
Şekil 5: Protein elektroforezi ve immunfiksasyon görüntüleri.....	13
Şekil 6: Yeni tanı almış nakil için uygun hastaların tedavi yönetimi.....	23
Şekil 7: Yeni tanı almış nakil planlanmayan hastaların tedavi yönetimi.....	23
Şekil 8: Yeni tanı almış nakil için başlangıçta uygun olmayan hastaların tedavi yönetimi.....	24
Şekil 9: Otolog kök hücre nakil adayı olmayan hastaların thd`e göre tedavi yönetimi.....	27
Şekil 10: Nüks veya Dirençli hastaların thd`e tedavi yönetimi.....	28
Şekil 11: Çoklu analiz sonucu.....	45

GRAFİK DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1: Tüm Multipl Myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi.....	34
Grafik 2: OKHT uygulanan ve uygulanmayan hastaların genel sağkalım eğrisi.....	35
Grafik 3: Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.....	35
Grafik 4: Yaşa göre genel sağkalım eğrisi.....	36
Grafik 5: Paraprotein tipine göre genel sağkalım eğrisi.....	36
Grafik 6: DSS evrelerine göre genel sağkalım eğrisi.....	37
Grafik 7: ISS evrelerine göre genel sağkalım eğrisi.....	37
Grafik 8: Hemoglobün düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	38
Grafik 9: Lökosit düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	38
Grafik 10: Trombosit düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	39
Grafik 11: Kreatinin düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	40
Grafik 12: Üre düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	40
Grafik 13: Albumin düzeylerine (3,5gr/dl) göre genel sağkalım eğrisi.....	41
Grafik 14: Albumin düzeylerine(3gr/dl) göre genel sağkalım eğrisi.....	41
Grafik 15: Total protein düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	42
Grafik 16: Serum Kalsiyum (düzeltilmiş) düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi...	42
Grafik 17: LDH düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	43
Grafik 18: Eritrosit sedimentasyon hızlarına göre genel sağkalım eğrisi.....	44
Grafik 19: $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.....	44
Grafik 20: Kemik tutulumuna göre genel sağkalım eğrisi.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun üretimini sağlayan monoklonal immünglobulin veya immünglobulin parçasının malign proliferasyonu ile karakterizedir. Multiple myelomda tümörün kendisi, ürünleri ve konak yanıtı, hastalık için karakteristik olan kemik ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu, sık enfeksiyon, hiperkalsemi ve anemi gibi geniş semptom ve organ disfonksiyonlarından sorumludurlar. Myelom hematolojik malignitelerin %10-15`ini oluşturur. Kansere bağlı ölümlerin %1 inden sorumludur. Sıklığı yaşla birlikte artış gösterir, hastaların çoğu 65 yaş üzerindedir. Multiple myelomda uygulanan konvansiyonel tedavilerle ortalama sağ kalım süresi 3-4 yıl olup hastaların sadece %5'i 10 yıl yaşabilmektedir. Son yıllarda uygulanan periferik kök hücre destekli yüksek doz melphalan tedavileri ile sağ kalım ancak 5-6 yıla çıkmıştır. Bu hastalarda 10 yıllık yaşam oranı yaklaşık %25 dir.

Hastaların başvuru esnasındaki yaşı, komorbid durumları, evresi, risk faktörleri hasta takibinde karşılaşılabilecek problemler, tedavi rejimi seçimi, komplikasyonları tedavisi açısından önemlidir. Daha önceki çalışmalarda da değinildiği gibi performans durumu, hastalığın evresi (ISS` e göre), Sitogenetik analiz, serum LDH düzeyi, artmış plazma hücre proliferasyon oranı, plazma hücreli lösemi major prognositik faktörler arasındadırlar. İleri yaş, DSS`e göre evre, C-reaktive protein, Serum kreatinin, Trombosit sayısı, flow sitometride artmış dolaşan plazma hücreleri diğer prognostik faktörlerdir.

Bu retrospektif çalışmada myelom hastalığının seyrinde ve tedaviye yanıtta etkili olabilecek prognostik faktörlerin gösterilmesi, hastaya uygun tedavi protokollerinin seçilebilmesine yardımcı olmak ve sağ kalım durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

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

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

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

Bazı hastalarda semptomatik miyelom oluşmadan önce düşük monoklonal protein ve klonal plazma hücre miktarı ile karakterize asemptomatik evre (Monoclonal gammopathy of undetermined significance/ MGUS) gözlenir. Bazılarında ise sessiz miyelom (Smoldering Multiple Miyelom /SMM) denilen multiple myelom kriterlerine tam olarak uymayan MGUS ile multiple myelom arasında, MGUS'dan daha ileri asemptomatik pre-malign bir evre söz konusu olabilir. (10) MGUS 50 yaş üstünde %3, 70 yaşın üstünde %5 görülür ve yıllık multiple myelom ya da ilgili hematolojik maligniteye dönüşüm %1 dir. (21,53,54,28,56). SMM tanısı sonrası ilk 5 yıl süresince yılda% 10 oranında, sonraki 5 yıl süresince yılda% 3 ve daha sonra yılda% 1.5 oranından multiple myeloma ilerler (13).

MM hastalarının üçte birinden fazlasında tanı anından önce plazma hücre diskrazilerinden (ör: MGUS, smoldering, indolent myelom, soliter veya ekstramedüller plazmositom veya AL amiloidoz) birine sahip olduğu görülmüştür (22).

2.2. Epidemiyoloji

Bütün maligniteler içinde %1 lik bölümü oluşturan multiple myelom, hematolojik maligniteler içinde %10 luk bölümü oluşturur. (11) MM`da tanı anında ortanca yaş 65`tir, hastaların % 35`i 65 yaşın altında, % 28`i 65-74 yaş arasında, % 37`si 75 yaşın üzerindedir. (34) Erkeklerde daha sık görülür (29).

2.3. Etyoloji

Multipl myelomun etyolojisi bilinmemektedir (16).

Genetik faktörler, bazı virüsler ve meslekler, bazı kimyasallara ve radyasyona maruz kalmanın hastalığın gelişmesinde etkisi bulunabilmektedir.(6,17,18) Uzun süre yüksek doz radyasyona maruziyeti olan radyologlarda, nükleer santrallerde çalışanlarda (nükleer santral yakınlarında ikamet edenlerde değil) ve böcek ilacı kullanımı olan çiftçilerde multipl myelom riskinde artış tespit edilmiş. Fakat bu vakaların sayıları az olması nedeniyle çok ikna edici veriler yoktur. (21)

Kötü sosyo-ekonomik ortam Multiple Myelomla ilişkili çevresel faktörlerdendir (19,20). Sigara ve alkol kullanımı arasında kuvvetli bir ilgi saptanamamıştır (21).

1027 hastanın olduğu bir çalışmada myeloma hastalarının 1. Dereceden akrabalarında malignite hikayesi %42 oranında bulunmuştur. (22)

Human Herpes Virüs (HHV-8) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonlarıyla daha sık bulunmaktadır. (23)

Kronik osteomyelit, tüberküloz, romatoid atrit, gaucher hastalığı gibi retikuloendotelial sistemi kronik olarak uyaran hastalıklarda MM bulunma sıklığı normale göre daha fazladır.(25)

2.4. Sitogenetik

Malign plazma hücrelerinde çoklu ve karmaşık kromozomal anomaliler mevcuttur. Yapısal kromozom anomali oranı %10 civarındayken, olguların çoğunda yapısal ve sayısal kromozal anomaliler birliktedir. (28)

Kromozomal değişiklikler konvansiyonel sitogenetikle (giemsa veya G-bantlama), Myelom hücrelerinin düşük proliferasyon özelliği nedeniyle olguların ancak %30-50'sinde tespit edilir. Bölünme hızı fazla olan myelom hücrelerinde (yüksek plazma hücresi isaretleme indeksi veya agresif hastalık) sitogenetik anormalliklerin tespiti daha kolaydır. (28) evre III'deki hastalardaveya remisyona girmeyen hastalarda Sitogenetik anormallikler sıklıkla görülür (56). Tüm MM hastalarında tanı esnasında kromozomal anomali oranı %20-60 civarındayken evre III olgularda bu oran %90'lara kadar çıkabilmektedir (32,56). Kromozom anomalilerinin sıklıkları hastalığın patogenezinde ve prognozunda etkili faktördür. (33).

Multiple Myelomlu olgularda 13q delesyonları, 17 p delesyonları ve 11 q anormallikleri belirgin olmak üzere farklı kromozomal değişiklikler ve en sık t(11;14)(q13;32) olmak üzere farklı translokasyonlara rastlanmaktadır. (26,27)

Mayo klinik MM hastaları için risk sınıflamasına göre 17p del,t(14;16), t(14;20) olan hastalar yüksek risk ve t(11;14),t(6;14) translokasyonu olanlar standart risk grubundadır. Multiple Myelom moleküler sitogenetik sınıflandırması tablo 1 de gösterilmiştir (12).

Yakın dönemde yapılmış olan detaylı bir çalışmada; hastaların%90'nda 13. kromozom delesyonu tespit edilmiştir. (36). Kromozom 13 anormallilerinin ve hipodiploidininkötü sagkalımla ilgili olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak t(4;14), t(14;16), ve p53 delesyonu da kötü prognostiktir (37,38). İleri evredeki myeloma hastalarında ve ilerleyici hastalığı olanlarda %50 olguda Tümör süprese edici p53 genindeki mutasyonlar görülmektedir (39).

Multiple myeloma hastalarında şimdiye kadar bildirilen yapısal anomaliler, diğer B hücre malignitleri ile ilgili olanlardır (40,41). Hastalarının %12'sinde, büyük hücreli Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında ki gibi t(1;6) ve 19. kromozomun yapısal anomalileri bulunur (56). Anormal karyotip gösterilen MM hastalarının %20-40'ında

14q32 (İg ağır zincir) bölgesinde translokasyon (20), %30 unda ise 11q13'deki BCL-1 (siklin D) bölgesinin etkilendiği bulunmuştur (40,41).

Tablo 1: Multiple Myelom moleküler sitogenetik sınıflandırma

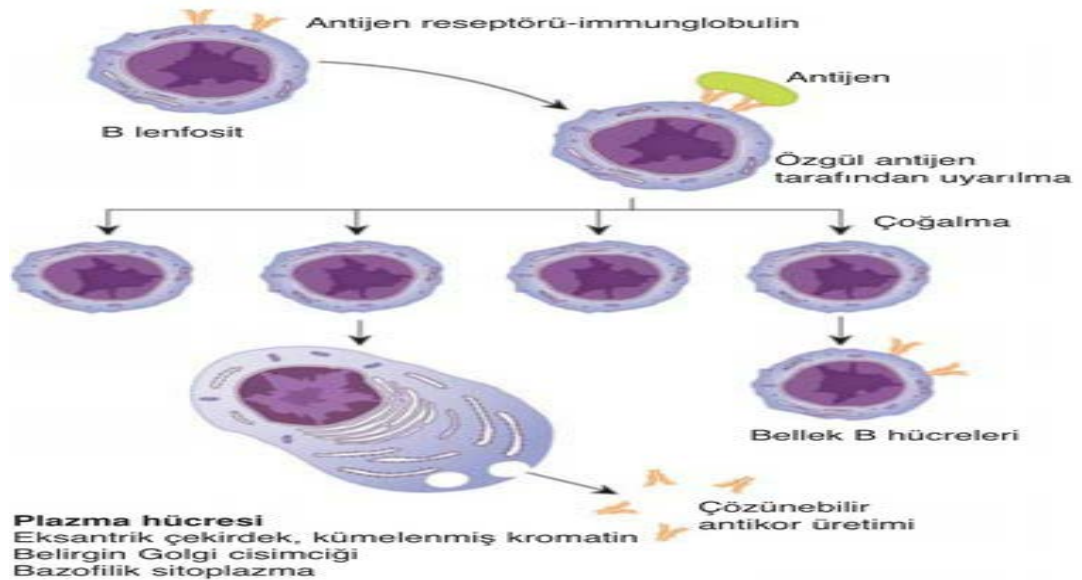
FISH anormalliği	Gen/Kromozomal Etki	MM hastalarında yüzdesi
Ig hafif zincir anomalisi olmayan trizomi	Bir veya daha fazla trizomi	42
Trizomi olmadan Ig hafif zincir anomalisi		30
T(11;14)	CCND1	
T(4;14)	FGFR3 ve WHSC1	15
T(14;16)	MAF	6
T(14;20)	MAFB	4
Unknown partner/deletion of IgH region	(CCND1(cyclinD1),4p16,3(FGFR3 veWHSC1),6P21(CCND3(cyclinD 3),16q23(MAF),and 20q11(MAFB)	<1 5
Trizomi ile birlikte olan Ig hafif zincir anomalisi		15
T(11;14)	CCND1	
T(4;14)	FGFR3 ve WHSC1	3
T(14;16)	MAF	4
T(6;14)	MAFB	1
Unknown partner/deletion of IgH region	CCND3	<1 7
Ig hafif zincir anomalisi veya trizomi olmadan monozomi 14		4,5
Diğer sitogenetik anomaliler (Ig hafif zincir anomalisi, trizomi, monozomi 14 olmadan)		5,5
Normal		3

2.5. Patogenez

Serum immunoglobulinlerinin büyük bölümü kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından yapılır. (44) Plazma hücreleri B lenfositlerinin olgunlaşmasının son dönemini yansıtır(45). Plazma hücresi farklılaşması ve morfolojisi şekil 1 de gösterilmiştir.(14)

IgG ve IgM salgılayan plazma hücrelerinin büyük bölümü dalak ve perifer lenfoid dokularda aktifleşen B hücrelerinden oluşmaktadır. Peyer plakları veya mezenterik lenf bölgelerinden oluşan plazmablastların hemen hepsi ise Ig A salgılayan plazma hücrelerini oluştururlar (46). Multiple myelom hücrelerinin bir çoğu hem miyeloid hücre hem de plazma hücre antijeni bulundurmaktadır. Anaploid plazma hücrelerinde CALLA, miyelomonosit, megakaryosit ve eritroid yüzey antijenlerinin bulunmuş olması, myeloma başlangıcının kemik iliğinde bulunan erken dönem hücrelerinde oluştuğunu düşündürmektedir (47).

Ancak son yıllardaki çalışmaların neticeleri transforme edici olayın kemik iliğindeki erken dönem hücrelerinde değil, lenf nodunun germinal merkezinde mutasyona uğramış B hücresinde olabileceğini desteklemektedir (48). MM hücreleri CD19 fenotipindedirler, ayrıca CD56, CD45 RQ ye P-glikoprotein ve fazla miktarda CD38 taşırlar (49).



Şekil 1: Plazma hücresi farklılaşması ve morfolojisi (14).

(Olgun B lenfositleri yüzeylerinde özgül antijen için reseptör olarak görev yapan bir antikor üretirler. Bu antikor ile karşılaşmaları olgun B lenfositleri çoğalma ve farklılaşma yönünde uyararak, bellek B hücresi ve plazma hücresi oluşturulur. Plazma hücresi aynı antikoru fazla miktarda üretmek ve salgılamaktadır.)

Multipl myelom oluşumunda kemik iliği mikroçevresinin çok önemli rolü bulunmaktadır.

Kemik iliği mikroçevresinde ekstrasellüler matriks proteinleri, ilik stroma hücreleri, lenfositler, osteoblast ve osteoklastlar bulunmaktadır ve hücrelerin gelişmesi ve sağkalımları üzerine etkileri bulunur. Myeloma hücrelerinin ilik stroma hücreleri ile etkileşmesi sonucu sitokin transkripsiyonunu ve salgılanması başlar (6,17).

İnterlökin -6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), stroma kökenli faktör -1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) myeloma hücrelerinin artışı, yer değiştirmesini, sağkalımını, ilaç direnci ve damar gelişimini sağlar (6,8,17). IL-6 Miyeloma hücrelerinin en önemli büyüme faktörü ve anti-apoptotik faktördür. Başlıca salgı yeri kemik iliği mikro çevresindeki stromal hücreleridir (50). IL-6 plazma hücrelerinden VEGF, MIP1 α , IL-1 β yapımını düzenler. Dendritik hücrelerin antijen sunumuna engel olur ve immun yetmezlik yapar. IL-6 seviyesini serumda fazlalığı ile tümör yükü, kemik tutulumu ve myelom böbreği oluşumu ile yakın ilişkide olduğu bildirilmiştir (51).

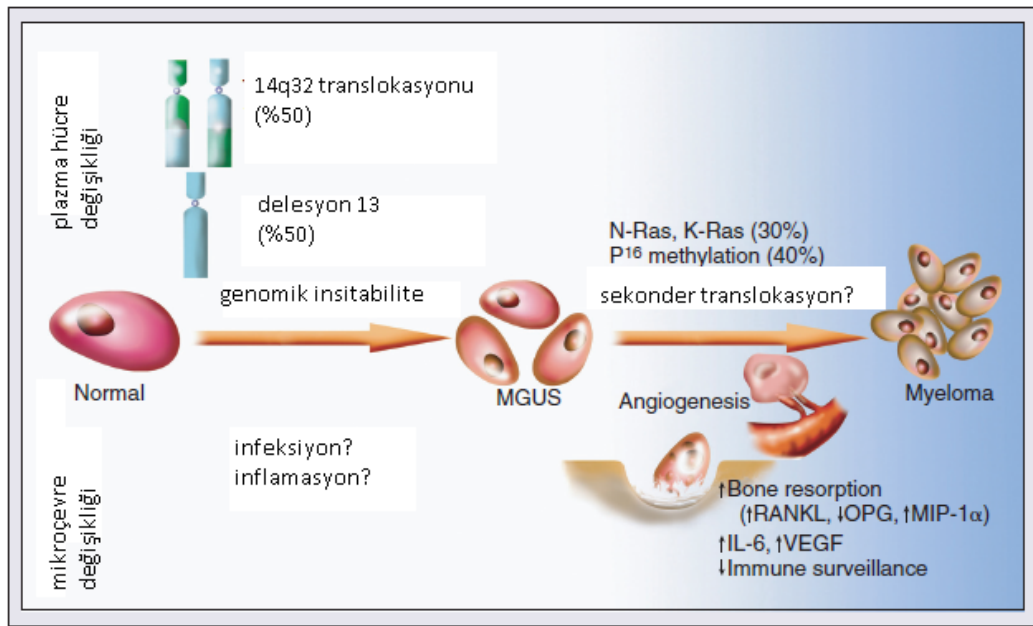
Serum IL-6 düzeyleri; myeloma aktivitesinin prognostik belirteçleri olan serum β 2-mikroglobulin, LDH ve kemik iliği plazmasitozu gibi göstergelerle de ilişkilidir. kemik lezyonlarının oluşmasında en önemli faktörlerden biri IL-6 dır. (52).

VEGF myelom hücrelerinin büyüme ve göçünü uyarır, ilik stromal hücrelerinde IL-6 oluşumunu artırır ve kemik iliğinde anjiogenezini artırır. TNF alfa myelom hücrelerinden ve ilik stromal hücrelerinden salınır ve salınımı kemik lezyonu olmayanlarda olanlara göre belirgin olarak daha fazladır (6,17).

Adezyon molekülleri de Myeloma patogeneğinde önemlidirler. Birçok myeloma hücresi tarafından very late antijen VLA-4, VLA-5 , CD 56, ve β 1 integrin gibi adezyon moleküllerininin salgısı olur. Myeloma hücreleri bu moleküller sayesinde hem birbirlerine, hem de stromal hücrelere bağlanırlar ve stromal hücrelerden IL-6 salgılatırlar. Kemik İliğinin ekstrasellüler matriksinde bulunan

hyaluroninde stromal hücrelerden IL-6 salgılanmasına neden olur. Bu sayede endotel ve stromal hücre kaynaklı IL-6 tarafından myeloma hücrelerinin apoptozisi önlenir ve myeloma hücrelerinin büyümesi sağlanır.

