

T.C.
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ YANITLARININ VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİN EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM VARLIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SARE NUR ORHAN ÖZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T.C.
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ YANITLARININ VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİN EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM VARLIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SARE NUR ORHAN ÖZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:
PROF. DR. ÖZCAN ÇENELİ

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan değerli tez hocam Prof. Dr. Özcan ÇENELİ'ye,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetiőmemde emekleri olan Meram Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık döneminde beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum, pek çok őey paylaőtığım sevgili hekim, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetiőmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük fedakarlıklar gösteren, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen babam Yavuz ORHAN, annem Hülya ORHAN ve abim Ali ORHAN'a,

Ailemizin neőe kaynağı canım kızım Elif Bade ÖZ'e,

Yüreęinin güzelliği ile ailemizi kucaklayan; sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan sevgili eőim Uzm. Dr. Ali ÖZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sare Nur ORHAN ÖZ

Ocak 2024

ÖZET

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ YANITLARININ VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİN EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM VARLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SARE NUR ORHAN ÖZ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

Multipl myelom (MM), immunoglobülin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ve bu hücrelerin monoklonal immunoglobülin üretimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir. MM tüm kanserlerin yaklaşık %1-2 'sini oluşturur. Hematolojik maligniteler arasında lenfomalardan sonra ikinci sırada yer alır ve hematolojik malignitelerin ortalama %10'unu oluşturur.

Kemik iliği dışında klonal plazma hücrelerinin varlığı ekstramedüller myelom (EMM) olarak tanımlanır. EMM; kemik ilişkili plazmositom (paraskletal tutulum) ve ekstramedüller hastalık olarak 2 ana alt grupta sınıflandırılmaktadır. Kemik ilişkili plazmositolar, kortikal kemiğin hasarı sonrası aksiyel kemikte (kosta, vertebra, kafatası, sternum ve pelvis) ortaya çıkan tümöral kitlelerdir. Ekstramedüller hastalık hematojen yayılıma sekonder gelişen, kemik iliğinden uzak bir anatomik alanda (çoğunlukla karaciğer, deri, santral sinir sistemi, plevra, böbrekler, lenf nodları ve pankreas) görülen plazma hücre infiltrasyonu veya yumuşak doku tümörleri olarak tanımlanır. PET/BT, MR gibi sensitif görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla daha yüksek oranlarda EMM saptanmaya başlanmıştır. MM hastalarında tanı anında EMM %6-8 iken, hastalık seyrinde bu oranın %10-30'a ulaştığı gösterilmiştir. Literatür taramalarında EMM'nin diğer risk ve prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtildiği için EMM varlığı ortaya konması gereken bir konu haline gelmiştir.

Ülkemizde EMM üzerine yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup, yaptığımız bu çalışma ile MM tanılı hastalarda EMM'li hastaların demografik, laboratuvar, klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve EMM varlığının prognoz üzerindeki etkilerini değerlendirerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde 2015- 2023 yılları arasında MM tanısı konulan 111 hasta dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif yapılmış olup yaşı 18 üstünde olan hastalar, tanı anında PET/BT görüntülemesi olan hastalar ve tanı anında laboratuvar değerlerine ulaşılabilen MM tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların, hastane otomasyon sistemindeki ve klinik izlem dosyalarındaki tüm verileri geriye dönük incelenmiştir. Hastalara ait kaynaklardan tanı konulma anındaki yaş (yıl), cinsiyet, MM tipi, ekstramedüller myelom varlığı (paraskletal tutulum yeri, ekstramedüller hastalık), genetik veriler, kemik iliği ve PET/BT bulguları, ilk sıra tedavi ve tedavi yanıtı, otolog kemik iliği transplantasyonu, evreleme ve prognoz (nüks, sağkalım, son durum) kaydedilmiştir. Toplanan veriler doğrultusunda EMM varlığının hastalık üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, sedimentasyon, kreatinin, kalsiyum, serum LDH düzeyi, total protein, serum albümin düzeyi, CRP, serum Ig G-A-M düzeyi, serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı, beta-2 mikroglobülin sonuçları kayıt altına alınmıştır.

Çalışmamızda literatüre benzer olarak EMM'ye sahip hastalarda erkek cinsiyetin üstünlüğü ve yaş ortalamasının $61,76 \pm 11,98$ ile literatüre benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. Literatürdeki birçok yayına kıyasla çalışmamızda EMM sıklığı daha yüksek saptanmıştır. EMM insidansının yüksek olmasını ön planda merkezimizdeki PET/BT yönteminin yaygın olarak kullanılmasına ve çalışmamıza tanı anında PET/BT'si olan hastaların dahil edilmesinden dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda ve literatürde benzer olarak tanı anında EMM tutulumu olarak sıklıkla paraskletal tutulum gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Genel olarak laboratuvar parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılıklar görülmesine de literatüre benzer olarak EMM olan grupta daha yüksek LDH seviyesi, beta-2 mikroglobülin düzeyi ile daha düşük anemi, platelet ve serum albümin seviyeleri gözlemlenmiştir. Literatüre benzer olarak EMM olan hastalarda IgG alt tipi gözlenmiş olup literatürden farklı olarak lambda hafif zincir sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. EMM olan hastalarda literatüre benzer olarak PET/BT incelemede daha fazla litik lezyon ve metabolik aktivasyon gözlemlenmiştir. Son olarak EMM'ye sahip hastalarda EMM olmayan hastalara göre daha yüksek evreye sahip olma, daha fazla ve daha hızlı nüks gelişme, ortalama ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı azalma gibi prognostik özelliklerin ön planda olduğu; tanı anındaki ekstramedüller hastalık grubunda da progresyonsuz ve ortalama sağkalımda anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, Ekstramedüller Myelom, Paraskletal Tutulum, Ekstramedüller Hastalık

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF TREATMENT RESPONSES AND PROGNOSTIC FEATURES WITH THE PRESENCE OF EXTRAMEDULLAR INVOLVEMENT IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTIPLE MYELOMA

DR. SARE NUR ORHAN OZ

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2024

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by neoplastic proliferation of immunoglobulin-producing plasma cells and the production of monoclonal immunoglobulin by these cells. MM accounts for approximately 1-2% of all cancers. It ranks second among hematological malignancies after lymphomas and accounts for an average of 10% of hematological malignancies.

The presence of clonal plasma cells outside the bone marrow is defined as extramedullary myeloma (EMM). EMM; It is classified into 2 main subgroups: bone-related plasmacytoma (parascleral involvement) and extramedullary disease. Bone-related plasmacytomas are tumoral masses that occur in the axial bone (costa, vertebra, skull, sternum and pelvis) after damage to the cortical bone. Extramedullary disease is defined as plasma cell infiltration or soft tissue tumors that develop secondary to hematogenous spread and occur in an anatomical area distant from the bone marrow (mostly liver, skin, central nervous system, pleura, kidneys, lymph nodes and pancreas). With the increasing use of sensitive imaging methods such as PET/CT and MRI, higher rates of EMM have begun to be detected. While EMM is 6-8% at the time of diagnosis in MM patients, it has been shown that this rate reaches 10-30% during the course of the disease. Since literature reviews indicate that EMM is associated with poor prognosis, independent of other risk and prognostic factors, the presence of EMM has become an issue that needs to be revealed.

The number of studies on EMM in our country is limited. With this study, we aimed to contribute to the literature by evaluating the demographic, laboratory and clinical characteristics of patients with EMM and the effects of the presence of EMM on prognosis in patients diagnosed with MM.

111 patients diagnosed with MM between 2015 and 2023 in the Hematology Clinic of the Internal Medicine Department of Meram Medical Faculty Hospital were included in the

study. The study was conducted retrospectively. Patients over 18 years of age, patients who had PET/CT imaging at the time of diagnosis, and patients diagnosed with MM whose laboratory values were available at the time of diagnosis were included in the study.

All data of the patients in the hospital automation system and clinical follow-up files were examined retrospectively. From patient sources, age (years) at diagnosis, gender, MM type, presence of extramedullary myeloma (parascletal involvement, extramedullary disease), protein electrophoresis and genetic data, bone marrow and PET/CT findings, first-line treatment and treatment response, autologous bone marrow transplantation, staging and prognosis (recurrence, survival, outcome) were recorded. In line with the collected data, the effects of the presence of EMM on the disease were evaluated.

Laboratory examinations of the patients participating in the study included complete blood count, sedimentation, creatinine, calcium, serum LDH level, total protein, serum albumin level, CRP, serum Ig G-A-M level, free kappa and lambda light chain levels and ratio, beta-2 microglobulin results were recorded.

In our study, similar to the literature, it was observed that the male gender was predominant in patients with EMM and the average age was similar to the literature with 61.76 ± 11.98 years. Compared to many publications in the literature, the frequency of EMM was found to be higher in our study. We think that the high incidence of EMM is primarily due to the widespread use of the PET/CT method in our center and the inclusion of patients with PET/CT at the time of diagnosis in our study. Similarly, in our study and in the literature, it was observed that parascletal involvement frequently occurs as EMM involvement at the time of diagnosis. Although there were no statistically significant differences in laboratory parameters in general, similar to the literature, higher LDH levels, beta-2 microglobulin levels and lower anemia, platelet and serum albumin levels were observed in the EMM group. Similar to the literature, IgG subtype was observed in patients with EMM, and unlike the literature, the frequency of lambda light chain was found to be significantly higher. Similar to the literature, more lytic lesions and metabolic activation were observed in PET/CT examination in patients with EMM. Finally, prognostic features such as having a higher stage, developing more and faster recurrences, and a significant decrease in mean and progression-free survival are at the forefront in patients with EMM compared to patients with normal MM diagnosis; A significant decrease in progression-free and median survival was also observed in the extramedullary disease group at diagnosis.

Keywords: Multiple Myeloma, Extramedullary Myeloma, Parascletal Involvement, Extramedullary Disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etiyoloji	3
2.4. Patogenez.....	4
2.5. Klinik Bulgular	5
2.5.1. Anemi.....	5
2.5.2. Böbrek Hastalığı.....	6
2.5.3. Kemik Tutulumu.....	6
2.5.4. Hiperkalsemi	7
2.5.5. Nörolojik Bulgular.....	7
2.5.6. Enfeksiyon.....	8
2.5.7. Venöz Tromboemboli	8
2.6. Laboratuvar Bulguları	9
2.7. Görüntüleme	10
2.8. Tanı Kriterleri	11
2.9. Ekstramedüller Myelom	13

2.10. Evreleme	14
2.11. Risk Sınıflaması ve Prognoz.....	16
2.12. Tedavi.....	18
2.12.1. İndüksiyon Tedavisi.....	18
2.12.2. OKHN Uygun Hastalarda Tedavi Yaklaşımı.....	19
2.12.3. OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı.....	20
2.12.4. Relaps ve Refrakter Myelom Tedavisi	21
2.13. Yanıt Değerlendirme	22
3. MATERYAL ve METOT.....	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKÇA	49

TABLÖLAR

Tablo 1. Myelom ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Ölçütleri	12
Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)	13
Tablo 3. Durie-Salmon Evreleme Sistemi (DSS)	15
Tablo 4. Uluslararası Evreleme Sistemi ve Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi	15
Tablo 5. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler	16
Tablo 6. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler	17
Tablo 7. Standart IMWG Yanıt Kriterleri.....	22
Tablo 8. Hastaların Demografik, Multipl Myelom ve Ekstramedüller Myelom Özellikleri ...	27
Tablo 9. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı ..	28
Tablo 10. Hastalarda Genetik Verilerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	29
Tablo 11. Kemik İliğı ve PET/CT Bulgularının Dağılımı	29
Tablo 12. Tedavi ve Tedavi Yanıtına Ait Verilerinin Dağılımı	30
Tablo 13. Evreleme ve Prognoz Verilerinin Dağılımı	31
Tablo 14. Hastaların Demografik, MM Tipi, Genetik Tanı Varlığının Ekstramedüller Myeloma Göre Dağılımı.....	32
Tablo 15. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre PET/CT Bulgularının Dağılımı	33
Tablo 16. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı ..	33
Tablo 17. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Tedavi ve Prognoz İlişkili Verilerin Dağılımı	34
Tablo 18. Ekstramedüller Myelom Varlığına Etki Eden Faktörler	35
Tablo 19. Hastaların Demografik, Multiple Myelom Tipi, Genetik Test Sonucunun Nüks Varlığına Göre Dağılımı	36
Tablo 20. Nüks Varlığına Göre PET/CT Bulgularının Dağılımı	36
Tablo 21. Nüks Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	37
Tablo 22. Nüks Varlığına Göre Prognoz İlişkili Verilerin Dağılımı	38

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yeni tanı MM hastalarında uluslararası merkezlerde uygulanan tedavi seçenekleri	.21
Şekil 2. Hastalarda Ortalama Sağkalım Süresi38
Şekil 3. Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Süresi39
Şekil 4. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Ortalama Sağkalım Süresi40
Şekil 5. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Süresi41
Şekil 6. Ekstramedüller Hastalık Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Süresi42
Şekil 7. Nüks Gelişen Hastalarda EMM Varlığına Göre Ortalama Sağkalım Süresi43

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Virüsü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRAB	Hiperkalsemi, Böbrek Hastalığı, Anemi, Kemik Lezyonu
CRP	C- Reaktif Protein
DaraVRD	Daratumumab + Lenalidomid + Bortezomib + Deksametazon
DEL	Delesyon
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSS	Durie Salmon Evreleme Sistemi
EMM	Ekstramedüller Myelom
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FLC	Serbest Hafif Zincir Oranı
HHV-8	Human Herpes Virüs
IG	İmmünoglobülin
IL	İnterlökin
IMiDs	İmmunmodulator İlaçlar
IMWG	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
IRD	İksazomib + Lenalidomid + Deksametazon
ISS	Uluslararası Evreleme Sistemi
KRD	Karfilzomib + Lenalidomid + Deksametazon
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDE	Myelom Tanımlayıcı Olaylar
MGUS	Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
MM	Multipl Myelom
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NF- κB	Nükleus Faktör Kappa B
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli

PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
R-MCI	Revize Edilmiş Myelom Komorbidite Ölçeği
R-ISS	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
SLİM	Kemik İliği Plazma Hücre Oranı
SMM	Smoldering Multipl Myelom
TGF- B	Transforming Growth Faktör- Beta
THD	Türk Hematoloji Derneği
THD MM BAK	Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi
VCD	Bortezomib + Siklofosfomid + Deksametazon
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VRD	Bortezomib + Lenalidomid + Deksametazon
VTD	Bortezomib + Talidomid + Deksametazon
VTE	Venöz Tromboembolizm
WBC	Lökosit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom (MM), immunoglobülin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ve bu hücrelerin monoklonal immunoglobülin üretimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir. MM tüm kanserlerin yaklaşık %1-2 'sini oluşturur. Hematolojik maligniteler arasında lenfomalardan sonra ikinci sırada yer alır ve hematolojik malignitelerin ortalama %10'unu oluşturur (1).

Kemik iliği dışında klonal plazma hücrelerinin varlığı ekstramedüller myelom (EMM) olarak tanımlanır. EMM; kemik ilişkili plazmositom (paraskletal tutulum) ve ekstramedüller hastalık olarak 2 ana alt grupta sınıflandırılmaktadır. Kemik ilişkili plazmositolar, kortikal kemiğin hasarı sonrası aksiyel kemikte (kosta, vertebra, kafatası, sternum ve pelvis) ortaya çıkan tümöral kitlelerdir. Ekstramedüller hastalık hematojen yayılıma sekonder gelişen, kemik iliğinden uzak bir anatomik alanda (çoğunlukla karaciğer, deri, santral sinir sistemi, plevra, böbrekler, lenf nodları ve pankreas) görülen plazma hücre infiltrasyonu veya yumuşak doku tümörleri olarak tanımlanır. PET/BT, MR gibi sensitif görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla daha yüksek oranlarda EMM saptanmaya başlanmıştır. MM hastalarında tanı anında EMM %6-8 iken, hastalık seyrinde bu oranın %10-30'a ulaştığı gösterilmiştir (2,3). Literatür taramalarında EMM'nin diğer risk ve prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtildiği için EMM varlığı ortaya konması gereken bir konu haline gelmiştir.

Ülkemizde EMM üzerine yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup, yaptığımız bu çalışma ile MM tanılı hastalarda EMM'li hastaların demografik, laboratuvar, klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve EMM varlığının prognoz üzerindeki etkilerini değerlendirerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multipl myelom (MM), immunoglobülin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ve bu hücrelerin monoklonal immunoglobülin üretimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Plazma hücrelerindeki kontrolsüz çoğalma sonrası serum ve idrarda monoklonal immunoglobülinler görülür (1).

Artmış klonal plazma hücresi ve plazma hücresi kaynaklı immunoglobülinler pek çok organda disfonksiyona ve semptomlara sebep olur. Kemik ağrısı ve kırık, osteopeni, enfeksiyona yatkınlık, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemi, amiloidoz ve böbrek yetmezliği, hiperkalsemi major bulgulardır (4).

2.2. Epidemiyoloji

Multipl myelom tüm kanserlerin yaklaşık %1-2 'sini oluşturur. Hematolojik maligniteler arasında ise lenfomalardan sonra ikinci sırada yer alır ve hematolojik malignitelerin ortalama %10-18' ini oluşturur (5). Hastalık insidansı yıllık yaklaşık 100.000'de 5-7'dir (6). Multiple Myelom sıklıkla yaşlı yetişkinlerin hastalığıdır; tanı yaşı sıklıkla 65-74 aralığında olup medyan yaş 69'dur. Tanı anında hastaların %2'si 40 yaşın altında, %38'i 70 yaş ve üzerindedir. Kadınlara kıyasla erkeklerde 1.4:1 oranla daha sık görülmektedir (7).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 34.000 kişiye MM tanısı konulmaktadır ve her yıl ortalama 12.000-13.000 kişi MM nedeni ile hayatını kaybetmektedir (8). Ülkemizde bu konuda yeterince veri bulunmadığından dolayı Türk Hematoloji Derneği (THD) ABD verilerinden yararlanarak her yıl ülkemizde ortalama 7.500 kişiye MM teşhisi konulacağı ve her yıl ortalama 3.500 hastanın MM hastalığından dolayı yaşamını yitireceğini öngörmektedir (9).

Hastalığın görülme sıklığı etnik köken farklılıklarına göre değişkenlik göstermekte olup Afro-Amerika kökenli bireylerdeki insidansı beyazlardakinin yaklaşık 2-3 katıdır (10). Asya kökenlilerde görülme insidansı ise daha düşüktür (11).

2.3. Etiyoloji

Multipl myelom etiyojisi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik eğilim ile birlikte radyasyon maruziyeti, mesleki maruziyet, yaşam tarzı, beslenme, geçirilmiş hastalıklar gibi çevresel faktörlerin de etiyojide rolü olduğu düşünülmektedir (12).

Multipl myelomda ailesel geçişli genetik mutasyonlar henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte yapılan çalışmalar MM hastalarının birinci derece akrabalarında genel MM gelişme riskinin 2-4 kat arttığını göstermektedir ve özellikle erkeklerde görülme sıklığının ortalama 4.3 kat arttığını göstermektedir (13).

Japonya'ya atılan atom bombası sonrası hayatta kalanlar üzerinde yapılan çalışmalarda radyasyon maruziyetinin MM insidansını artırdığı bildirilmiştir (14). Yine iyonize radyasyon maruziyeti olan meslek gruplarında da MM dahil tüm hematolojik malignitelerde artış görüldüğü bildirilmiştir (15). Radyasyon maruziyeti sonrası MM gelişme riskinde artış olması ön planda onkogen aktivasyonu ve deoksiribonükleik asit (DNA) kırıklarından dolayı geliştiği kabul edilmektedir (16).

Değişik metal işlerinde ve endüstrisinde çalışan işçilerde, herbisit ve pestisit (zirai ilaç) maruziyeti olan çiftçilerde, saç boyası ve sprey boyalara maruz kalan kuaförlerde artmış myelom riskinin olduğu bildirilmiştir (17,18). Alkol, sigara tüketimi ve asbest maruziyetinin MM gelişimi açısından bir ilişkisi gösterilememiştir (19).

Yapılan eski çalışmalarda sosyoekonomik durum ile MM arasındaki ilişki ters orantılı iken günümüzde yapılan incelemelerde sağlık hizmetlerine erişimin geçmiş dönemlere göre daha ulaşılabilir olmasından dolayı sosyoekonomik durumlar ile MM arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (20).

Enfeksiyon hastalıklarından kazanılmış immün yetmezlik (AIDS), human herpes virüs (HHV-8), herpes zoster ve herpes simpleks virüs ve tüberküloz enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda da MM riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (21).

2.4. Patogenez

Multipl myelom çok aşamalı bir süreçler dizisinin son aşaması olarak; kemik iliğindeki matür B lenfositlerden köken alan plazma hücrelerinin kontrolsüz malign proliferasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Patogenezin her ne kadar birçok yolağı aydınlatılmış olsa da aydınlatılamayan noktalar da vardır. Multiple myelom vakalarının çoğunluğu önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) adı verilen premalign benign bir aşama ile başlar, kemik mikroçevrenin etkisi ve yeni gelişen genetik faktörler ile multiple myeloma dönüşmektedir (22).

Plazma hücrelerinden MGUS ve MM gelişmesinde malign değişimi tetikleyen sitogenetik anormalliklerin önemli rolü bulunmaktadır. Multipl myelomda primer genetik mutasyonlar olarak adlandırılan ilk onkolojik değişim germinal merkezde immunoglobülin ağır zincir değişken bölgesinin dizilenmesinde izotip değişikliği ve somatik hipermutasyon sürecinde meydana geldiği görülmektedir. Bu mutasyonlar t(6;14), t(11;14), t(14;16), t(4;17) ve t(14;20)'dir. Kazanılmış genetik anormallikler içindeyse kromozom sayısı anormallikleri, somatik mutasyonlar ve ikincil translokasyonlar yer alır. Tümör supresör genlerinde kayıp kromozomun uzun kolu (q) ve kısa kolundaki (p) delesyonlardan kaynaklanır. Del(17p), del(13q), del(11q) ve del(1p) MM'da tümöre supresör gen kayıpları ile sonuçlanan edinilmiş genetik anormalliklerdir (23). Bununla birlikte MM'da malign plazma hücre gelişimini sadece genetik faktörlerle açıklamak mümkün değildir; yapılan çalışmalarda genetik anormalliklerin dışında MGUS'tan MM dönüşümünde kemik iliği mikroçevresinin de etkin rol oynadığı gösterilmiştir.