CD56 (+) myeloma hücreleri osteoblast inaktivasyonu yaparak yeni kemik oluşumunu engeller. Myelomada osteoporoz oluşumunda bu mekanizma önemlidir $\beta 1$ integrinler, myeloma hücrelerinden MIP1 α ve IL -1 β ile osteoklastların aktivasyonunu sağlayarak kemik rezorpsiyonuna, litik kemik lezyonlarına neden olurlar (50). Multiple Myeloma patogenezi şekil 2 de özetlenmiştir (12).



IL-6; IL-6, MGUS; önemi belirsiz monoklonal gamopati, MIP-1 α ; makrofaj inflamatuvar protein-1 α , OPG; osteoprotegerin, RANKL; nükleer faktör-kB ligand reseptör aktivatörü, VEGF; vasküler endotelial büyüme faktörü.

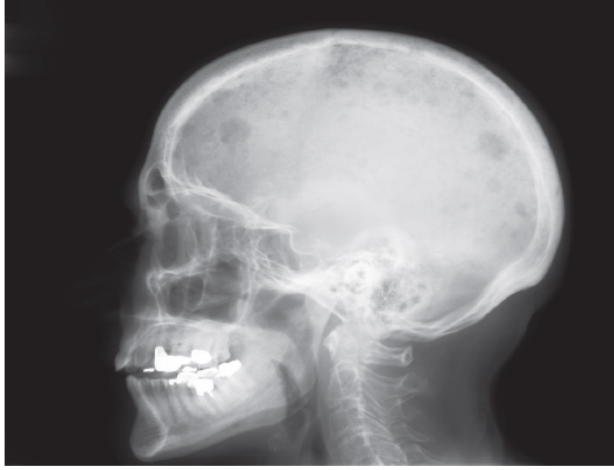
Şekil 2: Multiple Myeloma patogenezi

2.6. Klinik Bulgular

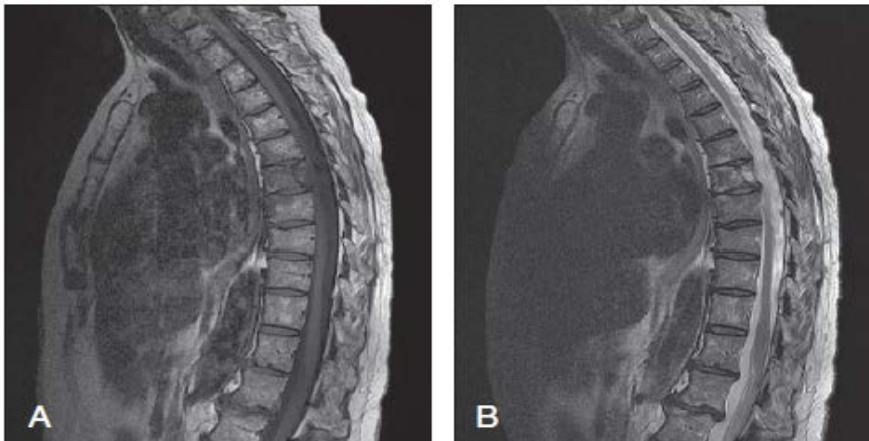
MM hastalarının %15-20'si hastalık belirtisi olmadan rutin kontrolde bulunabilir, süresi değişken olan bu dönem asemptomatik myeloma olarak adlandırılır. (57) Başlangıçta asemptomatik olan myeloma hastalığı zamanla semptomatik agresif yapıya dönüşebilir (58). Hastalığın belirtileri etkilenen bölgeye ve hastalığın boyutuna göre değişir (17,18,60).

2.6.1. Kemik Tutulumu

Hastaların yaklaşık % 70 inde kemik ağrıları bulunur, özellikle de kemik iliğinden zengin bölgelerde: bel ve sırt omurlarında, kaburgalar ve kalçada, hareketle artan şekildedir (17,18,60,61). Kemik iliğinin aktif olduğu bölgelerde (vertebralar, kostalar, kafa ve pelvis), belirgin osteoklastik aktivitede artış bulunup, yaygın osteoporoz ve zimba deliği olarak tanımlanan osteolitik alanlar görülür (64,65). Şekil 3 de bir MM olgusuna ait kafa grafisi bulunmaktadır (12). Hastalarının %60`ında yaygın osteopeni, %20 sinde osteoporoz, patolojik fraktürler veya vertebral kompresyon fraktürlerine rastlanır (63,64).



Şekil 3: Multiple myelom hastasına ait kafatasında litik lezyon görüntüsü (12).



Şekil 4: MM tanısı olan bir hastada T11 ve L1-L3 vertebra kemik iliği ödemi gösteren MR görüntüleri. (kemik iliği sinyal yoğunluğu diffüz, heterojen)(12).

2.6.2. Hiperkalsemi

MM hastalarının %18-30`unda hiperkalsemi vardır. (66,67) En belirgin nedeni kemiklerdeki yaygın osteolizistir. Bence-Jones proteinürisi (BJP) ve/veya yaygın litik lezyonu bulunan olgularda hiperkalsemi daha fazla görülür. (68) Hastalarda hiperkalsemiye ait yorgunluk, kabızlık, letarji, bulantı, polidipsi, polüri ve konfüzyon görülebilir (66,67).

2.6.3. Renal Hastalık

MM hastalarının % 22-43`ünde böbrek hastalığı izlenir ve prognostik açıdan önemli bir komplikasyondur (69). MMda böbrek tutulumu, hafif derecede fonksiyon bozukluğundan, akut böbrek yetmezliğine kadar değişkendir (70). Tanı esnasında hastaların hemen hemen yarısında serum kreatinini seviyesi yüksektir, hastaların yaklaşık%20`sinde 2 mg/dl`nin üstündedir. Böbrek yetmezliğinin iki büyük nedeni; myeloma böbreği (*cast* nefropatisi) ve hiperkalsemidir. Myeloma böbreği asıl distal ve toplayıcı tübüllerde monoklonal hafif zincirlerden meydana gelen genis, mumsu, katmanlı *cast*'lerin bulunması şeklindedir. (22,71) MMA özgü olmayan kontrast madde kullanımı, sıvı eksikliği, hiperürisemi ve nefrotoksik ilaçlara bağlı da böbrek hasarı oluşabilir.(69) .Böbrek fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlara bağlı ölümlerden sonraki en önemli ölüm nedenidir (72).

2.6.4. Enfeksiyon

Multiple Myeloma olgularında mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır (73).

MMda hücrel ve humoral yanıt bozulmuştur. Enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler; normal immünglobulin düzeylerinde ve fonksiyonlarında azalma, nötrofillerin opsonizasyon ve fagositoz bozukluğu, hastalık ve kemoterapiler nedenli gelişen kemik iliği rezervinde kayıplar ve de ağrı ve hastalık nedenli immobilizasyon olarak gösterilebilir. Streptokok pnömoni ve Haemophilus influenza önemli etkenleridir (74,75,77). Enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu dönem tedavinin ilk 2 ayıdır (76). İlerleyici hastalıkta yada kemoterapi alan hastalarda, meydana gelen septik

atakların %80'inde neden Staphylococcus aureus'lardır. Gram negatif enfeksiyonlar sıklıkla üriner sistem kaynaklıdır ve mortaliteleri kısmen daha azdır (78).

2.6.5. Nörolojik Semptomlar

Multiple myeloma hastalarında nörolojik semptomlar hastalığın kendisine veya uygulanan tedaviye bağlı olarak görülebilir.

Hastaların %30`unda nörolojik semptomla rastlanır.

Hastalığın kendisine ait nedenler arasında:

- kompresyon kırıkları veya plazmositom nedenli spinal kord basısı
- hipervizkosite nedenli nörolojik durumlar (paraproteinemi koması)
- hiperkalsemik ensefalopati
- amilodoz ile ilişkili periferik nöropati(%3-5) olabilir. (79,81,83)

Hastalarda sık karşılaşılan sırt ağrısı plazmositomun direkt vertebral yayılımı, osteoporoz veya litik lezyonlara sekonder spinal kord basısı sonucu oluşur. İlerleyen dönemde nörolojik defisitler meydana gelebilir (82).

Hastalığın tedavisine bağlı nöropati: talidomid, bortezomib, vinkristin ve sisplatina bağlı olabilir. Talidomid ve bortezomibin en önemli yan etkileri nöropatidir. Vinkristin ve sisplatine bağlı nöropati ise kalıcı olmaktadır (84).

2.6.6. Hiperviskozite

%2-6 oranında myeloma hastalarında semptomatik hiperviskozite sendromu görülür. (86,88). Monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını engellemesi ile gelişen iskemi ve organ işlev kusurudur. Paraprotein düzeyleri ile kan viskozitesi ve vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon her zaman bulunmayabilir ama çoğunlukla IgG ve IgA seviyelerinin 5g/dl`nın üzerine yükselmesiyle meydana gelir. Serum viskozitesi normalde 1,5-1,8 Ostwald Ünitesidir, hiperviskozite semptomları olan hastalarda ise 6'nın üzerindedir (80,86,88). Hiperviskozite baş ağrısı, mental işlevlerde yavaşlık, ataksi, vertigo ve

komaya neden olabilir. Artan plazma miktarı kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve kalp yetmezliğine yol açabilir (85).

Hiperviskozite sendromunun tedavisi plazmaferezdir (86,88).

2.6.7. Amiloidoz

Multiple myelomda amiloidoz hastaların yaklaşık %20 sinde bulunur (AL- amyloid light chain tipi amiloidoz) (61). Tanı esnasında hastalarının yaklaşık %3`ünde belirgin amiloidoz bulunurken, asemptomatik hastalarda rektal, cilt altı yağ, kemik iliği biyopsisi ile bu oran %35`e çıkabilir (81,89).

En sık karpal tünel sendromu veya nefrotik sendroma sekonder yaygın ödem şeklindedir, daha az sıklıkla kardiyomyopati ve makroglossi de görülebilir (89).

MMda amiloidoz gelişmesi durumunda ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 12 aydır (81).

2.6.8. Anemi

Anemi myelomanın en yaygın görülen klinik bulgusudur ve hastaların 2/3 ünde görülür. Kemik iliğinde plazma hücrelerinin birikimi en önemli sebeptir (87,90). Anemiye katkıda bulunan diğer sebepler ise eritropoetin yanıtında azalma, eritrosit yaşam süresinde azalma, demir kullanımında azalma olarak gösterilebilir (91).

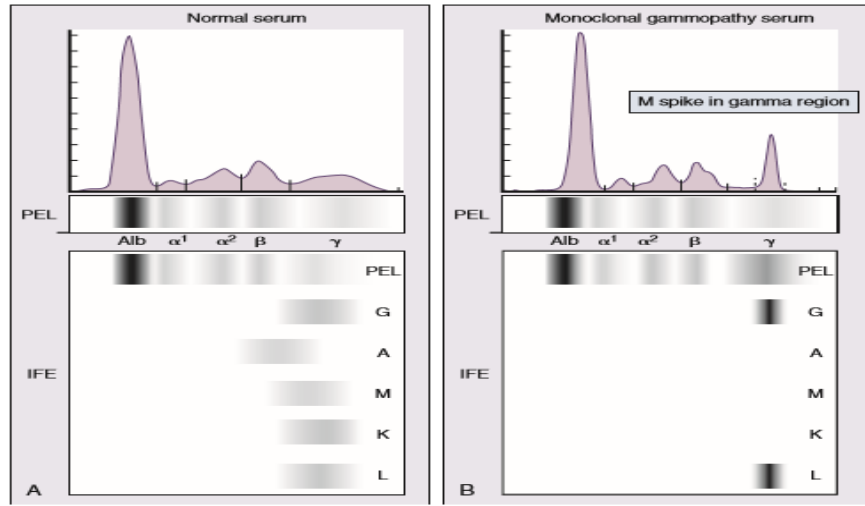
2.7. Laboratuvar Bulguları

Tanı esnasında hastalarda %78 oranından görülen Normokrom normositer bir anemi (Hb<12gr/dl) ,hastalık süresince her hangi bir dönemde %97 oranında görülür. Hastalarda lökopeni (wbc<4000/mm³) %29, trombositopeni (trombosit sayısı <100 000) %5 oranında görülür (22).

Büyük bölümünü globulinden oluşmak üzere total protein seviyesi artmıştır ve protein elektroforezinde M bandı izlenir. Paraprotein tipi Ig`lerin kantitatif ölçümü, elektroforez ile veya en sensitif test olan immunfiksasyonla gösterilebilir. (81).şekil 5 de elektroforez ve immunfiksasyon örneği verilmiştir (12). M proteinin

serum ve idrarda tayini MMda en önemli tanısal bulgudur (%97 hastada). Bir çalışmada serum protein elektroforezi ile lokalize band veya pik %82 olguda, idrar immünfiksasyon ile M proteini yaklaşık %75 olguda görülmüştür (22).

M proteini; % 50'nin üzerinde Ig G, % 20 Ig A, %18-20 hafif zincir tipi, % 1-2 Ig D ve <%1 Ig M ya da Ig E, % 2 nonsekretuar tipten oluşur. Hafif zincirler molekül ağırlıkları küçük olması nedeniyle idrarla süzülürler ve serumda tayinleri güçtür (81). MMda Kappa hafif zincir, lambda'ya göre 2 kat daha fazladır. Hastaların %91 inde ilişkisiz immunglobulin seviyelerinde (örneğin IgG tip MM için IgAve IgM de azalma) azalma bulunur (22).



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

Şekil 5: Protein elektroforezi ve immünfiksasyon görüntüleri (12).

MM hastalarında, gamaglobülin yüksekliği, albümin düşüklüğü ve karaciğerde akut faz reaktanlarının (özellikle CRP) artmış üretimi nedeniyle sedimentasyon değerlerinde belirgin yükseklik görülür (95). Eritrosit sedimentasyon hızı hastaların %84 ünde >20 mm/saat, üçte birinde ise >100 mm/saat'tir. (22). Eritrosit yüzeylerini Mproteinlerinin kaplaması nedeniyle eritrositlerin üst üste yığılması ile oluşturdukları "rulo formasyonu" myeloma da tipik periferik yayma bulgusudur (95).

Myelomalı olgularda fazla olan hücre yapım ve yıkımı nedeniyle hiperürisemi görülebilir. Serum LDH seviyesinde yükseklik görülebilir. LDH daki bu yükseklik sıklıkla yüksek β 2 mikroglobulin seviyeleriyle paralellik gösterir. Serum LDH ve β 2 mikroglobulin artışı, kemik dışı lezyon sayısı, kalsiyum yüksekliği, kısa sağ kalım ile ilişkilidir (95).

β 2 mikroglobulin; çekirdekli tüm hücrelerin yüzeyinde yer alan HLA Class I antijenlerindeki hafif zincir bölümünün ismidir. β 2 mikroglobulin plazma hücre membranlarından dolaşıma geçer ve böbrek tübüllerinde yıkılır (98). β 2 mikroglobulinin tanı için önemi yoktur ancak seviyesi hastalığın prognozu, tedavi yanıtının takibi için önemli bir parametredir. Plato döneminde seviyesi en düşüktür (<2mg/l). Düşük olması iyi prognozla, >6 mg/l olması kötü prognozla ve beklenen sağ kalım süresinde kısalma ile ilişkilidir.(94). Hastalarda kalsiyum yüksekliği, böbrek yetmezliği olması durumunda üre, kreatinin seviyelerinde yükseklik olabilir. Alkalen fosfataz düzeylerinin kemik lezyonlarına rağmen normal olması metastatik tümörlerden ayırırda yararlıdır (81).

Kemik iliği incelemesi:

Multipl myelom da tanı kemik iliği incelemesiyle desteklenir. Kemik iliğinin myeloma ile infiltrasyonu diffüz veya fokal olabilir, bazı hastalarda tekrar veya çoklu alanlardan kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi gerekli olabilir. İmmünperoksidaz boyama yardımı ile plazma hücrelerindeki artmış monoklonal immünglobulinin tanımlanması; karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, AIDS, metastatik kanseler ya da enfeksiyonlara sekonder reaktif plazmositozdan ayırırda faydalıdır (59).

2.8. Tanı

Multiple myelom tanısı için kemik iliğinin plazma hücre klonal infiltrasyonu \geq %10 olması, serum ve/veya idrar M proteininin varlığı (non sekretuar multiple myelom hariç) ve hastalığa bağlı end organ hasar bulguları (hiperkalsemi, anemi, renal hastalık, kemik lezyonu) olması ile konulur. End organ hasarı olmayan hastalarda kemik iliğinin %60 ve üzerinde klonal plazma hücresi ile infiltrasyonu multiple myelom olarak kabul edilebilir. Tablo 2 de multiple myelom tanı kriterleri verilmiştir (12).

Tablo 2: Multiple Myelom tanı kriterleri

ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ	Üç kriter de olmalı -serum M proteini <3gr/dl -Kemik iliği klonal plazma hücresi <%10 -plazma hücre proliferatif hastalığına ait hiperkalsemi,böbrek yetmezliği,anemi veya kemik lezyonu (CRAB) gibi end organ hasarı bulgusu olmaması; veya immunglobulin M (IgM) MGUS durumunda altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlanabilecek anemi,konstitüsyonel semptomlar,hipervizkozite,lenfedenopati veya hepatosplenomegali olmaması
SMOLDERİNG MULTİPLE MYELOM (ASEMPTOMATİK MULTİPLE MYELOM)	İki kriter de olmalı -Serum M protein (IgG veya IgA) ≥ 3 gr/dl ve/veya kemik iliği klonal plazma hücresi %10 -%60 arasında olması -Plazma hücre proliferasyon bozukluğuna bağlı litik kemik lezyonu, anemi, hiperkalsemi veya böbrek yetmezliği olmaması
MULTİPLE MYELOM	Tüm kriterler olmalı (* belirtilen durum haricinde) 1-Kemik iliği klonal plazma hücresi \geq % 10 2-Serum ve/veya idrar M proteininin varlığı (*non sekretuar multiple myelom hariç) 3-Allta yatan plazma hücre proliferasyon bozukluğuna ait end organ hasar bulguları olması: -Hiperkalsemi(serum kalsiyum ≥ 11.5 mg/dL) -Renal hastalık : serum kreatinin >1,73 mmol/L (veya >2mg/dl) veya kreatinin klirensi değeri yaklaşık <40ml/min -Anemi: hemoglobin değeri <10gr/dl veya normal değerden 2 gr/dl düşük olan normokromilk normositer anemi. -Kemik lezyonu: litik lezyon,ağır osteopeni veya patolojik kırıklar

2.9. Evrelendirme

Multiple myelomda tümör yükünü belirlenebilmesi açısından Durie-Salmon evreleme sistemi pratik bir yöntemdir ve 1975 yılından beri standart bir evreleme sistemi olarak kullanılmaktadır (24,12). Tablo 3 Durie-Salmon evreleme sistemi kemik yükünü göstermede iyidir ancak kemik lezyonlarının kategorilendirilmesi gibi bazı sınırlamaları vardır.DSS deki kısıtlamalar nedeniyle Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group/IMWG) tarafından $\beta 2$ mikroglobulin ve albüminin kullanıldığı, Uluslar arası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir (24)(Tablo 4).