Kemik iliği mikroçevresinde başlıca iki kompartman yer alır; sellüler ve non-sellüler olarak ikiye ayrılır. Sellüler kompartmandaki hücreler hematopoetik ve non-hematopoetik hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Hematopoetik hücreler başta T ve B lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve osteoklastlardan oluşurken non-hematopoetik hücreler kemik iliği kaynaklı stromal ve mezenkimal hücreler, fibroblastlar, osteoblastlar, adipositler, endotelial hücreler ve kan damarlarından oluşur. Non-sellüler kompartmanda ise ekstrasellüler matriks ve sellüler kompartmandan salgılanan kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri bulunmaktadır (24).

Mononükleer fibroblast benzeri hücreler gibi hematopoetik süreci destekleyen ve hücre bölünmesini yöneten kemik iliği stromal hücreleri, malign plazma hücreleri ile beraber MM hücrelerinin çoğalmasını, göçünü, ilaç direncini ve anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu

destekleyen yolakları aktive eder. Stromal hücreler NF-kB yolunun aktivasyonunu sağlar ve proliferatif, anti-apoptotik ve kemotaktik sitokinler olan IL-6, IGF-1, SDF-1 gibi faktörlerin salgılanması artar. Sitokin salgısının artması ile birlikte MM hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu gerçekleşir (24). VEGF salgılanmasını artıran IL-6 artışı ise kemik iliğinde anjiyogenez oluşumunu destekler.

Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler çeşitli hematopoetik olmayan hücre tiplerine farklılaşma kapasitesine sahip olup bu pluripotent potansiyel sayesinde MM hücreleri ile doğrudan etkileşime girerler ve tümör hücrelerinin çoğalmasına neden olurlar.

Multipl myelomda bir diğer önemli bulgu ise litik lezyonlardır. Litik lezyonlar kemikte osteoblastik ve osteoklastik hücrelerin arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Osteoklastların myelom hücrelerinden salgılanan sitokinlerle aktifleşmesi ve mezenkimal hücrelerden köken alan osteoblastların baskılanması ile kemik yıkımı görülür. Aktifleşen ve aşırı çoğalma gösteren osteoklastlar MM hücrelerinin büyümesine ve çoğalmasına neden olan IL-6 salgılayarak bu kısır döngüyü pekiştirir. Kemik yıkımının artmasıyla kemik dokuda IGF-1 ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin salınması MM hücrelerinin de uyarılmasına neden olur ve bu kısır döngü daha da güçlenir (24).

2.5. Klinik Bulgular

Multipl myelom farklı organları tutan bir hematolojik malignite olmakla birlikte kliniğin temelinde plazma hücrelerinin böbrek, kemik ve diğer organlara infiltrasyonu veya immunoglobülin depozitlerinin hasarı mevcuttur. Hastalar klinik olarak incelendiğinde sıklıkla halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, kemik ağrısı, hiperkalsemi, böbrek hasarı, anemi, artmış enfeksiyon riski, hiperviskozite ve artmış tromboemboliler ile karşımıza çıkabilir. En sık görülen semptom ise genellikle bel ve kotalarda hissedilen kemik ağrılarıdır (25).

2.5.1. Anemi

Multipl myelom hastalarının ortalama %75'inde tanı anında anemi görülmekte olup hastalığın herhangi bir evresinde anemi gelişme oranı yaklaşık %97'lere kadar yükselmektedir. Hastalarda genellikle normokrom normositik anemi görülmektedir, ancak %9-10 oranında makrositoz da gözlenebilir (26).

Anemi gelişmesinde birden çok sebep vardır; plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesi, plazma hücrelerinden salgılanan sitokinlerin eritropoezi baskılaması, azalmış hematopoez ve bozulmuş demir homeostazıyla demir emiliminin azalması bunların başlıcalarıdır (26). Bunların dışında böbrek yetmezliğine bağlı gelişen anemi, paraprotein artış nedenli dilüsyonel anemi ve yine paraprotein trombosit ve pıhtılaşma faktörlerine yönelik olumsuz etkisi sonucu kanamaya eğilim nedeniyle oluşan kan kaybı da anemiye katkıda bulunan sebepler arasında sayılabilir (27).

2.5.2. Böbrek Hastalığı

Böbrek hasarı, MM hastalarında sık görülen ve çoğu zaman hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkan bir bulgudur. Hastaların yaklaşık yarısında serum kreatinin düzeyleri artmıştır ve %20-25'inde kreatinin >2 mg/dL saptanır. Tanı anında böbrek yetmezliğinin varlığı prognostik değer taşıyan önemli bir bulgudur (28).

Multipl myelom hastalarında böbrek yetmezliğinin nedenleri arasında hiperkalsemi, hafif zincire bağlı gelişen cast nefropatisi (myelom böbreği) ve daha az sıklıkla hafif zincir (AL) amiloidozu ile ilaç nedenli böbrek hasarı gösterilmektedir. Böbrek yetmezliği uygun destek tedavisi ile hastaların yaklaşık yarısında geri döndürülebilmektedir (25).

Myelom böbreği olarak isimlendirilen hafif zincir cast nefropatisinde hafif zincirler böbrek glomerüllerinden süzülerek proksimal tübüle, proksimal tübülden de endositoz ile tübül hücresine geçerek birikirler. Biriken hafif zincirler Tamm-Horsfall proteinleri ile birleşerek burada çökerler. Bu süreç interstisyel inflamasyon ve fibrozise yol açarak distal ve toplayıcı tübüllerde yoğun tıkaçıcı intratübüler castların oluşumuna sebep olur. Hafif zincirler aynı zamanda proksimal tübülde hasar oluşturup Fankoni sendromuna ve glomerülde hasar oluşturarak primer amiloidozise sebep olabilmektedir (29).

2.5.3. Kemik Tutulumu

Multiple myelom kemiğe metastaz yapan kanserlerdendir ve kemik kırıklarına gidebilecek kadar ciddi klinik tabloya sebep olan osteolitik kemik lezyonları MM hastalarının tanı anında yaklaşık %20-25'inde görülmektedir. MM hastalarında en sık görülen semptom olan kemik ağrısı ise hastaların yaklaşık %60-70'inde görülmektedir. Ağrının karakteristiği

daha çok hareketle artan, dinlenmekle azalan şekilde olup sıklıkla kafa kemikleri, vertebra, kostalar, sternum, proksimal humerus ve femur tutulur (7).

Kemik tutulumları radyolojik olarak zımba deliği benzeri yuvarlak tipik litik lezyonlar şeklinde olabileceği gibi osteoporoz, osteopeni veya fraktür şeklinde de saptanabilir. İnfiltrate olan tümör ve kemik mikroçevreden salınan osteoklast aktive edici sitokinler, osteoklast stimülasyonunu artırır ve patolojik fraktürlere gidebilen litik lezyonlara sebep olurlar (30).

2.5.4. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, yeni tanı alan veya tekrarlayan MM hastalarının yaygın bir belirtisidir. Hiperkalseminin birincil sebebi tümör kaynaklı osteolizis, ikincil sebebi ise renal hasar sonucu oluşan azalmış filtrasyondur. MM hastalarının başvuru anında ortalama %15-20'sinde hiperkalsemi gözlenmekte olup acil tedavi gerektirebilen bir durumdur. Hastalarda hiperkalsemiye bağlı olarak polidipsi, poliüri, kabızlık, bulantı, kusma, letarji, koma gibi semptomlar görülebilir. Semptom ve hiperkalseminin şiddetine göre hidrasyon, diüretik, deksametazon, bifosfonatlar ve hemodiyaliz gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (31).

2.5.5. Nörolojik Bulgular

Multipl myelomda nörolojik bulgular diğer bulgulara göre daha nadir görülmekte olup baş ağrısından spinal kord basısına kadar geniş bir spektrumda bulgular saptanabilir. Nörolojik bulgular doğrudan sinir kompresyonu sonucu oluşabileceği gibi hiperkalsemi, hiperviskozite vb. metabolik nedenler sonucunda da ortaya çıkabilir. Plazmasitomlara bağlı vertebra basısı sonucu idrar ve gaita inkontinansı, alt ekstremitelerde güçsüzlük görülmesi tıbbi bir acil durum olup cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile müdahale edilmesi gerekmektedir. Bunların dışında tedavide kullanılan ajanlara bağlı ve amiloid infiltrasyonuna bağlı nörolojik komplikasyonlar da görülmektedir (32).

Multiple myelomda en sık görülen nörolojik komplikasyon radikülopati olup sıklıkla paravertebral lezyonun sinire baskı yapması veya kompresyon fraktürü olmasından kaynaklanır. Periferik nöropati ise tanı anında daha nadir görülmekte olup sıklıkla AL amiloidozuna bağlı görülür. Periferik nöropati ayrıca MM tedavisinde kullanılan bortezomib ve talidomid bazlı tedavilerden kaynaklanan bir komplikasyon olarak görülebilir (33).

2.5.6. Enfeksiyon

Multipl myelom hastalarında atipik plazma hücre infiltrasyonuna bağlı kemik iliği infiltrasyonu ve plazma hücre disfonksiyonu nedeniyle hem hücresel hem humoral bağışıklık etkilenmiş olup hipogamaglobulinemi nedeniyle yeterli antikor yanıtı oluşmamaktadır. Bu sebeple MM hastalarında mortalitenin en sık sebebi enfeksiyonlardır (34). Hastalarda enfeksiyon riskini artıran diğer durumlar verilen tedavi protokolü, hastalığın yükü, hastanın yaşı ve ek hastalıkları olarak sayılabilir. İndüksiyon tedavisinden sonraki ilk 3 ay, nüks hastalık ve tedaviye dirençli hastalık enfeksiyon oranının en yüksek olduğu zamanlardır (35).

Multipl myelom hastalarında en sık solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları görülmektedir. Solunum yolu enfeksiyonlarında daha çok kapsüllü bakterilere bağlı (*Streptococcus pneumoniae*, *klebsiella pneumoniae*, *staphylococcus aureus*) pnömoni tablosu görülürken, üriner enfeksiyonlarda daha çok *escherichia coli* ve *proteus* izole edilmektedir (35).