Tablo 3: Durie-salmon evreleme sistemi (55).

EVRE	KRİTERLER
I	AŞAĞIDAKİLERİN HEPSİ
	-hb >10 -serum kalsiyum normal -normal kemik tarama (osteoporoz da yok) -m komponent düzeyi düşük IgG < 5 g/dl Ig A < 3 g/dl İdrarda hafif zincir < 4 g /24 saat
II	I ve III e uymayanlar
III	AŞAĞIDAKİLERDEN 1 VEYA FAZLASI
	-hb < 8,5 -serum kalsiyum artmış -yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar -m komponent düzeyi yüksek IgG > 7 g/dl Ig A > 5 g/dl İdrarda hafif zincir > 12 /24 saat
A : serum kreatinin <2mg/dl B: serum kreatinin ≥ 2mg/dl	

Tablo 4: Uluslararası Evreleme Sistemi (International staging system-ISS) (24).

EVRE	Beta 2 – mikroglobulin (Mg/dl)	Albumin (g/dl)	Sağ kalım (Ay)
I	<3,5	>3,5	62
II	<3,5 Ve 3,5- 5,5	<3,5 ya -----	44
III	>5,5		29

ISS tümör yükünün gösterilmesinde Durie-Salmon evrelemesinin tersine güvenilir bir gösterge değildir (30). Ayrıca ISS genel sağlık durumunu, komorbid durumları, renal fonksiyonlar konusunda bilgi vermez. Çünkü risk grupları heterojendir, örneğin evre 3 ISS hastalarının bazılarında böbrek yetmezliği bazılarında yüksek tümör yükü bazılarında da her ikisi bulunabilir (12).

Durie-Salmon ve ISS sistemleri prognostik açısından bilgi sunmaktadırlar, terapötik risk göstergeleri olarak yeterli değildirler. (24) Bu nedenle yeni tanı MM hastalarında tedavi kararında yönlendirici Mayo klinik risk sınıflandırması kullanılabilir, aynı zamanda prognoz hakkında da bilgi verir (Tablo 5).

Mayo klinik risk sınıflamasına göre yüksek riskli grupta OKHT'e rağmen genel sağ kalım 2-3 yıldan azdır, standart riskli grupta bu süre 6-7 yıldır. Orta risk

grubundaki hastalarda bortezomib tedavisi+ OKHT ile standart riskli gruba yakın sonuçlar elde edilebilir. Tedavi yönetimi risk gruplarına göre yapılmalıdır (12).

Tablo 5: Multiple Myelom Mayo klinik risk sınıflaması (12)

<u>Standard risk</u>	<u>Yüksek risk *</u>
-hiperdiploidi -t(11;14) -t(6;14) <u>Orta risk</u> t(4;14)	-17p delesyonu -t(14;16) -t(14;20) -yüksek riskli gen ekspresyon profili

*yüksek LDH ve plazma hücreli lösemi yüksek risk ile ilişkilidir.

2.10. Prognoz

Multiple myelomda uygulanan konvansiyonel tedavilerle ortalama sağ kalım süresi 3-4 yıl olup hastaların sadece %5'i 10 yıl yaşabilmektedir. Son yıllarda uygulanan periferik kök hücre destekli yüksek doz melphalan tedavileri ile sağ kalım ancak 5-6 yıla çıkmıştır. Bu hastalarda 10 yıllık yaşam oranı yaklaşık %25 dir (31).

Multiple myelom hastalarının prognozunun belirlenmesinde 4 önemli faktör vardır, bunlar: hastanın genel durumu, kemoterapiyi tolere edebilirliği (host faktör), tümör evresi, hastalığın şiddeti (biyolojisi), verilen anti-myeloma ilaçlara neoplastik plazma hücrelerinin duyarlılığı (tedaviye yanıt) dir (12).

Hastaya ait faktör:

Hastanın yaşı, performans durumu ve eşlik eden komorbid durumlar göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılmaktadır.

Çoğu ülkede OKHT için 65 yaşından genç hastalar seçilir. Performans durumu hastaların prognozunda kritik öneme sahiptir, ayrıca böbrek yetmezliğinin olup olmaması da tedavi seçiminde önemlidir. (12)

Evre:

Uzun yıllardır evreleme için Durie Salmon evrelemesi sistemi kullanılmıştır. Tümör yükünün gösterilmesi bakımından avantajlı olup kemik lezyonlarının sınıflandırılması gibi bazı konularda yetersiz kalmıştır. Daha sonra geliştirilmiş olan ISS(International Staging System) evreleme sistemi β 2 mikroglobulin ve albumin

düzeğine göre hastaları 3 evreye ayırmıştır. Genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıklar, tümör yükü ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından ISS evrelemesi yetersiz kalmaktadır (12).

Serum LDH düzeylerinin yüksekliği ve ekstraosseöz lezyonlar, tümör yükü fazlalığının ve zayıf kemoterapi yanıtının göstergesidir (43). Serum albumin seviyesinin düşüklüğü kötü prognostiktir (62).

Hastalık biyolojisi ve risk sınıflandırması

Multiple myelom da sitogenetik anormaller heterojendir.

Tablo 1 ve 5`de MM da görülen sitogenetik anormallikler ve risk sınıflandırılması gösterilmiştir.

Ayrıca MM da kullanılan prognostik faktörler önem derecelerine göre gruplandırması tablo 6`da verilmiştir (12).

Tablo 6: Multiple Myelomda kullanılan prognostik faktörler

Multiple myelomada prognostik faktörler
<u>Major Faktörler</u> *performans durumu *hastalığın evresi (ISS` e göre) -Evre I (Serum $\beta 2$ mikroglobulin $<3,5\text{mg/dl}$ ve albumin $\geq 3,5\text{mg/dl}$) (ortalama yaşam süresi 62 ay) -Evre II(I ve II. Evreye uymayan hastalar)(ortalama yaşam süresi 44 ay) -Evre III (Serum $\beta 2$ mikroglobulin $\geq 5,5\text{mg/dl}$) (ortalama yaşam süresi 29 ay) *Sitogenetik -anormal sitogenetik karyotip (özellikle delesyon 13,hipodiploidi) -translokasyonlar (t(4;14),t(14;16),t(14;20)) -17 p delesyonu *serum LDH *artmış plazma hücre proliferasyon oranı *plazma hücreli lösemi
<u>Diğer prognostik faktörler</u> *İleri yaş *Evre(Durie-Salmon evresi) *C-reaktive protein *Serum kreatinin *Trombosit sayısı *flow sitometride artmış dolaşan plazma hücreleri

55 yeni tanı myeloma hastasının ele alındığı bir incelemede hastaların %39`unda sitogenetik anormallikler tespit edilmiş ve düşük tam yanıt oranlarıyla birlikteliği gösterilmiş. Aynı incelemede en önemli kromozom anomalisinin kromozom 13 veya 11q`nun parsiyel veya tam delesyonu olduğu ve her iki kromozom anomalisine sahip olan hastaların en kötü prognoza sahip oldukları ve de

median yaşam süreleri 12 ay olduğu belirtilmiştir. (93,96) . Başka bir incelemede 13q14 delesyonun konvansiyonel doz kemoterapiye cevapta ve toplam yaşam süresinde belirgin azalma ile ilişkili olduğu ve %47 olguda gösterilen bu kromozomal anomalisinin en belirgin prognostik faktör olarak belirtilmiştir (96).

Başlangıç tedavide yüksek doz kemoterapi ve otolog transplant uygulanmış 110 hastanın incelendiği bir araştırmanın sonucunda iki en önemli kötü prognoz göstergesi: FISH ile bulunan kromozom 13 monozomi ve/veya delesyonu ve β -2 mikroglobulinin serumda $>2,5$ mg/l olması olduğu belirtilmiş. .Bu kötü prognostik belirteçleri taşımayan, bir veya ikisini taşıyan olgular için median yaşam süresi sırasıyla $>111,47$ ve 25 ay olarak bildirilmiştir (96).

2.11. Ayırıcı Tanı

M proteini gösterilmiş olan hastalarda Multiple Myelom, MGUS, smoldering myelom, makroglobulinemiler ve primer amiloidoz ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

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

Ayrıca otoimmün hastalıklar, metastatik karsinom, kronik karaciğer hastalığı, immün yetmezlik sendromu, kronik enfeksiyon gibi kemik iliği plazmositozisi olan hastaların plazma hücre hastalıklarından κ / λ oranı veya akım sitometri ile ayırıcı tanıları yapılır (12).

Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri (12)

PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI ve TANI KRİTERLERİ	
ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ	Üç kriter de olmalı -Serum M proteini <3gr/dl -Kemik iliği klonal plazma hücresi <%10 -Plazma hücre proliferatif hastalığına ait hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonu (CRAB) gibi end organ hasarı bulgusu olmaması; veya immunglobulin M (IgM) MGUS durumunda altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlanabilecek anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması
SMOLDERİNG MULTİPLE MYELOM (asemptomatik multiple myelom)	İki kriter de olmalı -Serum M protein (IgG veya IgA) \geq 3 gr/dl ve/veya kemik iliği klonal plazma hücresi \geq %10 olması -Plazma hücre proliferasyon bozukluğuna bağlı litik kemik lezyonu, anemi, hiperkalsemi veya böbrek yetmezliği olmaması
MULTİPLE MYELOM	Tüm kriterler olmalı (* belirtilen durum haricinde) 1-Kemik iliği klonal plazma hücresi \geq % 10 2-Serum ve/veya idrar M proteininin varlığı (*non sekretuar multiple myelom hariç) 3-Altta yatan plazma hücre proliferasyon bozukluğuna ait end organ hasra bulguları olması: -Hiperkalsemi(serum kalsiyum \geq 11.5 mg/dL) -Renal hastalık: serum kreatinin >1,73 mmol/L (veya >2mg/dl) veya kreatinin klirensi değeri yaklaşık <40ml/min -Anemi: hemoglobin değeri <10gr/dl veya normal değerden 2 gr/dl düşük olan normokromilk normositer anemi. -Kemik lezyonu: litik lezyon, şiddetli osteopeni veya patolojik kırıklar
IgM ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ (IgM MGUS)	Üç kriter de olmalı - Serum IgM M proteini <3 g / dL ' - Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyonu <% 10 olması - Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması
SMOLDERİNG WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ (Sessiz veya asemptomatik waldenström makroglobulinemisi)	İki kriter de olmalı - Serum IgM M proteini \geq 3 gr / dL ve / veya kemik iliği lenfoplazmositik infiltrasyonu \geq % 10 olması - Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olmaması
WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ	Tüm kriterler olmalı: 1-IgM monoklonal gamopatisi olması (M proteini büyüklüğüne bakılmaksızın) 2- Plazmasitoid veya plazma hücre farklılaşması gösteren küçük lenfositler ile kemik iliğinin \geq %10 lenfoplazmositik infiltrasyonu (genellikle intratrabeküler) ve kronik lenfositik lösemi ve mantle hücreli lenfoma gibi diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayıran immunfenotip olması (örneğin: surface IgM+, CD5±, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) 3-Altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali olması

Tablo 7: Plazma hücre hastalıkları ve tanı kriterleri (devamı) (12).

HAFİF ZİNCİR MGUS	<p>Tüm kriterler olmalı</p> <ol style="list-style-type: none">1- Anormal serbest hafif zincir (FLC) oranı (<0.26 ya da> 1.65)2- İlgili hafif zincirde artış olması (yüksek κ FLC olan hastalarda oran >1,65 ve artmış λ FLC olanlarda oran <0,26)3-İmmun fiksasyonda immunglobulin hafif zinciri olmaması4-Plazma hücre proliferatif hastalığını gösteren hiperkalsemi,renal hastalık,anemi,kemik lezyonu (CRAB) gibi end organ hasarı bulgusu olmaması
SOLİTER PLAZMOSİTOM	<p>4 kriter de olmalı:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Soliter kemik lezyonu veya yumuşak doku biyopsisi ile klonal plazma hücrelerinin gösterilmesi2- Klonal plazma hücrelerinin olmadığı normal kemik iliği3- Normal kemik survey ve omurga ve pelvis MR (tek soliter lezyon dışında)4- Lenfoplazma hücre proliferatif hastalığı ilişkili hiperkalsemi,renal hastalık ,anemi,kemik lezyonu(CRAB) gibi end organ hasarı olmaması
SİSTEMİK AMİLOİDOZ AL	<p>4 kriter de olmalı</p> <ol style="list-style-type: none">1- Amiloid ile ilgili bir sistemik sendrom varlığı (örneğin, böbrek, karaciğer, kalp, gastrointestinal sistem veya periferik sinir tutulumu)2- Her hangi bir dokuda Congo kırmızısı ile pozitif amiloid boyama (örneğin, yağ aspirat, kemik iliği veya organ biyopsisi)3- Amiloid hafif zincir olduğunu kanıtlar amiloid gösterilmesi(muhtemelen kütle spektrometresi (MS) tabanlı proteomik analizi ya da immunoelektron mikroskopi ile; not:amiloid tipi için immunhistokimyasal sonuçlar güvenli olmayabilir)4- Monoklonal plazma hücresi proliferasyonunun gösterilmesi (serum veya üriner M proteini, anormal hafif zincir oranı veya kemik iliğinde klonal plazma hücreleri) <p>Not: AL amiloidoz tanısı şu hastalarda dikkatle yapılmalıdır: AL Amiloidoz olan hastaların % 2-3 ü yukarıda belirtilen monoklonal plazma hücre hastalığını gösterir bulguları taşımayabilir.</p>
POEMS SENDROMU	<p>Aşağıdaki 4 kriter de olmalı</p> <ol style="list-style-type: none">1-Polinöropati2-Monoklonal plazma hücre proliferasyon bozukluğu (hemen hemen her zaman λ)3- Aşağıdaki üç önemli kriterlerden herhangi biri<ul style="list-style-type: none">-Sklerotik kemik lezyonu-Castleman hastalığı-Vasküler entolelyal growth faktör(VEGF) yüksekliği4- Aşağıdaki altı minör kriterlerden herhangi biri<ul style="list-style-type: none">-Organomegali (splenomegali, hepatomegali veya lenfadenopati)-Ekstravasküler volüm fazlalığı(ödem, plevral effüzyon veya asit)-Endokrinopatoloji (adrenal, tiroid, pituiter, gonadal, paratiroid, pankreatik)-Deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikoz, glomeruloid hemanjiom, pleatöre, akrosiyanoz, flushing, beyaz tırnaklar)-Papil ödem-Trombositoz/polisitemi

2.12. Tedavi

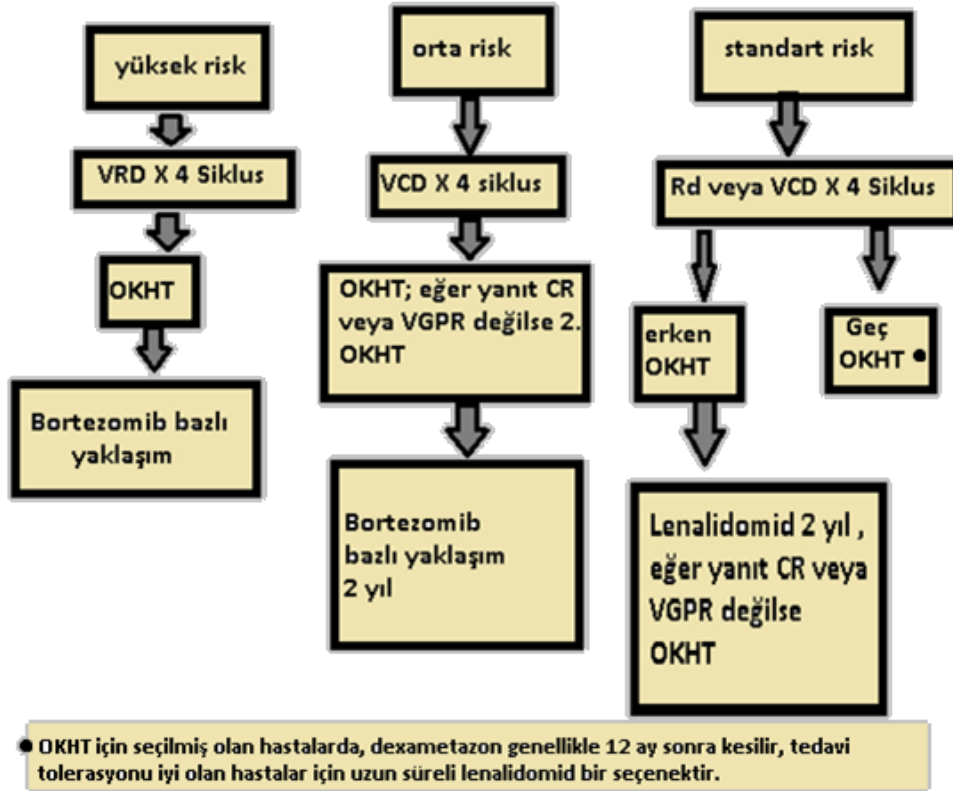
Miyelom için başlangıç tedavisi risk sınıflandırması ve Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) için uygun olup olmamasına bağlıdır. OKHT için uygunluk yaş, performans durumu ve eşlik eden hastalıklar ile belirlenir (12).

Otolog kök hücre transplantasyonu ve yüksek doz tedavi birlikteliği yeni tanı uygun hastaların standart tedavisidir. Birden fazla randomize çalışmada konvansiyonel kemoterapiye göre otolog kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda yaşam süresi açısından avantaj bulunmaktadır (104). Otolog kök hücre transplantasyonu CR oranlarını yükseltmekte ve MM'da ortalama yaşam süresini 12 ay uzatmaktadır (101,102,103).

OKHT için uygun olan hastalarda periferik kök hücrelerin en iyi alkileyiciye maruz kalınmadan önce toplanır. OKHT için uygun olmayan hastalarda tedavi seçeneği alkileyici ajanlarla kemoterapidir (62,100). Şekil 6 (OKHT uygun olan hastalar) ve 8 (tanı esnasında OKHT uygun olmayan hastalar) de yeni tanı semptomatik multiple myeloma mayo clinic tedavi yaklaşımı özetlenmiştir (12).

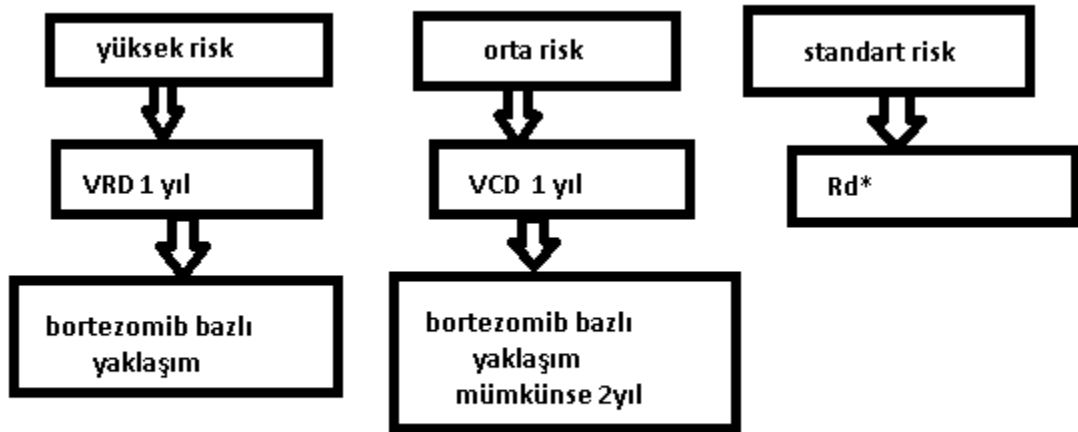
Multiple myelom tedavisinde kullanılan en az beş sistematik tedavi sınıfı vardır: alkileyiciler (örn: melfalan, siklofosfamid), kortikosteroidler (örn: prednizon, dexametazon), proteazom inhibitörleri (bortezomib), immunmodulator ilaçlar (örn: talidomid, lenlidomid) ve antrasiklinler (örn: doxorubicin, lipozomal doxorubisin). Tablo 8'de yeni tanı konmuş hastaların tedavisinde kullanılan en yaygın tedavi rejimleri listelenmiştir (12).

Sistemik tedavi etkili olmadığı durumlarda palyasyon amaçlı radyoterapi kullanılabilir. Buna ek olarak RT spinal kord basısı gibi acil komplikasyon tedavisinde de kullanılabilir (12).



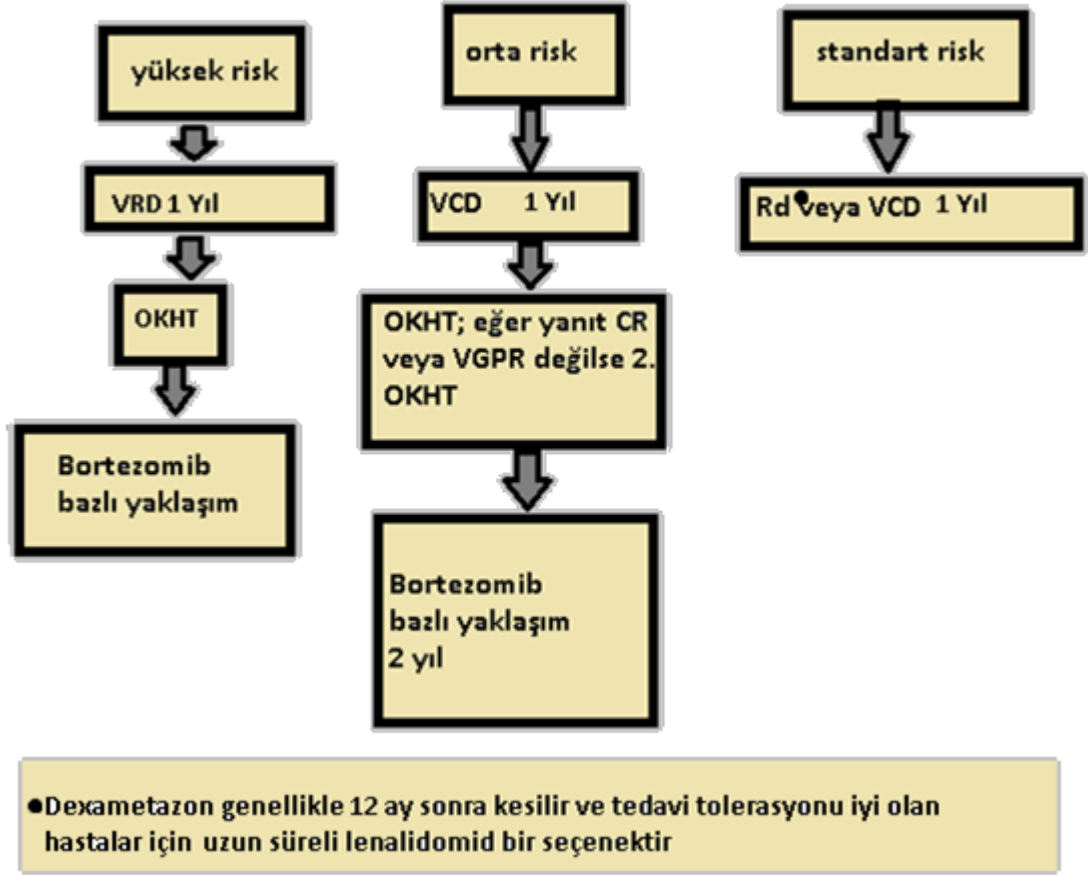
(VRD:bortezomib-lenalidomide-dexamethasone, OKHT:Ototog kök hücre transplantasyonu, VCD:bortezomib-siklofosfamid-dexamethasone, CR: tam yanıt , VGPR :çok iyi parsiyel yanıt, Rd: lenalidomid –düşük doz dexameazon)

Şekil 6: Yeni tanı almış nakil için uygun hastaların tedavi yönetimi (12).



*Dexametazon genellikle 12 ay sonra kesilir ve tedavi tolerasyonu iyi olan hastalar için uzun süreli lenalidomid bir seçenektir

Şekil 7: Yeni tanı almış nakil planlanmayan hastaların tedavi yönetimi (15).



(VRD:bortezomib-lenalidomide-dexamethasone, OKHT: Otolog kök hücre transplantasyonu, VCD: bortezomib-siklofosfamid-dexamethasone, CR: tam yanıt , VGPR :çok iyi parsiyel yanıt, Rd: lenalidomid –düşük doz dexamteazon)

Şekil 8: Yeni tanı almış nakil için başlangıçta uygun olmayan hastaların tedavi yönetimi (12).

Tablo 8: Multiple Myelomda tedavi rejimleri (12).

TEDAVİ REJİMİ	GENEL DOZLAR
Melfelan-prednison (7 günlük program)	Melfelan 8-10 mg oral 1-7.günlerde Prednison 60mg/g oral 1-7.günlerde <i>Her 6 haftada bir</i>
Talidomid-dexametazon ²	Talidomid 200mg oral 1-28 .günler Dexametazon 40 mg oral 1,8,15,22. Günler <i>Her 4 haftada bir</i>
Lenalidomid- düşük doz deksametazon	Lenalidomid 25 mg oral her 28 günün 1-21.günleri Dexametazon 40 mg oral her 28 günde 1,8,15,22.günleri <i>Her 4 haftada bir</i>
Bortezomib-dexametazon ²	Bortezomib 1,3mg/m ² s.c veya i.v 1,8,15,22.günler Dexametazon 20 mg bortezomib ile aynı gün ve bir sonraki gün (veya 40 mg/g 1,8,15,22.günler) <i>Her 4 haftada bir</i>
Melfelan-prednison- talidomid	Melfelan 0,25mg/kg oral 1-4.günler (75 yaş üzerinde 0,20mg/kg oral 1- 4.günler) Prednison 2mg/kg oral 1-4.günler Talidomid 100-200mg oral 1-28.günler (75 yaş üzerinde 100mg/g) <i>Her 6 haftada bir</i>
Bortezomib-Melfelan- prednison ²	Bortezomib 1,3mg/m ² s.c veya i.v 1,8,15,22.günler Melfelan 9mg/m ² oral 1-4.günler Prednison 60mg/m ² oral 1-4.günler <i>Her 35 günde bir</i>
Bortezomib-Talidomid- dexametazon ²	Bortezomib 1,3mg/m ² s.c veya i.v 1,8,15,22.günler Talidomid 100-200mg oral 1-21.günler Dexametazon 20 mg bortezomib ile aynı gün ve bir sonraki gün (veya 40 mg/g 1,8,15,22.günler) <i>Her 4 haftada bir,transplantasyon öncesi indüksiyon tedavisi olarak 4 kür</i>
Bortezomib- siklofosamid- dexametazon ²	Siklofosamid 300mg/m ² 1,8,15,22.günler Bortezomib 1,3mg/m ² s.c veya i.v 1,8,15,22.günler Dexametazon 40 mg/g oral 1,8,15,22.günler <i>Her 4 haftada bir</i>
Bortezomib-Lenalidomid -dexametazon ²	Bortezomib 1,3mg/m ² s.c veya i.v 1,8,15.günler Lenalidomid 25 mg oral 1-14.günler Dexametazon 20 mg bortezomib ile aynı gün ve bir sonraki gün (veya 40 mg/g 1,8,15.günler) <i>Her 3 haftada bir</i>

1- Performan durumu, renal fonksiyon, kan sayımı ve diğer toksisitelere gör doz ayarlaması yapılır

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

2.12.1. Transplantasyona Uygun Hastaların Tedavisi

65 yaş altındaki ve 65 yaş üzerinde olup performansı iyi olan multiple myeloma hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan tedavisi standart yaklaşımdır (107,108,109).

Yüksek doz kemoterapi ve OKHT planlanan hastalarda kök hücre mobilizasyonuna mani olmadan hızlıca sitoredüksiyon elde etmek amaçlanmaktadır. (110,111).

Transplanta aday hastaların ilk (indüksiyon) tedavilerinde son 10 yılda önemli değişiklikler olmuştur. İmmünmodülatuvar ilaçların (iMiDs) ve bortezomibin tedaviye girmesinden önceki dönemlerde en sık kullanılan rejim tek ajan deksametazon ve VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) tedavisiydi (107,108,109). İndüksiyon tedavisinde VAD kemoterapisine cevap %60 civarındaydı (111). Deksametazon ve VAD ile ayrı ayrı iMiDs ve bortezomib kombinasyonlarının karşılaştırılmış olduğu çalışmalarda, yanıt oranları ve progresyonsuz yaşam süresi iMiDs ve bortezomibde daha fazla bulunmuştur. iMiD ve bortezomib tabanlı ön çalışmalarda ilk tedavilerinin tolere edilebilir toksisite ve sağlıklı kök hücre toplama ile erken mortaliteyi azalttığını tespit edilmiştir (107,108,109).

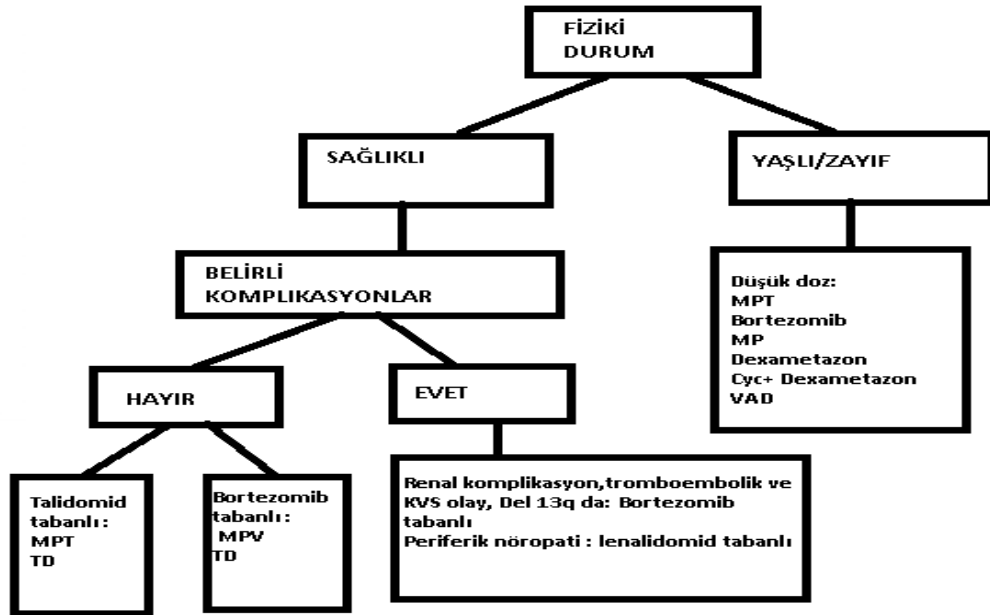
Klasik VAD tedavisine üstün olan bortezomib - deksametazon OKHT öncesi indüksiyon tedavisinin omurgası haline gelmiştir. Bortezomib–deksametazon tedavisine üçüncü bir ajan eklenmesi örneğin talidomid (VTD), doksorubisin (DVD veya PAD), lenalidomid (VRD) veya siklofosfamid (VCD) ile faz II çalışmalarda daha yüksek yanıt oranları göstermiştir. 3 prospektif çalışma VTD`nin TD ve bortezomib –dexametazona üstün olduğunu göstermiştir. VTD, VRD, VCD, PAD kombinasyonlarının birbirlerine olan üstünlüğünü gösteren kaynak bulunmamaktadır (120).

Yanıt oranları, yanıt düzeyi ve progresyonsuz sağ kalım amaçlı OKHT öncesi en az bortezomib ve deksametazon olmak üzere üç-ilaç kombinasyonları şu anda standart tedavi olarak gösterilmiştir. Melfalan (200 mg/m² iv) OKHT öncesi standart hazırlık rejimidir (120).

2.12.2. Transplantasyona Uygun Olmayan Hastaların Tedavisi

OKHT için uygun olmayan hastaların tedavileri yeni geliştirilen orjinal ajanlar ile değişmiştir. Yapılan bir çalışmadan MPT kombinasyonu ve MPR kombinasyonu, sadece melphalan ve sadece prednisone tedavisine göre, daha iyi genel sağkalım ve progresyon-bağımsız sağkalım gösterdiği ve ön sonuçların, yaşlı hastalarda, melphalan, prednisone ve lenalidomide kombinasyonunu takiben verilen lenalidomide (MPR-R) tedavisinin rolünü desteklediği belirtilmektedir (104). Yine aynı çalışmada dördü ilaç kombinasyonu olan bortezomib, melphalan, prednisone ve thalidomide + bortezomib ve thalidomide idamesi (MPVT-VT) yakın zamanda MPV den daha etkili bir rejim olduğunu kanıtlamıştır ve yaşlı hastalar için değerli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (104).

Kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda, fiziki durumlarına ve belirli komplikasyonlarına göre farklı tedaviler seçilebilir. Şekil 9`da şema edilmiştir (34).



Şekil 9: Otolog kök hücre nakil adayları olmayan hastaların thd`e göre tedavi yönetimi

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bortezomib renal klirensden bağımsız elimine olduğu için önerilir (55,24,107). Talidomid de böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Ancak revlimidde renal klirens göre doz ayarlanması yapılmalıdır (107).

Nöropati durumunda Lenalidomid tercih edilmeli ve böbrek yetmezliği hastalarında uygun doz ayarlaması yapılmalıdır (55,118).

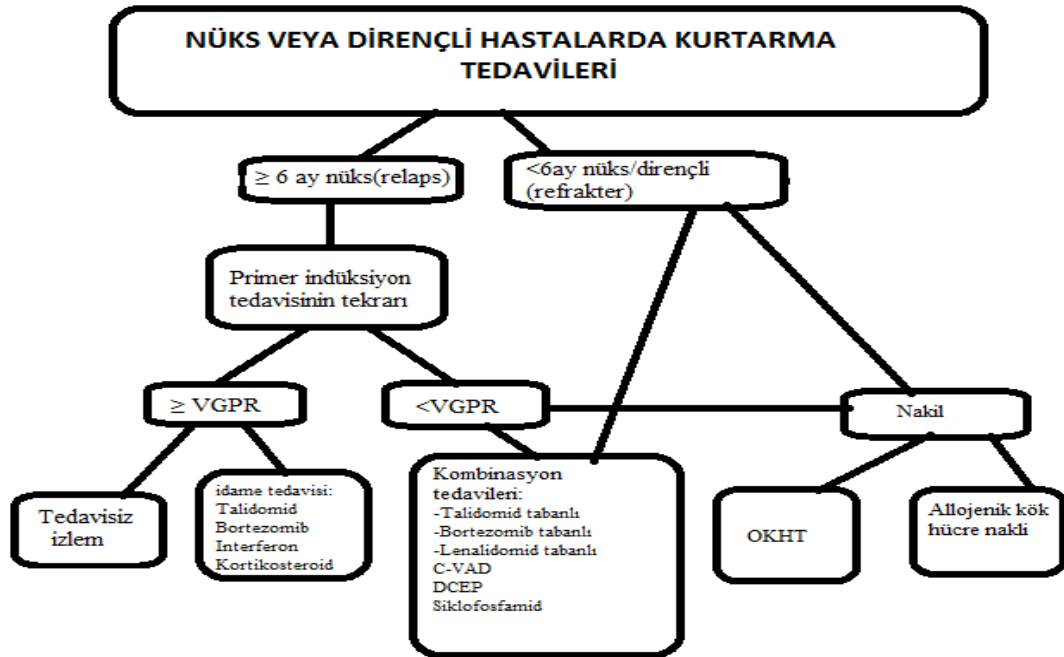
Tromboz açısından riskli hastalar için bortezomib güvenli tedavi şeklidir. Ancak IMiDs uygun antitrombolitik profilaksiyle verilebilmektedir (107,119).

Yüksek risk sitogenetiğine sahip hastalar için Bortezomib uygun bir seçenektir (107,119).

Lenalidomid + düşük doz deksametazon kombinasyonu ile lenalidomid+yüksek doz deksametazon kombinasyonu karşılaştırıldığında 65 yaş üzerindeki hastalarda daha yüksek sağkalım sağladığı göstermektedir. OKHT uygulanmayan hastalarda tüm sağkalım bu kombinasyon ile iki yılda % 91 bulunmuştur (55,118).

Yeni ajanların kullanılması, hastaların hayat kalitelerini ve sonuçlarını belirgin olarak iyileştirmiştir (104).

Şekil 10`de nüks veya dirençli hastalarda tedavi yönetimi gösterilmiştir.



Not:

- Renal yetmezlik, tromboembolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar varlığında tercih: Bortezomib
- Kötü risk genetik varlığında (metafaz del 13q, hipodiploidi, FISH del 17p, t(4;14), t(14;16)) tercih: Bortezomib veya lenalidomid tabanlı tedaviler
- Polinöropati varlığında: lenalidomid tabanlı tedaviler

Şekil 10: Nüks veya Dirençli hastaların thd`e tedavi yönetimi

2.13. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Hastalarda kullanılan yanıt değerlendirme kriterleri aşağıdaki tablo 9`da verilmiştir (12).

Tablo 9: Multiple Myelomda yanıt değerlendirme kategorileri

Yanıt kategorisi	Yanıt kriterleri
Tam yanıt (CR)	Negatif serum ve idrar immünfiksasyon ve yumuşak doku plazmasitomalar ında kaybolması ve kemik iliğinde $\leq 5\%$ Plazma hücresi
Sıkı tam yanıt (sCR)	CR+ normal hafif zincir oranı ve immunhistokimya veya flow sitometri ile kemik iliğinde klonal plazma hücre yokluğu
VGPR(çok iyi kısmi yanıt)	Elektroforez negatif ama immünfiksasyonda saptanabilen serum ve idrar M proteini veya serum M proteininde $\geq 90\%$ azalma ve idrar M protein düzeyi $< 100\text{mg}/24$ saat
Parsiyel yanıt (PR)	Serum M-proteininde $\geq 50\%$ azalma ve 24 saatlik idrar M proteininde $\geq 90\%$ azalma veya $< 200\text{ mg}/24$ saat seviyesine inme Serum - idrar M proteini ölçülemez ise ; ilgili ve ilgili olmayan serbest hafif zincir düzey farkında $\geq 50\%$ azalma Serum - idrar M proteini ölçülemez ise bazalinde kemik iliği plazma hücresi $\geq 30\%$ olanlarda plazma hücrelerinde $\geq 50\%$ azalma olması Yukarıda belirtilen kriterlere ek olarak, başlangıçta mevcut ise, yumuşak doku plazmasitom büyüklüğünde $\geq 50\%$ azalma olması gereklidir
Stabil Hastalık (SD)	CR, VGPR, PR veya Progresif Hastalık kriterlerine uymayan $\geq 25\%$ artış gösteren:
Progresif hastalık (PD)	Serum M komponenti (mutlak artış $\geq 0.5\text{ g / dl}$) ve/veya Üriner M komponenti (mutlak artış $\geq 200\text{ mg}/24$ saat) Serum ve idrar M komponenti ölçülebilir düzeyde olmayan hastalarda ilgili ve ilgili olmayan hafif zincir farkı $> 10\text{ mg}/\text{dl}$ olmalı Serum ve idrar M komponenti ölçülebilir düzeyde olmayan hastalarda kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq 10\%$ Yeni oluşan kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomu veya bilinen kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmositom büyüklüğünde artış Plazma hücre proliferasyonuna bağlanabilir hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş kalsiyum $> 11,5$)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Eriskin Hematoloji Kliniğinde Multipl Myelom tanısı ile izlenmiş olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Multiple myelom hastalığının seyrinde, tedaviye yanıtta etkili olabilecek prognostik faktörlerin gösterilmesi ve sağkalım süresine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Sadece dosya bilgilerine tam olarak ulaşılabilen ve tedavi endikasyonu olan 42 hasta çalışmaya alındı. Çalışmada hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, Immunglobulin subtipi, sitogenetik analiz sonuçları, kemik tutulumu, tedavileri ve tanı esnasındaki laboratuvar değerleri [β 2 mikroglobulin, eritrosit sedimentasyon hızı, crp, hemoglobin, mcv, wbc, platelet, üre, kreatinin, albümin, total protein, ldh, kalsiyum (düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplandı)] değerlendirilmek üzere kaydedildi.