2.5.7. Venöz Tromboemboli

Venöz tromboembolizm (VTE) riski diğer malignitelere olduğu gibi MM hastalarında da artmıştır. Yapılan çalışmalarda yeni tanı MM hastalarında VTE görülme prevalansının %25'lere kadar yükseldiği görülmektedir (36). Artan VTE riski hasta ile ilgili, hastalık ile ilgili ve tedavi ile ilgili durumlara bağlı olduğu görülmektedir. Hastanın yaşı, ek hastalıkları, obezite ve hareketsizlik gibi faktörler hasta ile ilgili risk faktörleri arasında gösterilebilir. Hiperviskozite, inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperkoagülabilitate ve antikoagülanların inhibisyonları da hastalık ile ilgili risk faktörleri arasında gösterilebilir (37).

Multipl myelom tedavisinde kullanılan ajanlara bağlı da VTE riskinin arttığı saptanmıştır. Geleneksel tedaviler olarak gösterilen Melphalan ve prednizolon ilişkili VTE gelişme riski %1-2 oranında görülmekte iken, doksorubisin veya diğer kemoterapötiklerin kullanımı sonrası VTE gelişme riski en az iki kat artmaktadır. Lenalidomid veya talidomid ile monoterapide VTE gelişme riski birbirine benzerken yüksek doz deksametazon veya çoklu kemoterapötiklerle kombinasyonlarda VTE gelişme oranı %25'lere kadar yükselmektedir (37).

2.6. Laboratuvar Bulguları

Multipl myelom hastalarının yaklaşık %75'inde tanı anında anemi görülmekte olup hastalığın herhangi bir evresinde anemi gelişme oranı yaklaşık %97'lere kadar yükselmektedir. Hastalarda %70-80 oranında normokrom normositik anemi görülmektedir, ancak %9-10 oranında makrositoz da gözlenebilir (26). Periferik kan yaymasında genellikle rulo formasyonu görülmekteyken rulo formasyonu M proteinlerin eritrosit membranını kaplaması sonucu eritrositlerin üst üste dizilmesiyle oluşmaktadır. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) tipik olarak yükselir ve genellikle ESR > 100 mm/saattir (7). Hastaların yaklaşık yarısında serum kreatinin düzeyleri artmıştır ve %20-25'inde kreatinin >2 mg/dL saptanır. Tanı anında böbrek yetmezliğinin varlığı prognostik değer taşıyan önemli bir bulgudur (28). Kemik döngüsü ve hastalığın seyrini gösteren parametreler serum LDH ve kalsiyum düzeyidir. MM hastalarının başvuru anında ortalama %15-20'sinde hiperkalsemi gözlenmektedir (31). Benzer şekilde MM hastalarında kemik yıkımının arttığını gösteren LDH yüksekliği MM hastalarının %7-11'inde gözlenmektedir. LDH düzeyinin yüksek olması hastalığın agresifliğini göstermekteyken bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmekte ve MM risk sınıflamasında kullanılmakta olan önemli bir parametredir (38).

Serumda ölçülen beta-2 mikroglobülin seviyesi MM hastalarında tanı anında %75 oranında artmış olarak bulunur ve beta-2 mikroglobülin seviyesi prognoz için önemli bir göstergedir (7).

Multipl myelomda tanısal anlamda yardımcı olan önemli bulgulardan biri de serum ve idrarda malign plazma hücreleri tarafından üretilen M proteinin gösterilmesidir. Serum ve idrar immünelektroforez yöntemleri ile kantitatif Ig düzeyi ve artmış proteinin tipi belirlenir. Bu yöntemle monoklonal Ig tespitinde ve M proteinin tipini belirlemede daha duyarlı olan serum immünfiksasyon yönteminin eklenmesi ile birlikte tanı %90 oranında konulabilmektedir. Serum protein elektroforezinde genellikle %80 oranında monoklonal M proteini görülmekte iken hastaların %8-9'luk kısmında hipogamaglobülinemi ve %1-2 ile daha da nadir olarak biklonal M proteini görülebilmektedir. M proteini tipleri arasında en sık %52 oranla IgG görülürken; IgA %21 oranla ikinci, hafif zincir tipi %16 ile üçüncü ve IgD tipi %2 oranla dördüncü olarak görülmektedir. Serum immünfiksasyon yöntemiyle ise %93 oranında M proteini görülmektedir. İdrar immünfiksasyonda ise hastaların yaklaşık %75'inde M proteini görülmektedir. Hafif zincir MM hastalarında %65'e %35 oranla kappa tipi lambda tipinden daha fazla görülmektedir ve MM hastalarının yaklaşık %90'unda anormal kappa lambda

oranları mevcuttur. Monoklonal gamopatiler neoplastik veya potansiyel olarak neoplastik bir süreçten kaynaklanırken, poliklonal gamopatiler daha çok kronik karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar veya reaktif bir süreçten kaynaklanır. Bu aşamada monoklonal gamopatileri poliklonal gamopatilerden ayırmak önemlidir (7,39).

Multipl myelom tanısını doğrulamak için kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonunu değerlendirmek gerekmektedir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemesinde genellikle %10 üzerinde klonal plazma hücreleri görülmektedir. Multipl myelomda fokal kemik iliği tutulumları olabileceğinden ekstramedüller lezyonların olduğu bölgelerden biyopsi örnekleri gerekebilir (40).

Yeni tanı MM hastalarında istenmesi gereken laboratuvar incelemeleri aşağıda kısaca özetlenmiştir (4).

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Serum kreatinin düzeyi
- Serum kalsiyum ve diğer elektrolit düzeyleri
- Serum albümin ve total protein düzeyi
- IgG, IgA, IgM, β 2-mikroglobülin, LDH, CRP, Sedimentasyon
- Serum ve idrar protein elektroforezi
- Serum ve idrar immünfiksasyon
- Serum ve idrarda serbest kappa ve lambda hafif zincirlerinin tayini
- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- Kemik iliği sitoloji ve sitogenetik analiz

2.7. Görüntüleme

Multipl myelom hastalığının tanısında ve tedavi seyrinde görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. İdeal bir görüntüleme tekniği tüm vücut taraması ile litik lezyonları, kemik iliği tutulumunu ve ekstramedüller tutulumu göstermelidir. Bu bağlamda geleneksel tüm vücut grafisinin yerini duyarlılıklarının daha yüksek olmasından dolayı pozitron emisyon tomografisi (PET/BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT) almıştır (4).

Konvansiyonel radyografiler ile özellikle kafatası, vertebralar, kostalar, femur ve proksimal humerusta litik lezyonlar veya fraktürler görülebilmektedir (7). Multipl myelomdan şüphelenilen hastalarda ulaşılabilirliğinin kolay olması, hızlı ve maliyet performans oranının

iyi olmasından dolayı düşük doz tüm vücut BT önerilmektedir. Kemik iliği lezyonlarında MRI'nın duyarlılığı BT'ye göre daha yüksektir. PET/BT ise özellikle ekstramedüller hastalık ve plazmositom incelemesinde güvenilirliği oldukça yüksektir. Smoldering MM veya soliter plazmositom tanısı konmadan önce rutin olarak MRI veya PET/BT görüntüleme önerilmektedir (41). Seçilen görüntüleme yöntemi hastalığın ilk tanı anını, tedavi sonrası yanıt değerlendirmesini ve remisyon takibini efektif yapabilmeli ve tüm kliniklerce kabul edilebilir bir standardizasyonu olmalıdır. Hastaların uyumu, maliyeti, çekim protokolünün kolaylığı, litik lezyonlar yanında kemik iliğini daha ayrıntılı gösterme, patolojik tutulum ile normal bulguları ayırt etme, renal yetmezlik ve implant varlığının çekim için engel olmaması gibi faktörler göz önüne alındığında günümüzde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi PET/BT'dir (42).

2.8. Tanı Kriterleri

Multipl myelom, asemptomatik premalign evrelerle başlayan ve zamanla çeşitli faktörlerin birleşimi ile malignleşen heterojen bir hastalıktır. Hastaların çoğunda MM tanısı konulmadan önce MGUS adı verilen premalign benign bir aşama ile başladığı kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olarak kabul edilen MM genellikle tedavi gerekliliği olmayan sessiz -sinsi myelom (Smoldering Multiple Myelom - SMM) ve aktif MM olarak sınıflandırılabilir. MM öncül hastalıkları olarak kabul edilen MGUS ve SMM'yi tanımak tedavi planlaması, prognoz ve ayırıcı tanı için önemlidir. 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group – IMWG) tarafından MM tanı ölçütleri güncellenmiştir (Tablo 1). Bu güncellemede daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Hastalığı, Anemi, Kemik Lezyonu) bulgularına ek olarak üç yeni kriter eklenmiştir (SLiM: Kemik iliği plazma hücre oranı $\geq 60\%$, FLC oranı ≥ 100 ve tüm vücut MRI'da birden fazla ≥ 5 mm odaksal lezyon olması). MM'da tedavi gerektiren bulgular olarak gösterilen bu kriterler Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events - MDE) olarak adlandırılmıştır (Tablo 2) (43).

Tablo 1. Myelom ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Ölçütleri

IgM dışı MGUS (IgG ve IgA)
Kriterlerin hepsi karşılanmalıdır: <ul style="list-style-type: none">➤ Serum M (Monoklonal) proteini düzeyinin <3 g/dL olması➤ Kemik iliği klonal plazma hücre oranının <%10 olması➤ İdrar M Proteini düzeyinin <500 mg/24 saat olması
IgM MGUS
Kriterlerin hepsi karşılanmalıdır: <ul style="list-style-type: none">➤ Serum M proteini IgM düzeyinin <3 g/dL olması➤ Kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu oranının <%10 olması➤ Lenfoplazmositik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskozite, organomegali, lenfadenopati gibi durumların olmaması
Hafif Zincir MGUS
Kriterlerin hepsi karşılanmalıdır: <ul style="list-style-type: none">➤ Anormal serum serbest hafif zincir (FLC) oranının görülmesi; kappa artmış ise FLC oranı >1.65, lambda artmış ise FLC oranı <0.26➤ İmmünfiksasyon değerlendirmesinde immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması➤ Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının <%10 olması➤ İdrarda M proteinin <500 mg/24 saat olması➤ Myelom tanımlayıcı olayların (CRAB ve SLİM) bulunmaması ve amiloidoz görülmemesi
SMM (Smoldering Multipl Myelom)
<ul style="list-style-type: none">➤ Serum M proteinin ≥ 3 g/dL olması veya➤ İdrar M proteinin ≥ 500 mg/24 saat olması ve/veya➤ Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının %10-60 olması ve➤ Myelom tanımlayıcı olayların (CRAB ve SLİM) bulunmaması ve amiloidoz görülmemesi
Multiple Myelom
<ul style="list-style-type: none">➤ Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının ≥ 10 olması veya➤ Biyopsi sonucu ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmositom varlığı ve➤ Myelom için tanımlayıcı olay varlığı (Tablo 2): ≥ 1 CRAB belirti/bulgusunun olması veya ≥ 1 SLİM kriterinin bulunması

Tablo 2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)

SLiM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
<ul style="list-style-type: none">➤ (S) Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının \geq%60 olması,➤ (Li) Etkilenen/ Etkilenmeyen serum FLC oranının \geq100* olması,➤ (M) Tüm vücut MRI’da birden çok \geq5 mm odaksal lezyon bulunması	<ul style="list-style-type: none">➤ (C) Hiperkalsemi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst sınırından en az 1 mg/dL üstünde veya kalsiyum >11 mg/dL olması➤ (R) Böbrek Hasarı: Kreatinin klirensinin <40 ml/dl olması veya serum kreatinin >2 mg/dL olması➤ (A) Anemi: Hemoglobin (Hb) düzeyinin normalinden en az 2g/dL düşük olması veya Hb <10 g/dL olması➤ (B) Kemik Lezyonları: Görüntüleme yöntemleri ile saptanan \geq5 mm bir veya birden fazla osteolitik lezyonun olması

* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL’nin üzerinde olmalıdır.