Immunglobulin subtipi, crp tetkiki Dade Behring Prospeg cihazında nefelometrik yöntem ile çalışılmıştır.

Sitogenetik analiz sonuçları çok az hastada bakılmış olduğu için çalışmada kullanılmadı.

Hemoglobin, mcv, wbc, platelet parametreleri Beckman Coluter 24 parametre kan sayımı cihazı ile lazer okuma sistemi ile çalışılmıştır.

Üre, kreatinin, albümin, total protein, ldh, kalsiyum parametreleri Siemens Advia 2400 kolorimetrik ve enzimatik yöntemlerle çalışılmamıştır. Düzeltilmiş kalsiyum = ölçülen serum kalsiyum + [(4- ölçülen albumin) x 0,8] formulu ile hesaplanmıştır.

β 2 mikroglobulin tetkiki Immulite 1000 kemiluminesans yöntemle çalışılmıştır.

Eritrosit sedimentasyon hızı Vacuplus esr-200 cihazı ile ölçülmüştür.

Hastaların tedavileri, birinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimine [VAD ve diğer (MP, MPV, MPT, VEL-DEX)] VE OKHT uygulanıp uygulanmama durumuna göre sağ kalım açısından karşılaştırıldı. diğer basamak kemoterapi rejimleri hasta sayı azlığı ve veri yetersizlikleri nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

Kemik tutulumuna hastaların çekilmiş olan direkt grafi veya magnetik rezonans görüntüleri ile karar verildi.

3.1. İstatistik Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Kaplan-Meier analizinden sonra genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler Logrank testi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler Cox proportional hazards model kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanı Anında Özelliklerine Göre

Çalışmaya alınan 42 hastanın 23'ü erkek (%54,8) 19 u kadın (%45,2) idi. Hastaların yaş aralığı 46-83 arasındaydı, median yaşı 65 idi. 65 yaş altı 20 hasta (% 47,6) var idi.

Tablo 10: Hastaların demografik verileri

	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi %
<u>Cinsiyet</u>		
Erkek	23	54,8
Kadın	19	45,2
<u>Yaş</u>		
<65	20	47,6
≥65	22	52,4

Hastaların immunglobulin subtipleri IgG %61,9, IgA %26,2 ve hafif zincir %11,9 idi.

Tablo 11: MM hastaların paraprotein tipleri

<u>Paraprotein tipleri</u>	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi %
IgG	26	61,9
IgA	11	26,2
Hafif zincir	5	11,9
Kappa	1	2,4
Lambda	4	9,5

Hastaların evrelemesinde Durie Salmon evreleme (DSS) sistemi ve Uluslararası evreleme sistemi (ISS) kullanıldı. Durie Salmon evreleme sistemine göre %7,2 hasta evre 1; %35,7 hasta evre 2; %57,2 hasta evre 3 deydi. ISS evreleme sistemi 28 hastaya bakılabildi ve hastaların %9,5'i evre 1, %19'u evre 2 , %38,1'i evre 3 deydi.

Tablo 12: Hastaların DSS'e göre evrelenmesi

DSS	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi %
1	3	7,2
1/a	2	4,8
1/b	1	2,4
2	15	35,7
2/a	11	26,2
2/b	4	9,5
3	24	57,2
3/a	12	28,6
3/b	12	28,6

Tablo 13: Hastaların ISSè göre evrenlenmesi

İSS evreleme	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi %
1	4	9,5
2	8	19
3	16	38,1
bakılmayan	14	33,3

Tablo 14: Hastaların tanı esnasındaki laboratuvar değerleri

Laboratuvar	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi %	Laboratuvar	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi %
Hb			Platelet		
<10gr/dl	28	66,7	<140 000/µL	7	16,7
≥10gr/dl	14	33,3	≥140 000/µL	35	83,3
Mcv			Wbc		
Düşük	2	4,8	<4800/µL	9	21,4
Normal	37	88,1	4800-10800/µL	29	69
yüksek	3	7,1	>10800/µL	4	9,5
Üre			Kreatinin		
<23mg/dl	8	19	<2 mg/dl	25	59,5
≥23 mg/dl	38	81	≥2 mg/dl	17	40,5
Kalsiyum			Albümin		
<11,5 mg/dl	35	83,3	<3,5 gr/dl	22	52,4
≥11,5 mg/dl	7	16,7	≥3,5 gr/dl	20	47,6
Protein			Albümin		
<8gr/dl	11	26,2	<3 gr/dl	13	31
≥8gr/dl	31	73,8	≥3 gr/dl	29	69
Ldh			Crp		
Normal	16	38,1	Normal	2	4,8
Yüksek	19	45,2	Yüksek	20	47,6
bakılmayan	7	16,7	Bakılmayan	20	47,6
Sedimentasyon			Beta 2 mikroglobulin		
<50mm/sa	7	16,7	<3,5mg/dl	4	9,5
50-100mm/sa	12	28,6	3,5-5,5 mg/dl	8	19
>100mm/sa	22	52,4	>5,5 mg/dl	16	38,1
Bakılmayan	1	2,4	bakılmayan	14	33,3

18 hastada (hastaların %42,9) kemik tutulumu vardı.

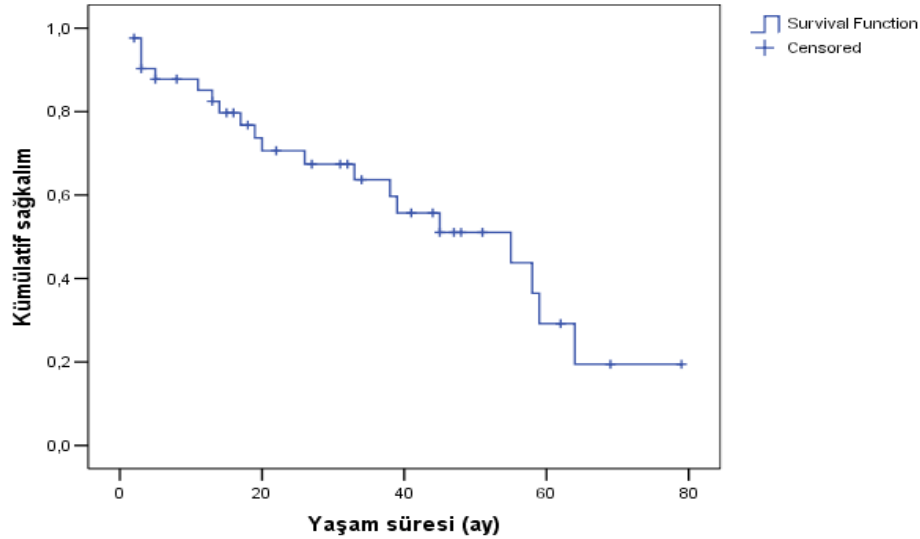
Hastaların 29`u birinci basamak tedavide VAD kemoterapisi almıştı, geri kalan13 hasta diğer (mp, mpt, mpv, vel-dex) kemoterapi rejimlerini almıştı. Birinci basamakta VAD kemoterapisi alan hastaların 16`sına (%57,1) OKHT uygulanmıştı. Diğer tedavileri alan hastalar içinde OKHT uygulanan hasta yoktu.

Tablo 15: Birinci basamak kemoterapi rejimi ve OKHT uygulanan hasta sayıları ve yüzdesi

1.basamak tedavi	Sayı	Yüzde	OKHT yapılan hasta sayısı	OKHT yapılan hasta yüzdesi %
VAD	29	69	16	57,1
Diğer	13	31		
Mp	4	9,5		
Mpt	1	2,4	0	0
Mpv	7	16,7		
Vel-dex	1	2,4		

Hastaların ortanca takip süresi 26,5 di.

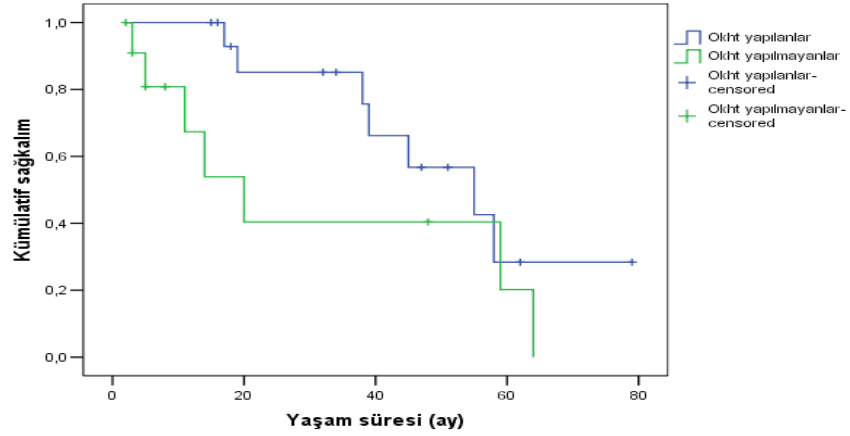
Hastaların toplam sağkalım süreleri ortalama 44,4 aydı. Grafik 1’de tüm Multipl Myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi görülmektedir.



Grafik 1: Tüm Multipl Myelom hastalarının toplam sağkalım eğrisi.

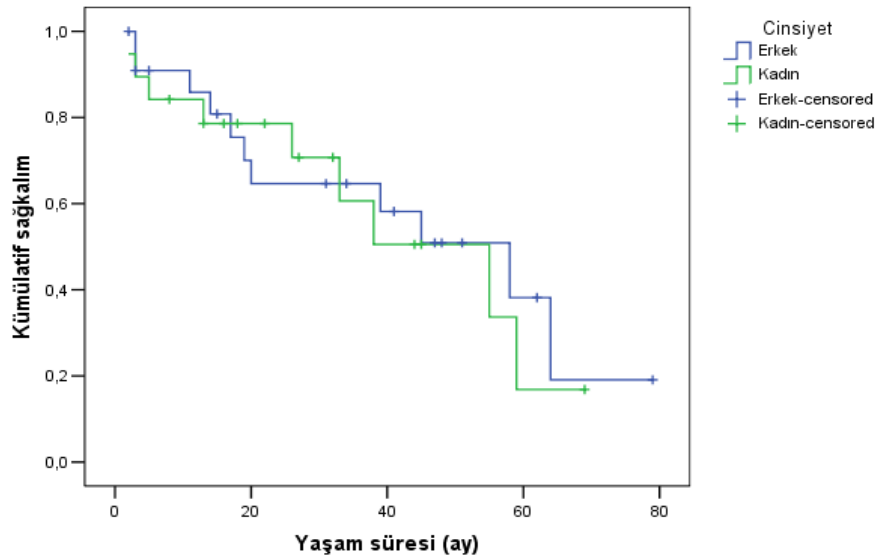
İlk basamak kemoterapi olarak VAD (29 hasta) veya diğer kemoterapi protokollerini (13 hasta) alan hastalar incelendiğinde VAD alanların %57,1' ine (16 hasta) tedavi süresince OKHT uygulanmış.

İlk basamakta VAD kemoterapisi alan hastaların sonra ki basamaklarda OKHT uygulanmasının sağ kalıma etkisi incelendi. OKHT uygulanabilen grupta uygulanamayan gruba göre ortalama toplam sağ kalım süreleri daha uzundu (52,6 ay; 31,6 ay) ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,159) OKHT uygulanabilen ve uygulanamayan hastaların toplam sağ kalım eğrisi grafik 2`de verilmiştir.



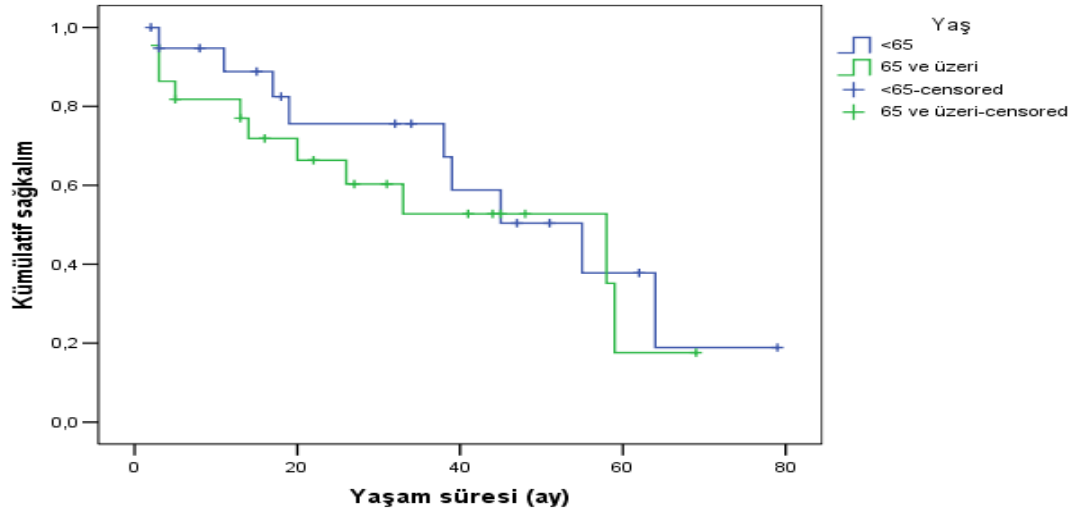
Grafik 2: OKHT uygulanan ve uygulanmayan hastaların genel sağkalım eğrisi

Cinsiyetin toplam sağkalım süresine etkisi olup olmadığı incelendi. Erkek ve kadın hastalarda toplam sağ kalım sürelerinin ortalaması sırasıyla 45 ay ve 41,2 ay idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,768$).



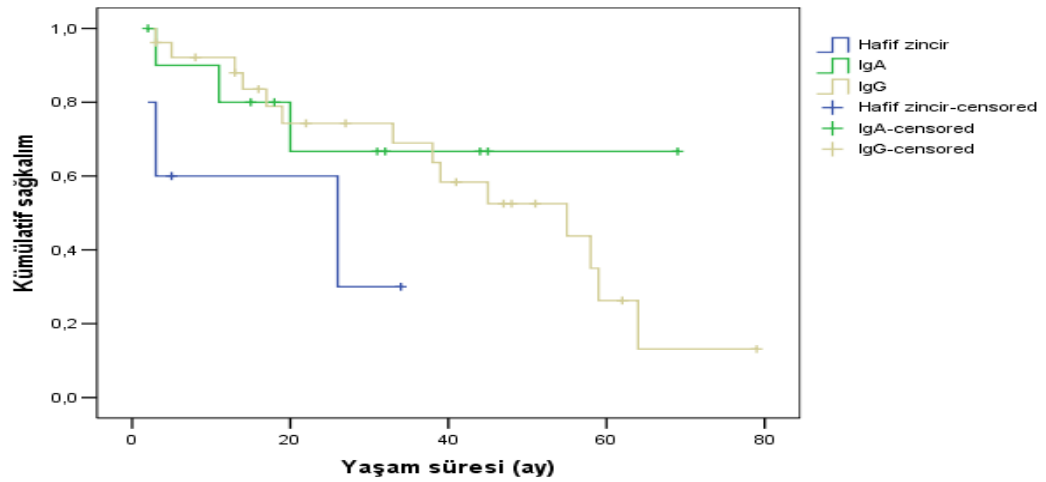
Grafik 3: Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi

Yaşın toplam sağkalım süresine etkisi olup olmadığı incelendi. 65 yaş altındaki hastalar ile 65 yaş ve üzerindeki hastaların, toplam sağ kalım sürelerinin ortalaması sırasıyla 47,3 ay ve 39,8ay idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,540$).



Grafik 4: Yaşa göre genel sağkalım eğrisi

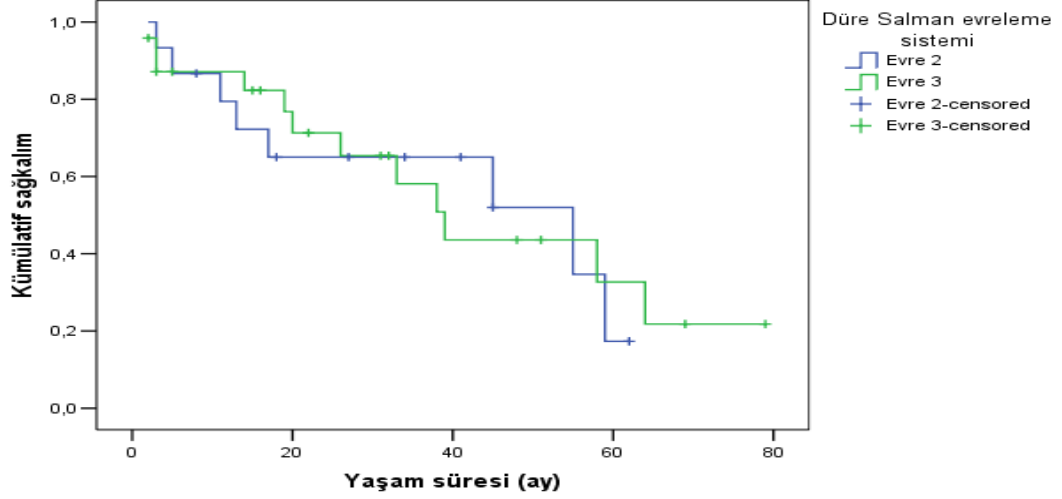
Paraprotein tiplerinin toplam sağkalım süresine etkisi olup olmadığı incelendi. Toplam sağ kalım sürelerinin ortalaması IgG subtipinde 45,4 ay, IgA subtipinde 50 ay, hafif zincir hastalığında 19 ay idi ancak paraprotein tiplerinin arasında toplam sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,125$).



Grafik 5: Paraprotein tipine göre genel sağkalım eğrisi

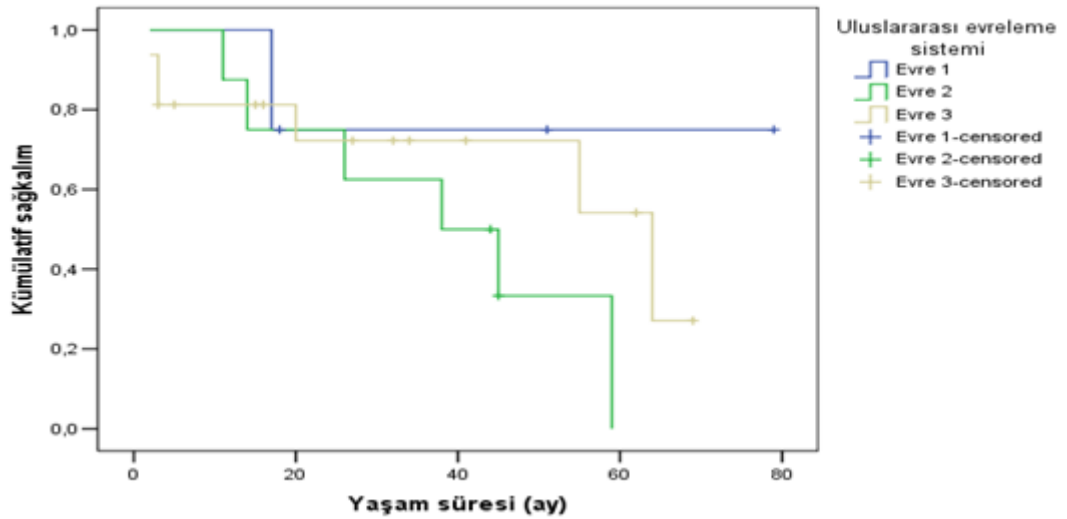
Hastalar Dure Salman evreleme sistemine göre evreleri ile toplam sağ kalım süreleri açısından incelendi. 3 hasta evre 1 de idi çalışma sonlandırıldığında hastalar

yaşıyor du. Evre 2 ve 3 hastalarda toplam sağ kalım süreleri ortalamaları sırasıyla 39,8 ve 43,2 aydı, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,857$).



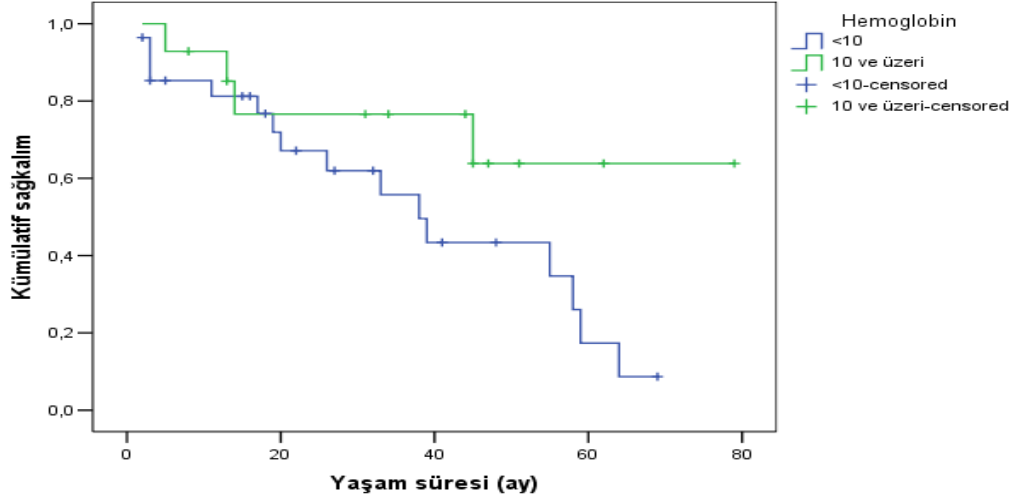
Grafik 6: DSS evrelerine göre genel sağkalım eğrisi

Hastalar Uluslararası evreleme sistemine göre evreleri ile toplam sağ kalım süreleri açısından incelendi. 14 hastaya ISS evreleme sistemi uygulanamadı ($\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri olmadığı için) , geriye kalan 28 hastada evre ve ortalama toplam sağ kalım süreleri: evre 1 :63, 5 ay; evre 2: 38,2 ay; evre 3:48,2 ay idi,evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,292$).



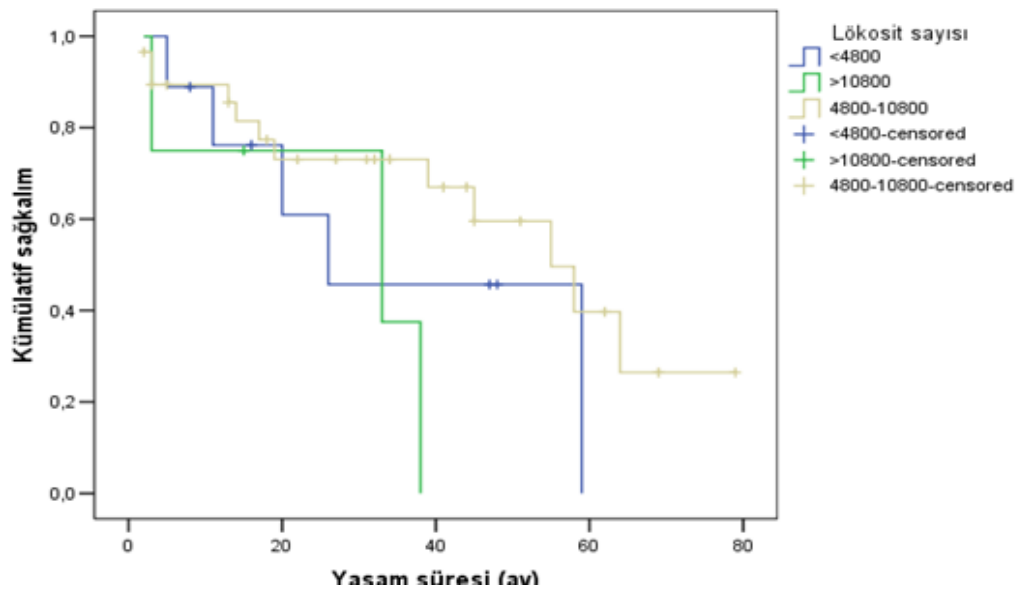
Grafik 7: ISS evrelerine göre genel sağkalım eğrisi

Hemoglobin(Hb) düzeyi 10gr/dl` nin altında ve 10gr/dl ve üzerinde olan hastaların toplam sağ kalım süreleri incelendi, sırasıyla ortalama 38,1 ve 58,7 ay idi, Hemoglobin düzeyi düşük olanların yaşam süreleri belirgin olarak daha kısa olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,101).



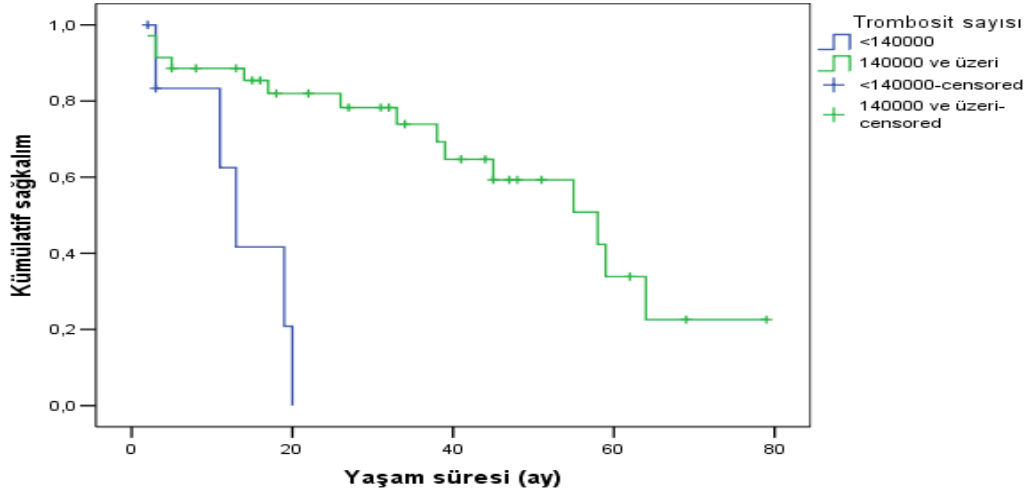
Grafik 8: Hemoglobin düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

Lökosit düzeylerinin toplam sağkalıma etkisi olup olmadığı incelemek için Lökosit düzeyleri <4800 μ L, 4800-10800 μ L ve >10 800 μ L olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı. Sırasıyla toplam sağ kalım süreleri 35,9 ay, 49,1 ay, 27,3 ay idi, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,176).



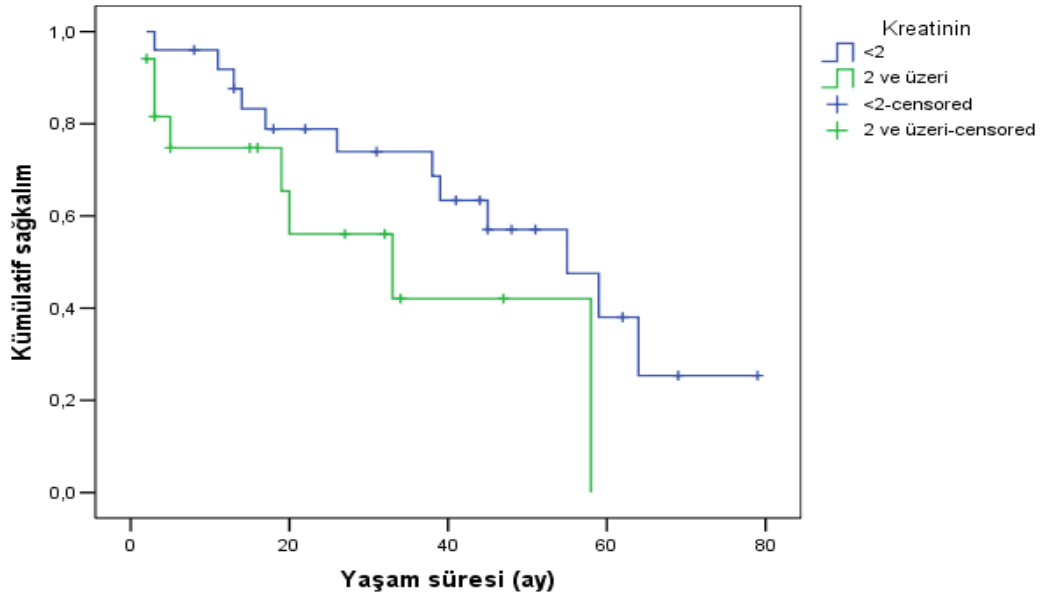
Grafik 9: Lökosit düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağkalım süresine trombosit sayısının etkisi olup olmadığı incelendi. Trombosit sayısı 140 000 μ L altında olan hastalar ile 140 000 μ L ve üzerinde olan hastalar karşılaştırıldı, toplam sağ kalım sürelerinin ortalaması sırasıyla 13,6 ay ve 49,4 ay idi, ve trombosit sayısı 140 000 μ L ve üzerinde olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha uzun süre yaşadıkları görüldü ($p= <0,001$).



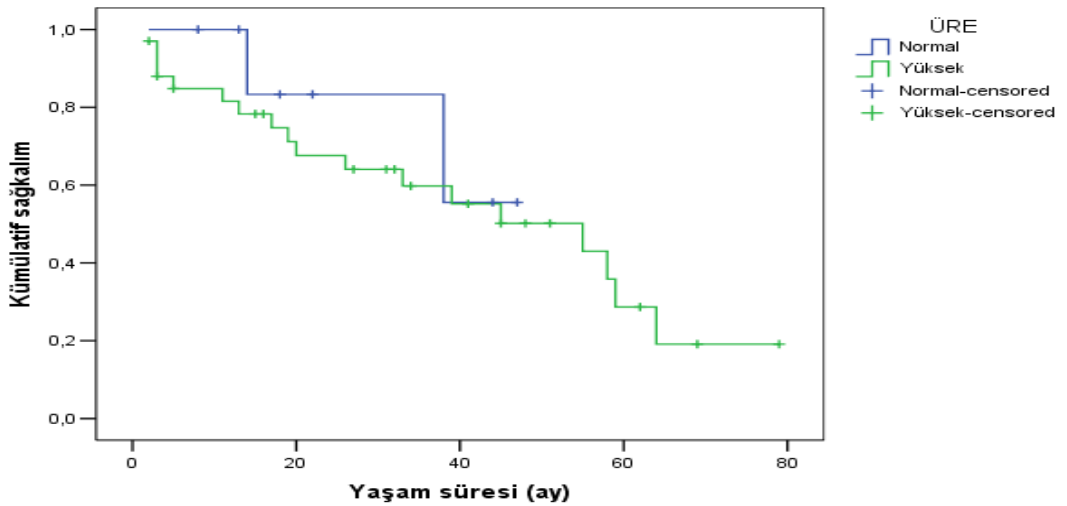
Grafik 10: Trombosit düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağ kalım süresi üzerine serum kreatinin seviyesinin etkisi olup olmadığı açısından incelendi. Serum kreatinin seviyesi <2 mg/dl ve ≥ 2 mg/dl olan hastaların toplam sağkalım sürelerinin ortalama değeri sırasıyla 49,6 ay ve 33,5 ay idi. Serum kreatinin seviyesinin sağkalım süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,098$).



Grafik 11: Kreatinin düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

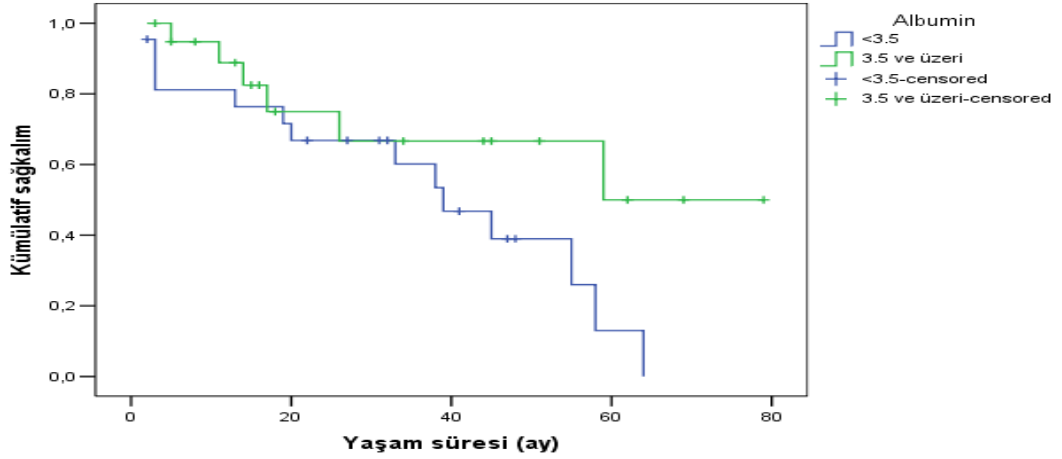
Toplam sağ kalım süresi üzerine serum üre düzeyinin etkisi olup olmadığı açısından incelendi. Serum üre düzeyi normal ve yüksek olan hastalar karşılaştırıldı, sırasıyla ortalama toplam sağ kalım süreleri 39 ay ve 43,1 ay idi, iki grup arasında toplam sağkalım sürleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,570$).



Grafik 12: Üre düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

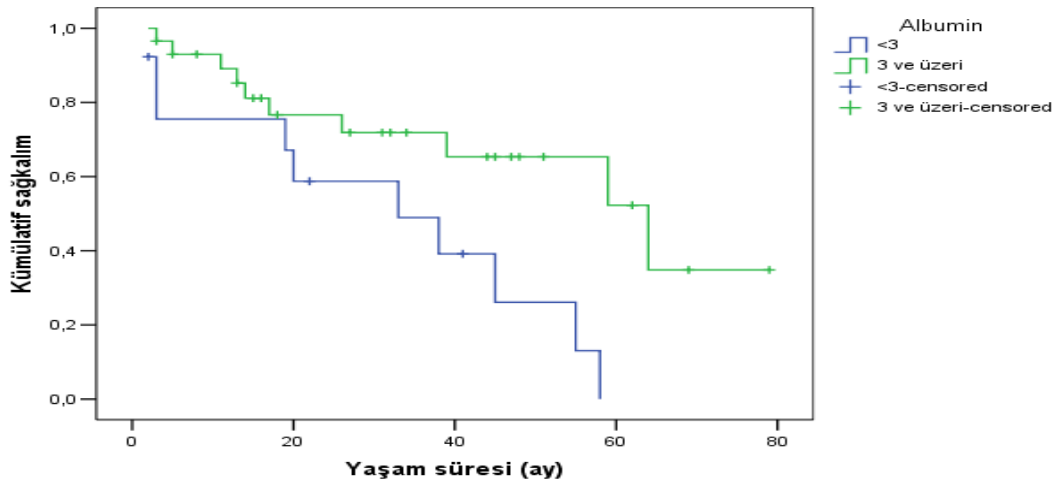
Toplam sağ kalım süresi üzerine serum albümin düzeyinin etkisinin olup olmadığı açısından incelendi. Serum serum albümin düzeyi $<3,5\text{gr/dl}$ ve $\geq 3,5\text{gr/dl}$

olan hastaların toplam sağkalım sürelerinin ortalama değeri sırasıyla 36,8 ay ve 54,5 ay idi. Serum albumin düzeyi, 3,5gr/dl ve üzerinde olan hastaları toplam sağ kalım süreleri daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,064$).



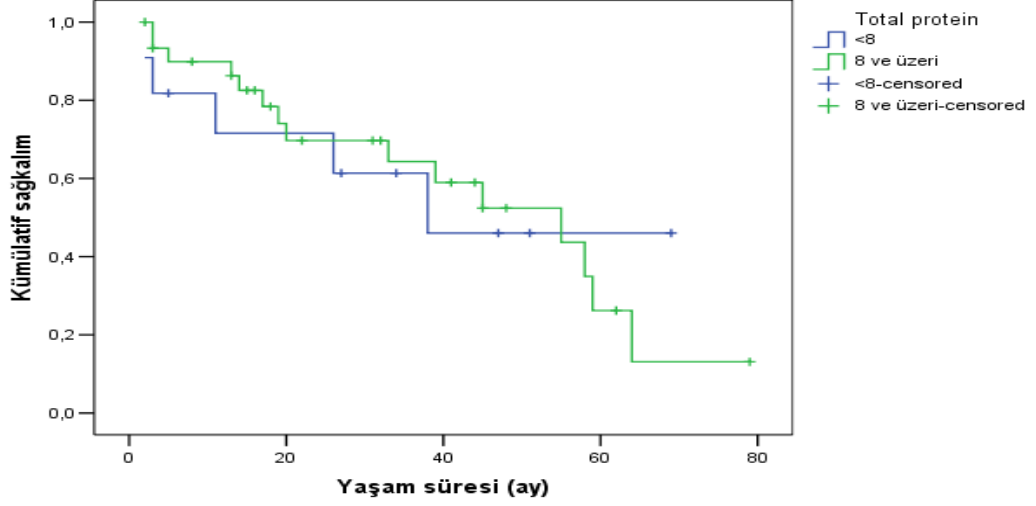
Grafik 13: Albumin düzeylerine (3,5gr/dl) göre genel sağkalım eğrisi

Serum albümin düzeyi $<3\text{gr/dl}$ ve $\geq 3\text{gr/dl}$ olan hastalar incelendiğinde ise, serum albümin düzeyi $< 3\text{gr/dl}$ olan hastaların, $\geq 3\text{gr/dl}$ olan hastaların toplam sağkalım sürelerinin ortalaması sırasıyla 31,5 ay ve 52,7 ay idi .Serum albümin düzeyi $<3\text{gr/dl}$ olan hastaların toplam sağ kalım süreleri daha kısaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=<0,011$).