2.9. Ekstramedüller Myelom

Multipl myelom hastalığının seyri sırasında MRI ve PET/BT gibi hassas yöntemlerle hastaların %20-30’unda görülebilen ekstramedüller myelom, plazma hücrelerinin kemik iliği dışında bir yerde olması olarak tanımlanmaktadır. Ekstramedüller myelom kötü prognozudur ve ekstramedüller nüks ile başvuran MM hastalarında medyan sağkalım 6 aydan daha kısadır. “Ekstramedüller myelom” teriminin sınıflandırılmasında 4 alt başlık görülmektedir; Plazma hücreli lösemi, Soliter plazmositom, Kemik ilişkili plazmositom, Extramedüller hastalık. Ancak Plazma hücreli lösemi, dolaşımdaki plazma hücrelerinin varlığı ile tanımlanan MM’nin agresif bir formudur. Kan tutulumu nedeni ile EMM’nin özel bir formu olarak değerlendirilebilse bile plazma hücreli lösemi EMM spektrumunun dışında tutulması gereken, MM’nin iyi tanımlanmış spesifik bir formudur. Soliter plazmositom, sistemik yayılım olmadan plazma hücrelerinin lokalize klonal infiltrasyonu ile gerçekleşen plazma hücre diskrazisidir. Bu durumda kemik iliği plazma hücre oranı %10’dan küçük ve CRAB bulguları yoktur. Soliter plazmositom MM tanı kriterlerini karşılamadığı için EMM spektrumunun dışında tutulması gerekir. Plazma hücreli lösemi ve soliter plazmositom gruplarını tanımlamanın dışında bırakacak olursak EMM hastalık grubu kendi içinde kemik ilişkili plazmositom (paraskletal tutulum) ve ekstramedüller hastalık olarak 2 ana alt grupta değerlendirilmektedir (2).

Ekstramedüller myelom lezyonları ile klinik olarak üç farklı şekilde karşılaşabiliriz; kemiğe bitişik yumuşak dokulara uzanan tümör şeklinde, kemiğe bağlı olmayan yumuşak doku veya organ tümörü şeklinde ve herhangi bir fokal tutulum olmadan organların diffüz plazma hücre infiltrasyonları şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (44). Ekstramedüller myelom yeni

tanı MM hastalarının %6-8'in de, hastalığın seyri boyunca hastaların %20-30'unda görülebilmektedir. Ekstramedüller myelom daha sıklıkla yumuşak doku kitlelerinin kafatası, vertebra, kaburga, sternum gibi bölgesel kemiklere katılımı ile görülmektedir. Daha az sıklıkla ise deri, lenf nodu, plevra, böbrek, karaciğer, meme ve santral sinir sisteminde görülmektedir. Nadir de olsa kemik kırıklarının olduğu bölgelerde veya invaziv cerrahiler sonrası cerrahi skar bölgelerinde de görülebilmektedir. Hipoksi, p53 ve RAS mutasyonu, CD44 ekspresyonunun artması, CD56 ekspresyonunun azalması ve CXCR4 artışı ekstramedüller myelomda hastalığın yayılımında ön plana çıkan bazı reseptör ve adezyon mekanizmalarıdır (45).

Kortikal kemik bütünlüğünün bozulması ile birlikte kortikal kemik altındaki kemik iliğinden kemik ilişkili plazmositom oluşmaktadır. Ekstramedüller hastalıkta ise kemik iliğinin dışındaki uzak bir bölgede plazma hücrelerinin hematojen yayılımına sekonder gelişen plazma hücre infiltrasyonu veya yumuşak doku tümörleri görülmektedir. Ekstramedüller hastalık prevalansı net olmamakla birlikte yapılan çalışmalar %20'lere kadar görülebileceğini göstermektedir (46).

2.10. Evreleme

Multipl myelom tanısı konulduktan sonra hastalığın tümör yükünü tahmin etmek ve risk durumunu belirlemek için hastalığın evrelemesi yapılır. İlk olarak 1975 yılında Durie-Salmon Evreleme Sistemi (DSS) tanımlanmıştır ve prognostik faktörler kombine halde sınıflandırılmıştır (48). DSS'ye ait ana kriterler ve alt grupları tablo 4'te verilmiştir. DSS, 2014 yılına kadar aktif olarak kullanılmış olup evreleme sistemindeki kısıtlamalardan dolayı IMWG tarafından 2014 yılında β 2 mikroglobulin ve albüminin kullanıldığı Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) önerilmiştir. ISS üzerinde 2015 yılında LDH ve floresan in situ hibridizasyonu ile tespit edilen sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde güncelleme yapılmış olup Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) olarak güncellenmiştir (9). ISS ve R-ISS'ye ait ana kriterler medyan genel sağkalım tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 3. Durie-Salmon Evreleme Sistemi (DSS)

Evre	Kriterler
I	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hb >10 gr/dL olması ➤ Normal serum kalsiyum seviyesi ➤ Grafilerde normal kemik yapısı ➤ Düşük M protein yapımı IgG <5 gr/dL IgA <3 gr/dl İdrarda hafif zincir <4 gr/24 saatlik idrar
II	Evre I ve III'e uymayan hastalar
III	<p>Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hb <8.5 gr/dl ➤ Yüksek serum kalsiyum seviyesi ➤ ≥3 kemik lezyonu ➤ Yüksek M protein yapımı IgG >7 gr/dL IgA >5 gr/dL İdrarda hafif zincir >12 gr/24 saatlik idrar
<p>Renal fonksiyonlara göre her evre A ve B'ye ayrılır. A: Serum kreatinin <2.0 mg/dL olması B: Serum kreatinin ≥2.0 mg/dL olması</p>	

Tablo 4. Uluslararası Evreleme Sistemi ve Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
<p>I. Serum β2 Mikroglobulin düzeyinin <3.5 mg/L ve Serum Albümin düzeyinin ≥3.5 gr/dL olması</p> <p>II. ISS evre I ve evre III kriterlerinin karşılanmaması</p> <p>III. Serum β2 Mikroglobulin düzeyinin ≥5.5 mg/dL olması</p>	<p>Yeni risk modellemesi (R-ISS)</p> <p>R-ISS evresi:</p> <p>I. ISS evre I ve iFISH ile standart riskte kromozomal anomaliler ve normal LDH</p> <p>II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin karşılanmaması</p> <p>III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek riskte kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı</p> <p>ISS evre gruplarına ek olarak İnterfaz FİSH (iFISH) ile kromozomal anomaliler</p> <p><u>Yüksek Risk:</u> del 17p olması ve/veya t(4;14) olması ve/veya t(14;16) olması</p> <p><u>Standart Risk:</u> Yüksek risk sitogenetik anomalilerin olmaması</p> <p>LDH</p> <p><u>Normal:</u> Laboratuvarda üst limitin altında serum LDH düzeyi</p> <p><u>Yüksek:</u> Laboratuvarda üst limitin üstünde serum LDH düzeyi</p>

ISS'ye göre ortanca genel sağkalım	R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım
ISS evre I: 62 ay ISS evre II: 44 ay ISS evre III: 29 ay	R-ISS evre I: Median sağkalıma erişilememiş R-ISS evre II: 83 ay R-ISS evre III: 43 ay

2.11. Risk Sınıflaması ve Prognoz

Multipl myelom heterojen yapısı nedeniyle hastaların bazılarında hızlı kötüleşen semptomlar görülürken, bazı hasta gruplarında ise daha ılımlı bir klinik seyir görülebilmektedir. Son yıllarda yeni tedavi ajanlarının tedavi protokollerine girmesi ve tedavi başarılarına rağmen yeni tanı MM hastalarının ortalama %25'inin sağkalım süresi 4 yıldan azdır (49). Bundan dolayı hastalık seyrinin ilerlemesi ve MM öncülü durumların MM'ye ilerleme riskini öngörmek adına belli faktörler tayin edilmiştir. Bu faktörler hastaya ve hastalığa özgü faktörler olarak sınıflandırılmış olup tablo 6'da gösterilmiştir (9).

Tablo 5. Multipl Myelomda Yüksek Riski Belirleyen Faktörler

Hastaya Özgü Faktörler	Hastalığa Özgü Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Yaş ➤ Hastanın komorbid durumu (Kardiyak hastalıklar ve Diyabetes Mellitus gibi) ➤ Performans durumunun düşük olması ➤ Böbrek hastalığı varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ISS evresi ve R-ISS evresi ➤ Kötü prognostik etkilere sahip olduğu bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı ➤ Yüksek LDH, Plazmoblastik hücre morfolojisi ➤ Artan plazma hücre proliferasyon hızı ➤ Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğunun olması ➤ Kanda yüksek sayıda (>400 hücre/mikroL) dolaşan plazma hücre sayısının olması ➤ İlik dışında hastalık olması (Ekstramedüller plazmositom veya plazma hücreli lösemi) ➤ Yanıtsızlık durumunun olması (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler) ➤ Tedavi sonrası minimal rezidü hastalık olması ve kötü sitogenetik özellikler ➤ İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıtın olması

Tanı anında gerçekleştirilen sitogenetik incelemeler doğrultusunda ortaya çıkan DNA dizileme verileri, MM hastaları arasında büyük heterojenite göstermektedir. Bu heterojenite ile bazı sitogenetik anomalilerin, diğer sitogenetik anomalilere göre standart tedavi ile daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Kötü prognoz ve standart risk ilişkili sitogenetik anomaliler tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Multipl Myelomda Prognostik Sitogenetik Anomaliler

Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart Risk)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kompleks karyotipik anomali varlığı ➤ t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)* varlığı ➤ del 17p* varlığı ➤ 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı) * ➤ Yüksek riskli gen ekspresyon profilinin olması ➤ 1p delesyonlarının varlığı ➤ Hipodiploidi varlığı <p>* Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte olması Double Hit, üçünün birlikte olması Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Trizomiler (1, 13, 21 hariç tek sayılı kromozomların trizomileri) ➤ t(6;14) varlığı ➤ t(11;14)* varlığı ➤ Hiperdiploidi varlığı (tek sayılı kromozomlardaki trizomiler kötü sitogenetik özellikleri baskılayabilir) <p>* Plazma hücreli lösemi veya AL amiloidoz ilişkili olabilir. Not: daha önce del13q varlığı da kötü risk grubunda idi ancak çoğu myelom hastasında tespit edilmesinden dolayı sitogenetik risk gruplandırılmasından çıkarılmıştır.</p>

β 2 mikroglobülin, albümin, LDH, kreatinin, C reaktif protein (CRP) prognozda kullanılan biyokimyasal belirteçlerden bazılarıdır. Evreleme kısmında değindiğimiz DSS’de kreatinin, üç evreye ayrılan hastalarda yüksek ve düşük risk ayırımında kullanılmıştır (48). Serum β 2 mikroglobülinin 1980’li yıllarda ortaya çıkmasıyla birlikte serum β 2 mikroglobülin, prognozun tek başına güçlü ve güvenilir bir prognostik belirteci olarak kabul edilmiştir (51). İlerleyen yıllarda albümin ve CRP birer prognostik faktör olarak tanıtıldı ancak bu faktörlerin serum β 2 mikroglobülin ile birleştirilmesi tek başına β 2 mikroglobüline göre daha iyi prognostik gösterge sağlamadığı gösterilmiştir (52). Yeni ajanların kullanıma girmesiyle birlikte yüksek LDH değerinin prognostik değerini görmek adına çalışmalar yürütülmüş ve hemen hemen bütün çalışmalarda artan LDH değerinin azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

2.12. Tedavi

Yeni tanı MM hastalarında tedavi seçeneğini belirleyen iki ana faktör vardır; hastanın risk sınıflaması ve otolog kök hücre nakli (OKHN)'ne uygunluğu. MM hastalarında nakil için uygunluk hastanın performans durumu ve komorbid hastalıklarının varlığı ile değerlendirilmektedir. Hastaların böbrek fonksiyonları, akciğer kapasitesi, Karnofsky performans durumu, kırılabilirlik ve yaş parametrelerini kullanarak beklenen sağkalımı hesaplamaya çalışan revize edilmiş myelom komorbidite ölçeği (R-MCI), hastalar için uygun tedavi protokolünü ölçmek için kullanılmaktadır (54). Yeni tanı MM hastasında öncelikle hastanın nakile uygunluğu değerlendirilerek tedavi algoritması belirlenir ve bu tedavi algoritması temel olarak indüksiyon tedavisi, eğer hasta uygunsuzsa kök hücre nakli, konsolidasyon/idame tedavisi ve nüks tedavisi şeklindedir (55). Kılavuzların önerisi doğrultusunda genel ortak görüş; hastanın yaşı 70'in altında ise ve komorbid hastalık öyküsü yoksa indüksiyon tedavisini takiben yüksek doz kemoterapi ile hematopoetik kök hücre nakli ve sonrasında idame tedavidir (56). Son yıllarda MM tedavisinde kullanılan başlıca tedaviler; Alkilleyici ajanlar (Melfalan, Siklofosfamid), Proteozom inhibitörleri (Bortezomib, Karfilzomib, İxazomib), immunmodulator ilaçlar (IMiDs-Talidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), monoklonal antikorlar (Daratumumab, İsatuximab, Elotuzumab) ve glukokortikoidlerdir (57).

2.12.1. İndüksiyon Tedavisi

Risk sınıflaması ve OKHN uygunluğu değerlendirmelerinden sonra indüksiyon rejimi planlanmalıdır. İndüksiyon rejimi konusunda genel anlamda ortak bir uzlaşma yoktur ve farklı merkezler, uzmanlar arasında farklı ajanlarla tedavi deneyimi mevcuttur. Çeşitli çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı) kılavuzunun önerisi şu şekildedir; nakil olabilen hastalarda üçlü ilaç rejimi, nakil olamayan veya performansı düşük hastalarda ikili ilaç rejimi önerilmiştir (58). Türkiye'de, Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Bilimsel Alt Komitesi (THD MM BAK) tarafından, OKHN'ye uygun hastalarda kök hücrelere zarar vermeyecek, kök hücre toplanmasında sorun yaratmayacak proteozom inhibitörleri, IMiDs ve steroidlerden oluşan kombinasyonların kullanımını önerilmektedir. Standart riskli OKHN'ye uygun hastalarda VRD (bortezomib+ lenalidomid+ deksametazon), VCD (bortezomib+ siklofosfamid+ deksametazon) ve VTD (bortezomib+ talidomid+ deksametazon) en yaygın kullanılan rejimlerdir. OKHN'ye uygun yüksek riskli hasta grubunda

veya relaps refrakter hastalık durumunda ise KRD (karfilzomib+ lenalidomid+ deksametazon) ve IRD (iksazomib+ lenalidomid+ deksametazon) daha yaygın olarak tercih edilen tedavi gruplarıdır (9).

2.12.2. OKHN Uygun Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

Multipl myelom tanısı alan ve OKHN uygun olan hastalarda önerilen tedavi protokolü 3-4 siklus indüksiyon tedavisi sonrasında yanıt değerlendirilmesi yapılarak nakil için hastayı hazırlamaktır. İndüksiyon tedavisi için üçlü tedavi rejimleri önerilmekte olup ilaç seçimi genellikle hastaların eşlik eden komorbid hastalıkları ve kliniklerin ilaca ulaşımına göre yapılmaktadır (59). THD MM BAK, OKHN yapılacak hastalar için 4-6 siklus indüksiyon tedavisini takiben otolog kök hücre nakli yapılmasını standart tedavi ilkesi olarak benimsemektedir (9).

Yeni tanı nakil yapılabilen ve yapılamayan MM hastalarında VRD tedavisinin iyi tolere edildiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda VRD tedavisi ile yüksek tam yanıt ve sağkalım oranları görüldüğü saptanmıştır (59). Her ne kadar VCD protokolünün VRD protokolü ile benzerlikleri gösterilse de lenalidomid içeren VRD tedavisinin sağkalım açısından daha yüksek başarıya sahip olduğu gösterilmiştir (60). NCCN kılavuzunda ise nakil için uygunluğu olan hastalarda her iki tedavi protokolü de indüksiyon tedavisi olarak önerilmektedir (58). Bu protokollerin dışında indüksiyon tedavisinde önerilen diğer indüksiyon protokolleri; KRD, IRD ve DaraVRD (Daratumumab+ Lenalidomid+ Bortezomib+ Deksametazon)'dir.

KRD protokolü ile yapılan çalışmalarda daha az nöropati ve VRD protokolü ile progresyonsuz sağkalım oranlarının benzer olduğu gösterilmiş olsa da KRD protokolünün kardiyak ve renopulmoner yan etkilerinin daha çok olduğu gösterilmiştir (59). DaraVRD'nin VRD'ye göre progresyonsuz sağkalımda daha yüksek başarıya sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yüksek sitogenetik riske sahip olan hastalarda, double hit ve triple hit MM durumunda DaraVRD kullanılması önerilmektedir (61).

İndüksiyon tedavisi sonrası yanıt elde edilen hastalarda nakil hazırlıkları başlatılmaktadır. Standart riskli hastalarda yapılan randomize çalışmalarda indüksiyon tedavisi sonrası erken dönemde yapılan OKHN ve relaps sonucu kurtarma tedavisi sonrası yapılan (geç OKHN) OKHN arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmesi de tüm kılavuzlar OKHN'nin indüksiyon tedavisi sonrası en hızlı şekilde yapılmasını önermektedir (62). OKHN,

MM tanısı alan hastalarda tedavinin altın standartıdır ve otolog hematopoetik kök hücre nakli ile yüksek doz myeloablatif tedavi öncesi hastadan toplanan hematopoetik kök hücrelerin sağlıklı hematopoezi başlatması ve immün sistemi restore etmesi amaçlanmaktadır (63). OKHN öncesi hastalara nakil hazırlık rejimi olarak melfalan 200 mg/ m² yüksek doz verilmektedir. Melfalan uygulamasından 24-48 saat sonra hastalar OKHN için hazır hale getirilir ve kendi CD34+ hematopoetik kök hücreleri ile hastaya nakil yapılmaktadır (9).

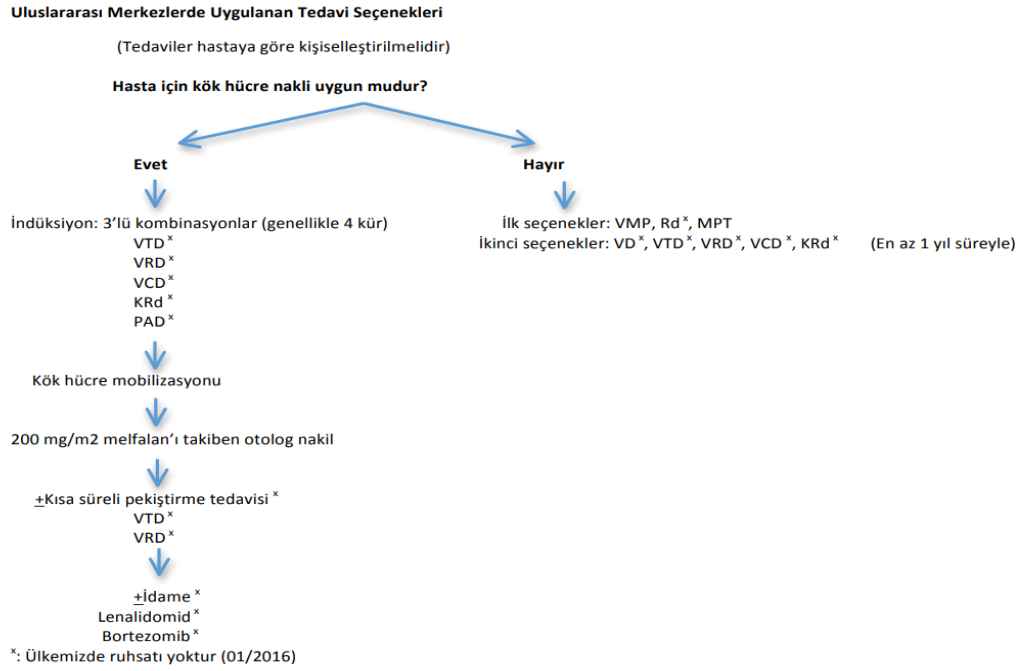
Nakil sonrası sağkalımı artırma amacı ile idame tedavisi uygulanmaktadır. İdame tedavide lenalidomid ilişkili çalışmalarda idame tedavisinin progresyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiş ancak yüksek riskli gruplarda genel sağkalıma olumlu bir etkisi gösterilememiştir (64). Bortezomib ilişkili çalışmalarda ise yüksek riskli hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda olumlu etkiler gösterilmiştir (65). THD MM BAK, OKHN sonrası idame tedavide standart riskli hastalarda lenalidomid idamesi progresyona kadar standart tedavi olarak önerilmekte iken yüksek riskli hastalarda idame tedavide proteozom inhibitörleri içeren tedavi yaklaşımının kullanılmasını önermektedir (9).