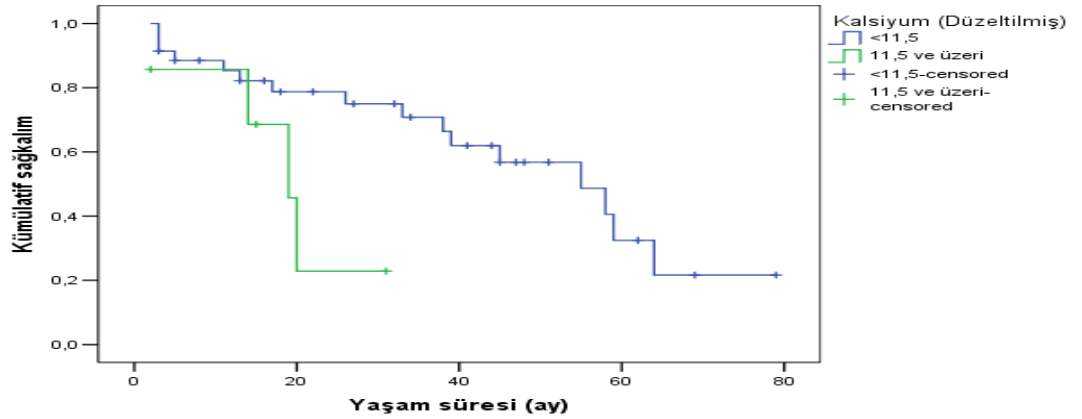
Grafik 14: Albumin düzeylerine(3gr/dl) göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağ kalım süresi üzerine serum total protein düzeyinin etkisinin olup olmadığı açısından incelendi. Serum total protein düzeyi <8 gr/dl ve ≥ 8 gr/dl olan hastaların toplam sağkalım sürelerinin ortalaması sırasıyla 41,8 ay ve 44,3 ay idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,969$).



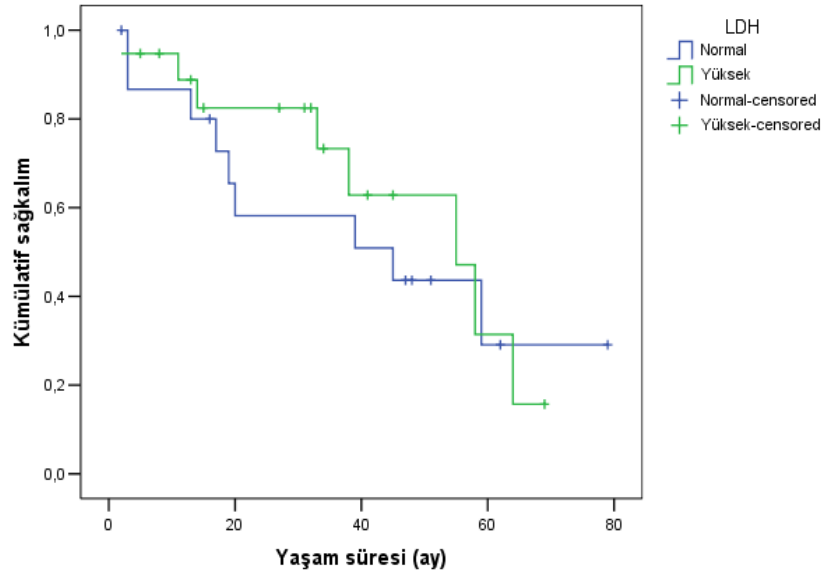
Grafik 15: Total protein düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi.

Toplam sağ kalım süresi üzerine serum kalsiyum (düzeltilmiş) düzeyinin etkisinin olup olmadığı açısından incelendi. Serum kalsiyum (düzeltilmiş) düzeyi $<11,5$ mg/dl ve $\geq 11,5$ mg/dl olan hastaların toplam sağkalım sürelerinin ortalama değeri sırasıyla 47,8 ay ve 18,6 ay idi. Serum kalsiyum (düzeltilmiş) yüksek olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı dercede toplam sağkalım sürelerinin kısa olduğu görüldü ($p= 0,029$).



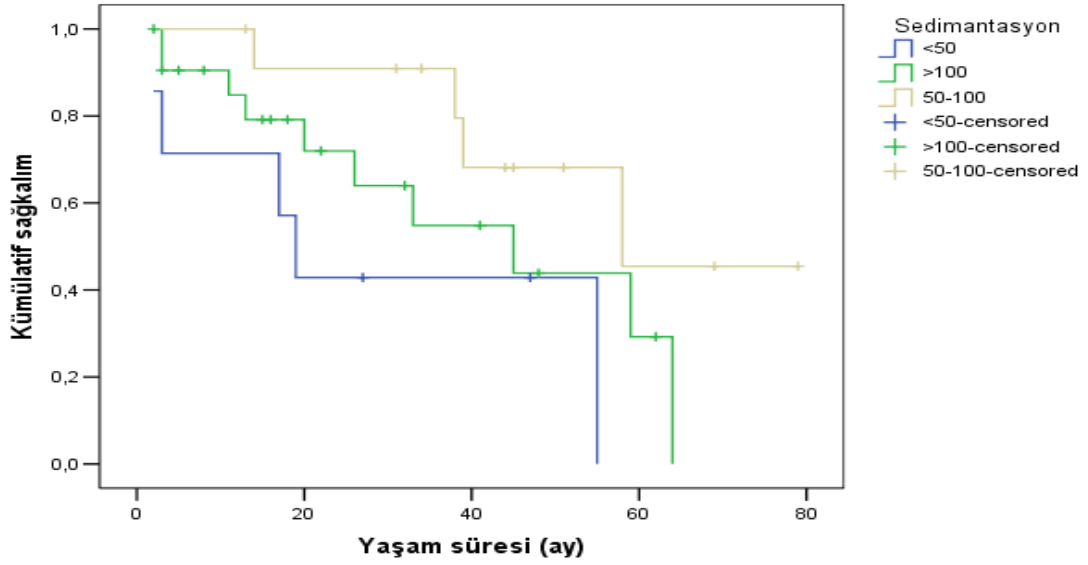
Grafik 16: Serum Kalsiyum (düzeltilmiş) düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağkalım süresi üzerine laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyinin etkisi olup olmadığı incelendi, LDH düzeyi normal ve yüksek olan hastaların toplam sağ kalım sürelerinin ortalamaları sırasıyla 47,2 ay ve 43 ay idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,667$).



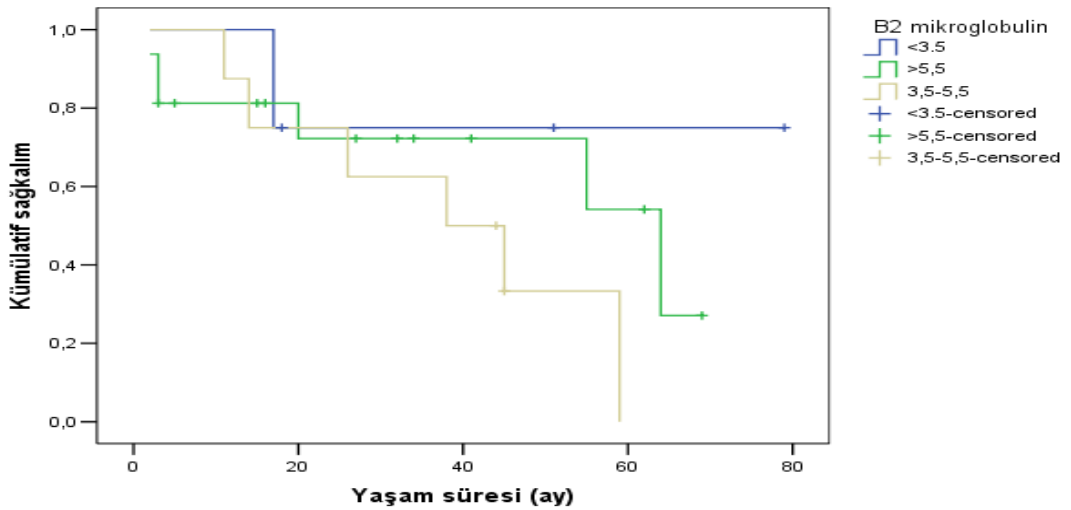
Grafik 17: LDH düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağ kalım süresi üzerine eritrosit sedimentasyon hızının etkisi olup olmadığı incelendi, eritrosit sedimentasyon hızı <50 mm/sa, 50-100 mm/sa ve 100 mm/sa olanların toplam sağ kalım sürelerinin ortalamaları sırasıyla 29,4 ay, 59,1 ay, 40,4 ay idi ve istatistiksel olarak eritrosit sedimentasyon hızının toplam sağkalım üzerine etkisi bulunmadı ($p=0,077$).



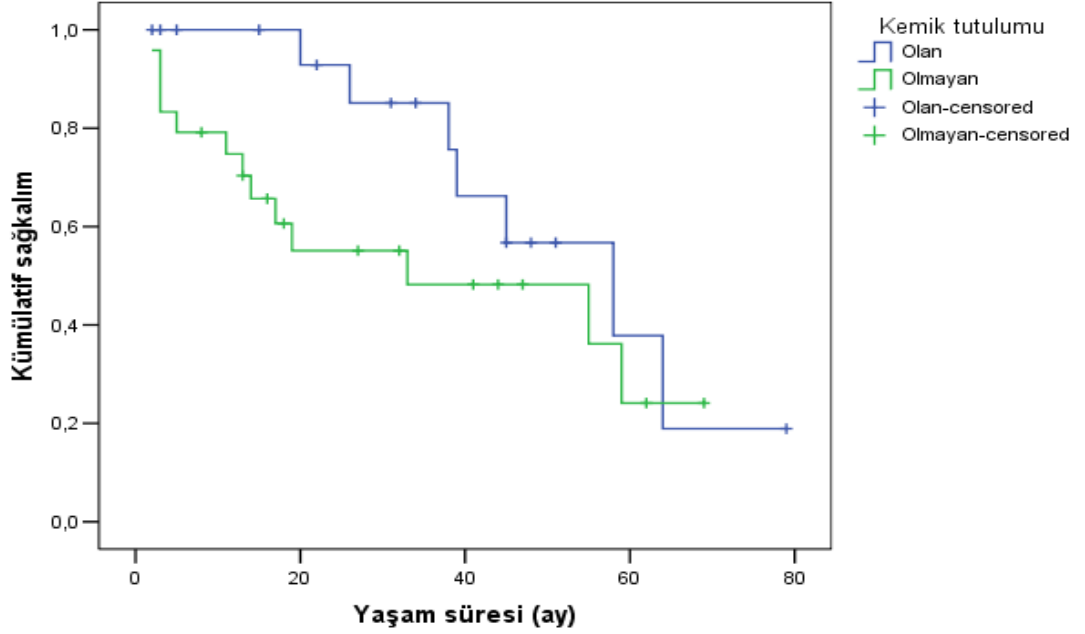
Grafik 18: Eritrosit sedimentasyon hızlarına göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağkalım süresi üzerine $\beta 2$ mikroglobulin seviyesinin etkisi olup olmadığını araştırmak için, $\beta 2$ mikroglobulin $<3,5$ mg/dl, $3,5-5,5$ mg/dl ve $>5,5$ mg/dl olmak üzere üç gruba ayrıldı. Sırasıyla toplam sağkalım ortalamaları 63,5 ay, 38,2 ay ve 48,2 ay idi, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. ($p= 0,292$) (hastaların %33,3 ünde başlangıçta bakılmış $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri yoktu.)



Grafik 19: $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerine göre genel sağkalım eğrisi

Toplam sağkalım süresi üzerine kemik tutulumunun etkisi olup olmadığını araştırmak için, kemik tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı, sırasıyla toplam sağkalım sürelerinin ortalamaları 52,9 ay ve 36,9 ay idi, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı yoktu (p= 0,172).



Grafik 20: Kemik tutulumuna göre genel sağkalım eğrisi

Çok değişkenli analiz yaş, DSS evre, trombosit sayısı, albumin ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri arasında yapıldı. Trombosit sayısı bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Trombosit sayısı düşük (<140 000 μ L) olanların 140000 μ L ve üzerinde olanlara göre 6 kat fazla risk taşıdığı gösterildi. (p=0,002)

Faktör x^2 p HR %95CI

Trombosit 9,2 0,002 6,56 1,94-22,1

Şekil 11: Çoklu analiz sonucu

5. TARTIŞMA

İki bin dokuz yılında ABD de, yaklaşık olarak 20580 yeni tanı MM hastası saptanmıştır, bunların 8900`ü kadın, 11680`i erkektir, erkeklerde neden daha fazla görüldüğü bilinmemektedir.(29,104) Çalışmamızda hastaların 23`ü erkek 19`u kadın olarak saptandı Cinsiyetler arasında toplam sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(E:45 ay ,K:41,2)(p= 0,768). Çin`de 206 MM hastası ile prognostik faktörlerinde belirlenmesi için yapılan bir araştırmada cinsiyetin sağkalıma etkisi görülmemiştir (92)

MM`da tanı anında ortalama yaş 65`tir, hastaların % 35`i 65 yaşın altında, % 28`i 65-74 yaş arasında, % 37`si 75 yaşın üzerindedir. (34)

Bir çalışmada 2001-2007 yılları arasında tanı konulan 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü hastaların sırasıyla 5 yıllık sağ kalımları %53, %30 olarak bulunmuş (35). Birçok çalışmada prognostik faktörler arasında yer alan ileri yaşın çalışmamızda sağ kalıma etkisi incelendi (92,97,12). Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 65 di, hastaların %47,6 sı 65 yaş altı , % 52,4 ü 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş altındaki hastalar ile 65 yaş ve üzerindeki hastaların, toplam sağ kalım sürelerinin ortalaması sırasıyla 47,3 ay ve 39,8ay idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p= 0,540) .

Mayo`nun 1027 hastasının immünglobulin tiplerine göre dağılımı ; IgG % 52 ile en sık görülen tipi, IgA %20 , hafif zincir hastalığı %16 , IgD %2 ve IgM ise %1, oranlarında görülmüştür (34) Başka bir çalışmada IgG % 51 , IgA % 21 , hafif zincir hastalığı %16, IgD %2 , IgM %0,5, %2 biklonal, %7 nonsekretuar olarak saptanmıştır. (121) TAO Zhong-fei ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların paraprotein tiplerinin yüzdesi ve ortalama sağkalım süreleri ise şu şekildedir: IgG % 45 ve 33 ay, IgA % 18,9 ve 31 ay, IgD %8,7 ve 61 ay, kappa hafif zincir hastalığı %10,2 ve 79 ay, lambda hafif zincir hastalığı %12,1 ve 30 ay , non sekreuar %4,4 ve 27ay , IgM %0,5 (1hasta) (92). Bizim kliniğimizde ise paraprotein tipleri ve ortalama toplam sağ kalım süreleri IgG subtipinde %61,9 ve 45,4 ay, IgA subtipinde %26,2 ve 50 ay, hafif zincir hastalığında % 11,9 ve 19 ay idi ancak paraprotein tiplerinin arasında toplam sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p = 0,125).

1162 yeni tanı almış MM hastasının incelendiği bir çalışmada 70 yaş üzerinde olmak, IgG dışındaki ağırzincir tipi, trombosit sayısının 100000 altında olması, yüksek LDH düzeyi, kreatinin>2mg/dl, serum kalsiyum >11mg/dl , kemik iliğinde plazma hücre fazlalığı ve ISS evresinin ileri olması kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuş. (42)

Yine aynı çalışmada genç ve yaşlı hastalar ISS evrelerine göre sağ kalım süreleri açısından değerlendirilmiş. sırasıyla genç ve yaşlı hastaların evrelere göre sağkalım süreleri: Evre I (71 ay; 54 ay p=0,007),Evre II (38 ay;26 ay p=0,0008),Evre III (21 ay ;20 ay p=0,283) şeklinde bulunmuş.

Başka bir çalışmada ISS evre ve yaşam süreleri sırasıyla evre I hasta %27,1 yaşam süresi 60 ay, evre II hasta %43,2 yaşam süresi 30 ay evre III hasta %29,6 yaşam süresi 22 ay olarak; DSS evre ve yaşam süreleri ise sırasıyla: evre I hasta %4,4 62 ay, evre II hasta %20,4 48 ay, evre III hasta %75,2 29 ay olarak verilmiş.(92) Bizim çalışmamızda 14(%33) hastaya ISS evreleme sistemi uygulanamadı (β 2 mikroglobulin düzeyleri olmadığı için), geriye kalan 28 hastada evre ve ortalama toplam sağ kalım süreleri: evre 1 :63,5 ay; evre 2: 38,2 ay; evre 3:48,2 ay idi, evreler arasında toplam sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,292).

Dure Salman evreleme sistemine göre evreleri ile toplam sağ kalım süreleri açısından hastalar incelendiğinde 3(7,2) hasta evre 1 de idi çalışma sonlandırıldığında hastalar yaşıyordu. Evre 2 (%35,7) ve 3 (%57,2) hastalarda toplam sağ kalım süreleri ortalamaları sırasıyla 39,8 ve 43,2 aydı, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p= 0,857).

Albumin düzeyi ve trombosit sayısının düşük, kalsiyum düzeyinin yüksek olmasının kötü prognostik özellik olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (97,99,105,106,122).

Bizim çalışmamız da: Trombosit sayısı 140 000 ve üzeri olanların, trombosit sayısı 140 000 altında olanlara göre daha uzun süre yaşadığı (49,4 ay;13,6 ay) (p=<0,001); Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 11,5mg/dl`nin altında olanların 11,5mg/dl ve üzerinde olanlara göre daha uzun süre yaşadığı (47,8 ay ; 18,6 ay) (p= 0,029) ; serum albumin düzeyi 3gr/dl ve üzerinde olanların 3gr/dl nin altında olanlara göre daha uzun yaşadığı görülmüştür.(52,7ay; 31,5ay)(p=<0,011).

Serum albumin düzeyi için 3,5 gr/dl değeri baz alındığında ise 3,5 gr/dl ve üzerinde olanların yaşam süreleri 3,5gr/dl` nin altında olanlara göre daha uzun olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı değildi. (54,5 ay; 36,8ay) (p= 0,064)

Çalışmamızda $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri ve toplam sağ kalım süreleri sırasıyla : <3,5 olanlarda 63,5 ay, 3,5-5,5 olanlara 38,2 ay ve >5,5 olanlarda 48,2 aydı , istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmadı . (p= 0,292) (hastaların %33,3 ünde $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri yoktu.)

Bir çalışmada c-reaktif protein, beta2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği, albümin düzeyi düşüklüğü ve yaşlılık(≥ 60 yaş) kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. (112)

Çalışmamızda Tanı anındaki hasta yaşının istatikselsel olarak anlamlı bulunmadığı, albümin düzeyinin 3 ün altında olmasının anlamlı bulunduğu belirtilmişti. C reaktif protein düzeyi yeterli sayıda hastada bakılmamış olduğu için bizim çalışmamızda istatikselsel analize alınamadı.

Böbrek yetmezliği bir çok çalışmada en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiş (113,114,115,116). Multiple myelomlu hastalarda böbrek yetmezliği bulunması hastaların yaşam süresini 12 ay altına indirmektedir. Geri dönüşlü böbrek yetmezliği olanların yaşam süreleri böbrek fonksiyonları normal olanlarla benzer bulunmuştur. 423 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 94 (% 22.2) ünde gözlenen böbrek yetmezliği (serum kreatinin ≥ 2 mg/dl), ileri evre hastalık ve düşük kemoterapi yanıtı ile ilişki gösterilmiştir.

Serum kreatinin 4mg/dl ve üzerinde olan hastaların %8 inde ,serum kreatinin düzeyi 4mg/dl`nin altında olanların %48 inde hiperkalsemi tespit edilmiş. Tüm hastaların %26 sında geri dönüşlü böbrek yetmezliği gelişmiş ve bu da Serum kreatinin düzeyi (< 354 mmol / L [< 4 mg / dL]) , serum kalsiyum düzeyi (≥ 2.88 mmol / L [≥ 11.5 mg / dL]) ve proteinüri miktarı (<1 g/24 saat) ilişkili bulunmuş (114).