2.12.3. OKHN Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

Multipl myelom tedavisinde OKHN'ye uygun olan ve uygun olmayan hastaların tedavi protokolleri büyük ölçüde birbirine benzemekle birlikte hastalarda yaş, komorbid hastalıklar ve hastanın kırılma derecesine bakılarak ikili veya üçlü tedavi rejimine karar verilmektedir. Genel olarak performansı yüksek hastalarda üçlü tedavi önerilmekteyken, ileri yaş, ilaç tedavisini tolere edemeyecek hastalarda ikili ilaç rejimi kullanılmaktadır. NCCN kılavuzu tarafından önerilen primer tedavi protokolleri; VRD, VCD ve düşük doz RD (lenalidomid+ deksametazon)'dir. OKHN'ye uygun hastalarda olduğu gibi OKHN'ye uygun olmayan hasta gruplarında da bu tedavi rejimleri yüksek tedavi yanıtı ve sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Bu tedavi protokollerine ek olarak yanıt değeri yüksek tedavi protokolleri de kılavuza eklenmiştir; DaraVMP (Daratumumab+ Bortezomib+ Melfalan+ Prednizon), DaraRD (Daratumumab+ Lenalidomid+ Deksametazon) ve KRD (58). Daratumumab tedavisinin tedavi rejimlerine eklenmesi ile birlikte tedavi sonrası tam yanıt ve çok iyi kısmi yanıtta artış olduğu görülmüştür. Nötropeni, lökopeni, pnömoni gibi durumlarda artış görülse de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından primer tedavide kullanımı onaylanmış ve tedavi protokolleri arasında yer almıştır. Daratumumab tedavisinin hastalık progrese olana kadar devam etmesi ve buna bağlı ilaç maliyeti, tedavinin bir diğer olumsuz yanı olarak değerlendirilmektedir (66). İleri yaş ve

kırılğan özellikteki hasta gruplarında düşük doz RD tedavisinin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Türkiye’de ise genellikle bortezomib+ deksametazon (Vel-Dex) tedavi protokolü uygulanmaktadır (9).

OKHN uygun olmayan MM hastalarında primer tedavi algoritması, 28 günde bir olmak üzere 8-12 siklus VRD tedavi protokolünün verilmesidir. Daha sonra ilaç tercihinine göre lenalidomid veya bortezomib ile 2 yıl idame tedaviye geçilmektedir (66).



Şekil 1. Yeni tanı MM hastalarında uluslararası merkezlerde uygulanan tedavi seçenekleri (9)

2.12.4. Relaps ve Refrakter Myelom Tedavisi

Yeni bulunan birçok tedavi ajanına rağmen MM yönetimi zorluğunu korumaya devam etmekte ve hastaların çoğu progresyonla karşımıza çıkabilmektedir. Daha önce tedavi ile yanıt alınmış ve tedavisiz bir dönem sonrası tekrar progresyon saptanıp tedavi ihtiyacının doğması relaps hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedavi sırasında yanıt alınamayan veya 60 günlük tedavi içerisinde progresyon saptanan hastalık da refrakter hastalık olarak tanımlanmaktadır. Primer refrakter hastalık ise daha önce hiç yanıt alınmamış refrakter hastalık olarak tanımlanmaktadır (67). Bu grup hastalıklarda hastaların yaşı, performansı, alınan tedaviler, böbrek fonksiyonları ve kemik iliği rezervi dikkate alınmaktadır. CRAB bulgularının olduğu klinik relaps durumunda hastalarda mutlak tedavi endikasyonu mevcuttur. Yine hızlı

paraprotein artışının olması, 2 ay içinde M protein düzeyinin iki katına yükselmesi durumunda tedavi endikasyonu mevcuttur (3).

Relaps hastalar rutin geleneksel tedavilere yanıtları düşük olan ve çoklu ajanlarla kombine tedavi rejimlerinin düşünülmesi gereken hasta gruplarıdır. Tedavi seçenekleri arasında uygun hastalarda OKHN, daha önce verilmemiş yeni bir tedavi protokolü veya klinik çalışmalar kapsamındaki tedaviler yer almaktadır. Relaps anında nakile uygun olan ve birinci sıra tedavide nakil yapılmamış olan hastalarda OKHN önemli bir tedavi seçeneğidir. Daha önceden OKHN öyküsü olan bir hastada nakil sonrası relaps gelişmiş ise nakil sonrasında relaps gelişimine kadar olan süre önemlidir; OKHN sonrası idame tedavi almamış hastalarda 18 ay, idame tedavi alan hastalarda 36 aydan sonra relaps gelişmişse ikinci OKHN seçenek olabilmektedir (9).

2.13. Yanıt Değerlendirme

Multipl myelomda tedavi sonrası yanıt değerlendirme kriterleri 2016 yılında IMWG tarafından güncellenmiştir. Bu kriterler serum ve idrarda monoklonal M proteinlerinin düzeyine, kemik iliğindeki plazma hücre yüzdesine ve tanı anında plazmositom varsa boyutundaki değişime göre sınıflama yapılarak düzenlenmiş olup tablo 8’de gösterilmiştir (3).

Tablo 7. Standart IMWG Yanıt Kriterleri

Tam Yanıt	<ul style="list-style-type: none">➤ Serum ve idrarda immüfiksasyon elektroforezinin negatif saptanması➤ Kemik iliğinde plazma hücre oranının %5’in altında olması➤ Ekstramedüller plazmositomların tamamen kaybolması
Mükemmel Tam Yanıt	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; <ul style="list-style-type: none">➤ FLC oranının normal aralıkta ölçülmesi➤ İmmünohistokimyasal yöntemlerle kemik iliğindeki klonal plazma hücrelerinin yokluğunun gösterilmesi (immünohistokimyasal ölçüm için; en az 100 plazma hücresinde κ/λ oranının, κ tutulumu olan hastalar için $\leq 4/1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1/2$ olması)
Çok İyi Kısmi Yanıt	<ul style="list-style-type: none">➤ Serum ve idrarda M proteininin elektroforezde tespit edilememesi fakat immüfiksasyon elektroforezinde saptanması veya➤ Serum M proteininde ≥ 90 azalma ile idrarda M proteinin < 100 mg/ 24 sa olması

<p>Kısmi Yanıt</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerine sahip ise: Serum M proteininde \geq%50 azalması ve 24 saatlik idrar M proteinin \geq%90 azalması veya 200 mg/24 saat altına düşmesi ➤ Eğer serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerin sahip değil ise: M proteini kriteri yerine etkilenen/etkilenmeyen FLC oranında \geq%50 azalma olması ➤ Eğer serum veya idrar M proteinleri ile birlikte FLC ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerine sahip değil ise: M proteinin yerine tanı anında kemik iliğindeki plazma hücresi oranının en az \geq%30 olması şartı ile plazma hücre oranında \geq%50 azalma görülmesi ve tanı anında varsa ekstramedüller plazmositomların boyutlarının \geq%50 azalması da yukarıdaki kriter ile birlikte olması gerekir.
<p>Minimal Yanıt</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Serum M proteininde %25-49 arasında azalma görülmesi veya 24 saatlik idrar M proteininde %50-89 azalma olması ve ➤ Tanı anında plazmositom tespit edilmişse plazmositom boyutunda $>$%50 azalma olması
<p>Durağan (Stabil) Hastalık</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık tanımlarına uymayan hastalık
<p>İlerleyici (Progresif) Hastalık</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı; <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-komponenti (mutlak artış \geq0,5 g/dL) veya • İdrar M-komponenti (mutlak artış \geq200 mg/24 saat) veya • Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış \geq10 mg/dL) veya • Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış \geq%10) Veya <ul style="list-style-type: none"> • Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun SPD nadirinden en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış) ➤ Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış
<p>Klinik Nüks</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt <ul style="list-style-type: none"> • Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya • Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya • Hiperkalsemi ($>$11,5 mg/dL) veya • Hemoglobinde \geq2 g/dL azalma (Tedavi veya diğer myelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya

	<ul style="list-style-type: none">• Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (Myeloma atfedilebilen) veya <p>➤ Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite</p>
Tam Yanıtlı Hastada Nüks	<p>➤ Aşağıdakilerden herhangi birisi:</p> <ul style="list-style-type: none">• İmmüfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya• Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya• Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin; yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde 2015 - 2023 yılları arasında MM tanısı konulan 111 hasta dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif yapılmış olup yaşı 18 üstünde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların, hastane otomasyon sistemindeki ve klinik izlem dosyalarındaki tüm verileri geriye dönük incelenmiştir. Hastalara ait kaynaklardan tanı konulma anındaki yaş (yıl), cinsiyet, MM tipi, ekstremiteler myelom varlığı (paraskletal tutulum yeri, ekstremiteler hastalık), genetik veriler, kemik iliği ve PET/BT bulguları, ilk sıra tedavi ve tedavi yanıtı, olog kemik iliği transplantasyonu, evreleme ve prognoz (nüks, sağkalım, son durum) kaydedilmiştir. Toplanan veriler doğrultusunda EMM varlığının hastalık üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, sedimentasyon, kreatinin, kalsiyum, serum LDH düzeyi, total protein, serum albümin düzeyi, CRP, serum Ig G-A-M düzeyi, serbest kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve oranı, beta-2 mikroglobülin sonuçları kayıt altına alınmıştır.

Çalışma için Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun, 02/02/2024 tarihinde aldığı 2024/4783 sayılı kararıyla onay alınmıştır. Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Araştırma Grubuna Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri hastalar
2. 2014 yılında IMWG tarafından oluşturulan MM tanı kriterlerini karşılayan hastalar
3. PET/BT görüntülemesi olan hastalar
4. Tanı anında serum hemogram ve biyokimyasal sonuçlarına ulaşılabilen hastalar

Araştırma Grubundan Dışlanma Kriterleri:

1. 18 yaş altı hastalar
2. 2014 yılında IMWG tarafından oluşturulan MM tanı kriterlerini karşılamayan hastalar
3. PET/BT görüntülemesi olmayan hastalar
4. Tanı anında serum hemogram ve biyokimyasal sonuçlarına ulaşılabilen hastalar

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum- maximum), %95 güven aralığı (CI) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile, bağımsız iki grupta normal dağılmayan verilerin dağılımında Mann Whitney U analizi kullanıldı.

Değişkenlerin ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı.

Bağımsız prognostik faktörlerin ekstramedüller myelom varlığı üzerine etkisinin belirlenmesi için Univariate ve Multivariate Regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi..

4. BULGULAR

Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya MM tanısı olan 111 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik, ekstramedüller myelom ve MM ilişkili özellikleri Tablo 8'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalama $62,02 \pm 11,26$ yıl olarak belirlenmiştir. MM hastalarının %57,7'si (n=64) erkek olarak kaydedilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların %28,9'u (n=32) Ig G Kappa, %18,0'ı (n=20) Ig G Lambda, %14,4'ü (n=16) Ig A Kappa tipi MM hastası olarak belirlenmiştir. Hastaların %34,2'sinde (n=38) ekstramedüller myelom mevcuttur. Ekstramedüller myelom hastalarının %36,8'inde (n=14) vertebra, %34,2'sinde (n=13) kosta, %7,9'unda (n=3) iliak, 1 hastada klavikula, 1 hastada kranium şeklinde paraskletal tutulum belirlenmiştir. Ekstramedüller myelom olan hastalarının 6'sında ekstramedüller hastalık olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların %50'sinde (n=3) batın içi, %50'sinde (n=3) mediastende lenfadenopati (LAP) tespit edilmiştir.