Bizim çalışmamızda serum kreatinin düzeyi 2mg/dl`nin altında olanlar ile 2mg/dl ve üzerinde olanlar arasında (49,6 ay; 33,5 ay)ve de kan üre düzeyleri normal ve yüksek olanlar arasında (39 ay; 43,1 ay) sağkalım süresi bakımından istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı. kreatinin için (p= 0,098), üre için (p= 0,570).

Serum LDH düzeyi MM`da önemli prognostik faktörlerdendir (12). Bir çalışmada Serum LDH düzeyi MM` da yüksek tümör kitlesi ile ilişkili olduğu ve

LDH seviyesi yüksek olan tedavi yanıtlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada yüksek LDH seviyesi kısa ortalama yaşam süresi (9 ay) ile ilişkili ve en yüksek rölatif risk ($p=0,001$) olarak bulunmuştur (117). Bart Barlogie ve ark.ların prognostik faktörlere yönelik bir çalışmasında LDH düzeyinin yüksekliğinin yaşam süresinde kısıalma, şiddetli hastalık ve komorbid durumlarla birlikteliğine değinilmiştir. (97) Bizim çalışmamızda LDH düzeyi normal ve yüksek olanlar arasında toplam sağkalım süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (47,2 ay; 43 ay) ($p=0,667$). (hastaların dosyalarında %7 sinde başlangıç LDH seviyeleri yoktu) .Çinde yapılan bir çalışmada da LDH in sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir (92).

Hemoglobin düzeyi düşüklüğü kötü prognostik göstergelerdendir. Hastalığın tanısında, evrelemesinde hb düzeyinden yararlanılır (12). Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyi 10gr/dl` nin altında ki ile 10gr/dl ve üzerindeki hastaların ortalama toplam sağ kalım süreleri sırasıyla 38,1 ve 58,7 ay idi.hb değeri 10 gr/dl ve üzerinde olanların ortalama yaşam süreleri daha uzun olmasına rağmen bu istatiksel olarak anlamlı değildi. ($p= 0,101$)

Kemik lezyonu olması MM`da tanı ve evrelemede kullanılmaktadır. Çoğu zaman h astalardaki komorbit durumlarla ilişkilidir (12). Bart Barlogie ve ark. larının çalışmasında 3`ün üzerinde litik lezyonun olmasının sağ kalıma istatiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır (97). Çalışmamızda 18 hastada (%42,9) başvuruda herhangi bir düzeyde kemik tutulumu vardı. Kemik tutulumu olanların ve olmayanların ortalama sağ kalım süreleri sırasıyla 52,9 ay ve 36,9 aydı, istatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,172$).

İncelenen diğer parametrelerden lökosit sayısı, total protein düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızının toplam sağkalım üzerine istatiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir (sırasıyla $p=0,176$, $p= 0,969$ $p=0,077$).

Çok değişkenli analiz yaş, DSS evre, trombosit sayısı, albumin ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri arasında yapıldı. Trombosit sayısı bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Trombosit sayısı düşük ($<140\ 000\mu\text{L}$) olanların $140000\mu\text{L}$ ve üzerinde olanlara göre 6 kat fazla risk taşıdığı gösterildi ($p=0,002$).

Çalışmamızın en belirgin sınırlayıcı özellikleri geriye dönük bir çalışma olması, küçük hasta grubu içermesi, dosya bilgilerine tam ulaşılamadığı için tedavi

yanıtlarının ve kemoterapi protokollerinin karşılaştırılmamış olması, OKHT planlanan hastaların genelde OKHT sonrası nakil yapılan merkezde takip olmaları olarak sıralanabilir. Yine de, çalışmamız hematolojik maligniteler arasında önemli bir yeri olan multiple myeloma hastalarında başvuru esnasında hastaya ve hastalığa ait özelliklerin toplam sağkalıma etkilerini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmamızda trombosit sayısının $<140\ 000\ \mu\text{L}$ olması en önemli prognostik faktör olarak bulundu ve bu hastaların 6 kat daha fazla rölatif riski olduğu($p=0,002$), yaşam sürelerinin belirgin olarak daha kısa olduğu görüldü. (13,6 ay) ($p<0,001$)

2-Serum kalsiyum (düzeltilmiş) düzeyinin $\geq 11,5\ \text{mg/dl}$ olanların yaşam süresi, normal olanlara göre daha kısadır ve kötü prognoz göstergesidir. ($p= 0,029$)

3-Serum albümin düzeyinin $<3\text{mg/dl}$ olanların yaşam süresi, normal olanlara göre daha kısadır ve kötü prognoz göstergesidir.($p<0,011$)

4-Geriye dönük yapılan bu çalışmada bazı sınırlayıcı özellikler mevcut ve daha çok sayıda hasta içeren ve benzer yöntemlere dayanan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Greipp PR, Fonseca R. Plasma cell Dyscrasias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2555-2564, 2004.
2. Kyle RA, Rajkumar SV, Lust JA. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.2565-2581, 2004..
3. Durie BGM: Staging and kinetics of multiple myeloma. Semin Oncol 1986 ; 13 : 300-309.
4. Kyle RA : Multiple myeloma : How did it begin?. Mayo Clin Proc 1994; 69 : 680-683
5. 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
6. http://www.multiplemyeloma.org/about_myeloma
7. Keskin, A., 2006, Myelom tanı ve takibinde immunoloji laboratuvar incelemeler, Türk Hematoloji Derneği Myelom Günleri 4, s: 18:22, İzmir
8. Özsan ,GH., 2008, Multiple myelom biyolojisi, Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics, 1, S:5-8
9. Keklikoğlu, M., Tuzcu, M., 1995, The merc manual, Nobel Kitap, 16. Baskı, İstanbul s:1253-1256
10. The ~~international Myeloma Working Group~~ international Myeloma Working Group. Clonal monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-757.

11. Mundy GR, Bertolini DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma..Semin Oncol; 13:291, 1986
12. S. Vincent Rajkumar and Angela Dispenzieri, Multiple Myeloma and Related Disorders, chapter 104:1991-2017e7
13. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 23: 3-9, 2009.
14. Robert S. Hillman, Kenneth A. Ault, Michael Leporrier, Henry M. Rinder. Hematology in clinical practise 2012
15. S. Vincent Rajkumar; Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and Management 2013 Wiley Periodicals, Inc.
16. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to radiation dose absorbed br marrow. J Natl Cancer Inst 1982; 69:323.
17. Atamer T., 2004, Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi, Vol:2, No:1, P:60-69
18. Tombulođlu M., 2006, Myelomun tanı ve tedavisi: klasik yaklaşım, Türk Hematoloji Derneği Myelom Günleri, Ege Üniversitesi İzmir 4,s:9-13
19. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J,N Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2583- 2635, 2004.
20. De Roos AJ, Baris D, Weiss N, Herrinton LJ. Multiple Myeloma. Cancer Epidemiology and prevention, 3rd edition, Oxford University Press, Newyork, 919-945, 2006.
21. Riedel DA, Pottern LM, The Epidemiology of Multiple Myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6 :225-247
22. Kyle RA, Gertz, MA, Witzig, TE ve ark. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78 :21-29
23. Lichtenstein A, Tu Y, Fady C. Interleukin-6 inhibits apoptosis of malignant plasma cells. Cell Immunol 162:248-255, 1995.

24. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (MSMART) Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095-1110.
25. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas , leukemia and multiple myeloma in patient with rheumatoid arthritis. *J Chron Dis.* 1978;31:691-696
26. Greenlee RT, Hill-Harman MB, Murray T, et al. Cancer statistics,2001. *CA Cancer J Clin* 2001;15-36
27. French JD, Tsohumber RC, Jelinek DF. Dissection of the signaling requirements of interleukin 6 stimulated myeloma cell growth. *Aota Oncol* ;39:777-781
28. PR Greipp, JA Lust, WM O'Fallon ve ark. Plasma cell labeling index and beta2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and Creactive protein in multiple myeloma, *Blood* 81: 3382–3387, 1993.
29. This National Cancer Institute (NCI) NIH Publication No.08-1575 Revised August 2008
30. Marc S Raab, Klaus Podar, Iris Breitkreutz, Paul G Richardson, Kenneth C Anderson Multiple Myeloma *Lancet* 374: 324–39, 2009.
31. Özkalemtaş F. Multipl myelomda prognostik faktörler ve yeni uluslar arası evreleme sistemi: Türkiye Klinikleri *J Hem Onc-Special Topics* 1:14-19, 2008.
32. Moscinski LC, Ballester OF. Recent progress in multiple myeloma *Hematol. Oncol.* 1994;12 : 111-113
33. Königsberg R, Zoger N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 18:804-12, 2000.
34. Türk Hematoloji Derneği. Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2013
35. Stefania Ciolli multiple myeloma *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012 Sep-Dec; 9(3): 150?152.

36. Shaughnessy J., Tian E, Bell T., et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosome 13q14, site of a putative tumor suppressor gene in multiple myeloma. *Blood* 92 (suppl 1), 1998:259 a:2-23
37. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillemin G ve ark. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001;97 :1566-1571
38. Fonseca R, Blood E, Rue M ve ark Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569-4575
39. Portier M, Moles J-P, Mazars G-R, et al. P53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. *Oncogene* 1992;7:2539
40. Hallek M, Leif Bergsagel P. Anderson KC: Multiple Myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998;91:3
41. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia or amyloidosis. *Blood* 1985; 66(2): 380-381
42. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, Grigoraki V, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Maniatis A, Dimopoulos M-A. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005; 75: 370–375. Blackwell Munksgaard 2005.
43. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL et al High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.* 1991;115:931-935
44. Bakkus MHC, Van Reith I, De Greef C, et al: The clonogenic precursor cell in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 18:221, 1995
45. Bakkus MHC, Van Reith I, Vancamp B, et al. Evidence that the clonogenic cell in multiple myeloma originates from a pre-switched but somatically mutated B-cell. *Br J. Haematol.* 1994;87: 68-74

46. Weinstein PD, Cebra JJ. The preference for switching to IgA expression by Peyer's patch germinal center B cells is likely due to intrinsic influence of their microenvironment. *J Immunol* 147:4126, 1991
47. Epstein B. Et al. Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1990;332: 664.
48. Ralph QM, Brisco MJ, Joshua DE, Brown R, Gibson J, Morley AA. Advancement of multiple myeloma from diagnosis through plateau phase to progression does not involve a new B-cell clone: evidence from the Ig heavy chain gene. *Blood* 1993; 82:202-206
49. Bergsagel PL, Smith AM, Szczypek A et al. In multiple myeloma, clonotypic B lymphocytes are detectable among CD 19 (+) peripheral blood cells expressing CD 38, CD56 and monotypic Ig light chain. *Blood* 1995;85:436-447
50. Aydın Y, Başlar Z, Apak H. Hematolojik Maligniteler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, İstanbul: Cerrahpaşa Yayın Evi No:45:sayfa. 249-62.
51. Yasukawa K, Saito T, Fukunaga T, et al: Purification and characterization of soluble human IL-6 receptor expressed in CHO cells. *J Biochem* 108:719,1995
52. Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GJ. D. IL-6 stimulates osteoclast like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol.* 1990;144:4226-4230
53. Sihori B, Powles R. Multiple Myeloma. *Lancet* 363:875-887, 2004.
54. Çifçi S. Multiple Myelomalı Hastalarda XPD, XRCC1 ve XRCC4 Gen Polimorfizmlerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi ve Prognoz Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2009.
55. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2011, 10/15/10.
56. National Comprehensive Cancer Network, nc 2010.
57. Hoffbrand Victor A, ve ark: Postgraduate Haematology. 4. Bask, Butterworth/Heinemann, Oxford, 1999

58. Ö. G.Hayri, Multiple myelom Biyolojisi. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1:5-8, 2008
59. The international myeloma work classification criteria of the
monoklonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders :a report of The
international myeloma work 57g 2003p. Br.J Hematol 121:749:
60. Koç H., 1997, Plazma Hücre Hastalıkları, Klinik Hematoloji, Antip A.Ş, s:165-187
61. Kyle RA. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. Oncologist 1996;1:315-323
62. Durie BGM Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36:842-854
63. Baur A, Stabler A, Nagel D ve ark. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon?. Cancer 2002; 95:1334-1342
64. Garrett JR. et al. Production of lymphotoxin, a bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. N. Engl. J. Med. 317:526, 1987.
65. Hodler J. Über das Vorkommen osteoplastischer Knochenveränderungen bei der Kahlerschen Krankheit. Schweiz Med Wochenschr 88:1056, 1958.
66. Oyajobi BO, Mundy GR. Pathophysiology of myeloma bone disease. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DS. editor. Multiple Myeloma and Related Disorders. 2. London, UK: Arnold:74–88, 2004.
67. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc 50:29–40, 1975.
68. Osserman EF. Plasma cell myeloma. N. Engl. J. Med. 1959,261:952-1006
69. Şahin B., Multiple Myelomda Böbrek Hastalığı Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 1:65-68, 2008.
70. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA: Nephrotoxic potential of Bence Jones Proteins. N. Engl. J. Med. 1991;324:1845

71. Winearls, CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347-1359
72. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 23:9219–9226, 2005.
73. Ullrich S, Zolla-Pazner S. Immunoregulatory circuits in myeloma. *Clin. Haematol* 1982; 11:87
74. Kelleher P, Chapel H. Infections: principles of prevention and therapy. In: Metha J & Singhal S (Eds.). *Myeloma*, London: Martin Dunitz Ltd; 223-239, 2002.
75. Oken MM. Multiple myeloma. *Med Clin North Am* 68:763-764, 1984.
76. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennet JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med.* 1996;100:624-8
77. Perri RT, Oken MM, Kay NE. Enhanced T-cell suppression is directed toward sensitive circulatory B cells in multiple myeloma. *J Lab Clin Med* 99:512-519,1982.
78. Chandy KG, Stockley RG, Leanord RCF, et al. Relationships between serum viscosity and intravascular IgA polymer concentration in IgA myeloma. *Clin Exp Immunol* 1981;46:653
79. Hoffman R ve ark: *Haematology Basic Principle and Practice*. 3. Bask □, Churcill Livingstone, New York,2000
80. Kadıköylü Gürhan, Soysal Neslihan, Yavaşoğlu İrfan, Bolaman Zahit; nobel medicus online dergi. hematolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi.
81. Lee R G. Ve ark.: *Wintrobe`s Clinical Haematology*. 10.bask, Williams & Wilkins Mass Publ. ,Egypt, 1999
82. Pollard JD, Young GAR. Neurology and the bone marrow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 63:706-717, 1997.
83. Hind CRK, Baitz ML, Pepys MB. Amyloidosis in multiple myeloma and other paraproteinaemias, edited by W Delamore, Churchill Livinstone, Edinburg, 1986:234
84. Keskin A. Multiple Myelomda Nörolojik sorunlar ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 1:69-74, 2008.

85. Pasmantier MW Azar HA. Extraskkeletal spread in multiple plasma cell myeloma cancer 1969;23:167
86. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 29:467-471, 2003.
87. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 79(8):1987-94, 1992.
88. Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher.* 3:8-19, 1999.
89. Alexanian R, Frascini G, Smith L. Amyloidosis in multiple myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med* 144:2158-60, 1984.
90. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 99(4):1305-13, 2002.
91. Bartl R, Frisch B, Fates-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma: A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:342-55
92. TAO Zhong-fei, FU Wei-jun, YUAN Zhen-gang, WANG Dong-xing, CHEN Yu-bao and HOU Jian. Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma: a single centre study in China. *Chinese Medical Journal* 2007; 120(19):1655-1658
93. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995;86:4250-4255
94. Joshua DE, Brown RD, Gibson J. Prognostic Factors in Myeloma what they tell us about the pathophysiology of the disease. *Leuk. Lymph.* 1994;15:375-381
95. Bataille R, Garnier J. Serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma. A Critical review. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1829

96. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000; 95:1925-1934
97. Barlogie B, Vanessa Bolejack, Michael Schell, John Crowley et al.; Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. *Ann Hematol* . 2011 April ;. 90(4): 423–428. doi:10.1007/s00277-010-1130-y.
98. Barlogie B, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med*. 1989;110:521
99. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005
100. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004;103:20-28
101. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875- 1883.
102. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; *Intergroupe Français*
A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335 (2):91-97.
103. Blad, J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often *Blood*. 2003;102(10):3469-347
104. Antonio Palumbo, Michel Attal and Murielle Roussel; with Multiple Myeloma: Maintenance Therapy and Overall Survival. Shifts in the Therapeutic Paradigm for Patients Newly Diagnosed. 2011;17:1253-1263. Published online March 15, 2011. *Clin Cancer Res*.
105. Kyle RA, Rajkumar SV: Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma* 9:278-288, 2009

106. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, et al.: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356:2582-2590, 2007
107. Ludwig H, Beksac M, Blad, J et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010;15(1):6-25.
108. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. vELCADE/Dexamethasone (vel/D) versus vAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial [abstract 450]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110(11):450
109. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (Velcade (R) -thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract 73]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:30a
110. Gore M.E., Selby P.J., Viner C., Clark P.I., Meldrum M., Millar B et al. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989;2:879-882.
111. Alexanian R, Barlogie B & Tucker S VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 1990;33:86-89
112. Tao ZF, Fu WJ, Chen YB, Yuan ZG, Wang DX, Hou J Prognostic analysis and assessment on the clinical staging systems of multiple myeloma--a report of 206 cases. *Ai Zheng*. 2006 Apr;25(4):461-4.
113. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693–1695.
114. Blade J, Fernandez-Llana 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.

115. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymph* 2007; 48: 337–341.
116. Blade L, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1231–1246.
117. Meletios A, Dimopoulos, Md; Bart Barlogie, Md; Terry L. Smith, Ms; AND Raymond Alexanian, Md High Serum Lactate Dehydrogenase Level AS A Marker FOR Drug Resistance AND Short Survival ~N Multiple Myeloma . *Ann Intern Med.* 1991;115(12):931-935.
118. Rajkumar Sv, Jacobus S, Callander NS Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):29-37
119. San Miguel J, Schlag R, Khuageva N et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906 - 917.61
120. P. Moreau¹, J. San Miguel², H. Ludwig³, H. Schouten⁴, M. Mohty^{5,6,7}, M. Dimopoulos⁸ & M. Dreyling , on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up?. *Annals of Oncology* 2013 00:1-5
121. Brenner H, Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20 th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360:1131
122. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, et al.: International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 23:1545-1556, 2009

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/01/2013
TOPLANTI NO : 2013/02

KARARLAR :

- 6- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayla GÖKMEN'in sorumluluğunda yapılacak olan 2013-03-08/01 Protokol no'lu "Multiple Myelom Hastalarında Prognostik Faktörlerin ve Tedaviye Yanıtın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YÖNETİM KURULU KARARLARI



TOPLANTI TARİHİ : 15/03/2013
TOPLANTI NO : 2013/11

KARARLAR :

- 11-** Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 05.03.2013 tarih ve 17267245-564 sayılı yazısı ve ekleri okundu.

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayla GÖKMEN'in görevinden ayrılması nedeniyle, Arş. Gör. Dr. Ayten USLUCUK'un tez danışmanının Doç. Dr. Şehmus ERTOP olarak değiştirilmesine ve ilgiliye tebliğine,

Oybirliği ile karar verildi.