Tablo 8. Hastaların Demografik, Multipl Myelom ve Ekstramedüller Myelom Özellikleri

	Mean \pm SS	Median (min-max)
Tanı Yaşı (yıl)	62,02 \pm 11,26	63,00 (35,00-88,00)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	47	42,3
Erkek	64	57,7
Multipl Myelom Tipi		
Ig G Kappa	32	28,9
Ig G Lambda	20	18,0
Ig A Kappa	16	14,4
Free Lambda	14	12,6
Free Kappa	12	10,8
Ig A Lambda	12	10,8
Nonsekretuar	5	4,5
Tanı Anında Ekstramedüller Myelom		
Yok	73	65,8
Var	38	34,2
Paraskletal Tutulum Yeri (n=32)		
Vertebra	14	36,8
Kosta	13	34,2
İliak	3	7,9
Klavikula	1	2,6
Kranium	1	2,6

Ekstramedüller Hastalık (n=6)		
Batın içi LAP	3	2,7
Mediasten LAP	3	2,7
Toplam	111	100,0

LAP: Lenfadenopati

Çalışmaya dahil edilen MM tanılı hastaların hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur. Hastalarda lökosit (Wbc) ortalama değeri $6,82 \pm 2,27 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin ortalama değeri $10,95 \pm 2,13 \text{ g/dl}$, platelet ortalama değeri $250,49 \pm 101,52 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$, sedimentasyon ortalama değeri ise $64,00 \pm 38,67 \text{ mm/saat}$ olarak belirlenmiştir. Hastalarda ölçülen kreatinin ortalama değeri $1,48 \pm 1,32 \text{ mg/dl}$, kalsiyum ortalama değeri $9,64 \pm 1,23 \text{ mmol/L}$, laktat dehidrogenaz (LDH) ortalama değeri $217,94 \pm 77,59 \text{ U/L}$, albümin ortalama değeri $3,72 \pm 0,69 \text{ mg/dL}$ olarak tespit edilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Mean \pm SS	Median (min-max)
Wbc ($10^3/\mu\text{L}$)	$6,82 \pm 2,27$	6,60 (2,00-14,20)
Hemoglobin (g/dl)	$10,95 \pm 2,13$	10,80 (5,20-16,90)
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	$250,49 \pm 101,52$	254,00 (22,00-572,00)
Sedimentasyon (mm/saat)	$64,00 \pm 38,67$	60,00 (4,00-140,00)
Kreatinin (mg/dl)	$1,48 \pm 1,32$	1,00 (0,32-8,90)
Kalsiyum (mmol/L)	$9,64 \pm 1,23$	9,40 (7,50-14,80)
LDH (U/L)	$217,94 \pm 77,59$	202,00 (86,00-510,00)
Total Protein (mg/dl)	$8,41 \pm 1,86$	8,20 (4,80-14,80)
Albumin (mg/dl)	$3,72 \pm 0,69$	3,80 (2,10-5,20)
CRP (mg/L)	$11,92 \pm 21,00$	5,70 (0,10-165,00)

Araştırmaya alınan MM hastalarının laboratuvar ve genetik verilerinin dağılımı Tablo 10’da özetlenmiştir. Protein elektroforez sonuçlarına göre hastalarda Ig G dağılımı $11,50 (1,50-124,00) \text{ mg/L}$, Ig A $0,60 (0,10-72,00) \text{ mg/L}$, Ig M $0,10 (0,10-28,80) \text{ mg/L}$, Kappa $50,85 (0,03-7610,00) \text{ mg/L}$, Lambda $17,35 (0,10-8650,00) \text{ mg/L}$, Kappa/Lambda oranı $2,55 (0,01-2306,00)$, Beta2 mikroglobulin $5,30 (1,60-47,40) \text{ mg/L}$ olarak tespit edilmiştir. Yapılan genetik test sonucuna göre hastaların %28,8’inde (n=32) yüksek risk, %8,1’inde (n=9) standart risk olmak üzere hastaların %36,9’unda genetik anomalinin eşlik ettiği ve %63,1’inde (n=70) genetik anomali olmadığı kaydedilmiştir.

Tablo 10. Hastalarda Genetik Verilerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Mean ± SS	Median (min-max)
Ig G (mg/L)	23,00 ± 24,99	11,50 (1,50-124,00)
Ig A (mg/L)	7,29 ± 14,21	0,60 (0,10-72,00)
Ig M (mg/L)	0,57 ± 2,84	0,10 (0,10-28,80)
Kappa (mg/L)	304,03 ± 832,82	50,85 (0,03-7610,00)
Lambda (mg/L)	247,44 ± 1003,58	17,35 (0,10-8650,00)
Kappa/Lambda	49,68 ± 232,14	2,55 (0,01-2306,00)
Beta2 Mikroglobulin (mg/L)	8,00 ± 7,45	5,30 (1,60-47,40)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Genetik Test		
Genetik Anomali yok	70	63,1
Standart Risk	9	8,1
Yüksek Risk	32	28,8

Araştırmaya dahil edilen MM olgularının kemik iliği ve PET/CT görüntülemesine ait verilerinin dağılımı Tablo 11’de sunulmuştur. Hastaların %60,4’ünün (n=67) kemik iliğinde fibrozis saptanmazken; %30,6’sında (n=34) grade 1 kemik iliği fibrozisi, %7,2 ‘sinde (n=8) grade 2 kemik iliği fibrozisi, %1,8’inde (n=2) ise grade 3 kemik iliği fibrozisi belirlenmiştir. Bu hastaların kemik iliği plazma hücre oranı $52,11 \pm 25,68$ olarak belirlenmiştir.

Multiple myelom hastalarının PET/CT görüntülemeleri değerlendirilmiştir. Bu hastaların %78,4’ünde (n=87) litik lezyon tespit edilmiştir. Litik lezyona ait Suv-max düzeyi ortalaması $68 \pm 6,06$ olarak gözlenmiştir. Hastaların %83,8’sinde (n=93) PET/CT görüntülemesinde metabolik aktivasyon tespit edilmiştir. Olguların PET/CT görüntülemelerinde ekstramedüller lezyon suv-max ortalama değeri $9,41 \pm 5,04$ olarak kaydedilmiştir.

Tablo 11. Kemik İliği ve PET/CT Bulgularının Dağılımı

	Sayı (n) / Mean ± SS	Yüzde (%) / Median (min-max)
Kemik İliği Fibrozisi		
Yok	67	60,4
Grade 1	34	30,6
Grade 2	8	7,2
Grade 3	2	1,8
Kemik İliği Plazma Hücre Oranı	$52,11 \pm 25,68$	60,00 (0,00-95,00)

PET/CT Litik Lezyon		
Yok	24	21,6
Var	87	78,4
PET/CT Litik Lezyon Suv-Max	7,68 ± 6,06	6,50 (1,60-49,30)
PET/CT Metabolik Aktivasyon		
Yok	18	16,2
Var	93	83,8
PET/CT Ekstramedüller Lezyon Suv-Max	9,41 ± 5,04	7,30 (3,20-24,30)

Çalışmanın yapıldığı MM hastalarına verilen tedaviler ve tedaviye yanıtına ait verilerin dağılımı Tablo 12’de sunulmuştur. Hastaların %73,9’una (n=82) VCD tedavisi, %11,7’sine (n=13) VRD tedavisi, %5,4’üne (n=6) VTd tedavisi verildiği belirlenmiştir. Olguların %89,2’sinde (n=99) tedaviye yanıt olduğu, %31,6’sında CR yanıt olduğu gözlenmiştir. Myelom hastalarının %56,8’ine (n=63) otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) yapıldığı kaydedilmiştir.

Tablo 12. Tedavi ve Tedavi Yanıtına Ait Verilerinin Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi Rejimi		
VCD	82	73,9
VRD	13	11,7
VTd	6	5,4
CY-DEX	3	2,7
MP	3	2,7
VEL-DEX	2	1,8
MPT	1	0,9
DARAVD	1	0,9
Tedavi Yanıtı		
sCR	12	10,8
CR	35	31,6
VGPR	21	18,9
PR	31	27,9
SD	12	10,8
Tedavi Yanıtı		
Yok	12	10,8
Var	99	89,2
Otolog Kemik İliği Transplantasyonu		
Yapılmadı	48	43,2
Yapıldı	63	56,8

Multipl myelom hastalarının evreleme ve prognoz verileri Tablo 13’de listelenmiştir. Hastaların %48,7’sinin (n=53) Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)’ne göre Evre 3, %27,0’ı (n=31) evre 2, %24,3’ü (n=27) evre 1 olarak belirlenmiştir. Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (RISS)’ne göre hastaların %20,7’si (n=23) evre 3, %59,5’i (n=66) evre 2, %19,8’i (n=22) evre 1 olarak gruplanmıştır. Olguların %29,7’sinde (n=33) tedavi sonrası nüks olduğu, nüks gelişen hastaların %30,3’ünde (n=10) nüks sırasında ekstramedüller myelom geliştiği belirlenmiştir. Nüks gelişen hastaların 3’ünde plevra sıvısı, 2’sinde nazal kavite + paraskletal tutulum, 1’inde cilt + paraskletal tutulum, 1’inde perikardiyal sıvı + cilt tutulumu, 2’sinde paraskletal tutulum, 1’inde tiroid tutulumu olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %38,7’sinin (n=43) exitus olduğu kaydedilmiştir.

Tablo 13. Evreleme ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
ISS		
Evre 1	27	24,3
Evre 2	30	27,0
Evre 3	54	48,7
RISS		
Evre 1	22	19,8
Evre 2	66	59,5
Evre 3	23	20,7
Nüks		
Yok	78	70,3
Var	33	29,7
Nüks Sırasında Ekstramedüller Myelom		
Yok	23	69,7
Var	10	30,3
Nüks Sırasında Ekstramedüller Myelom (n=10)		
Paraskletal Tutulum	2	20,0
Ekstramedüller Hastalık	5	50,0
Ekstramedüller Hastalık + Paraskletal tutulum	3	30,0
Nüksten Sonra Sağkalım Süresi (ay)	12,55 ± 12,46	9,26 (0,17-47,30)
Son Durum		
Exitus	43	38,7
Sağ	68	61,3
	Mean ± SS	Median (min-max)
Nüks Gelişme Süresi (ay)	27,41 ± 12,56	26,15 (7,50-54,23)

ISS: Uluslararası evreleme sistemi

RISS: Güncellenmiş uluslararası evreleme sistemi

Multipl myelom hastalarının ekstramedüller myelom varlığına göre demografik, MM tipleri ve genetik özelliklerinin dağılımı Tablo 14'te verilmiştir. Multiple myelom tipleri ağır zincire göre gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, MM tipi ve genetik test sonucu dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Multipl myelom tipleri nonsekretuar grupları göz ardı edilerek hafif zincirlerine göre gruplandırıldı. Ekstramedüller myelom olan hastalarda lambda oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,019$).

Tablo 14. Hastaların Demografik, MM tipi, Genetik Tanı Varlığının Ekstramedüller Myeloma Göre Dağılımı

	Ekstramedüller Myelom Yok (n=73)	Ekstramedüller Myelom Var (n=38)	Test Değeri	p
Tanı Yaşı (yıl)	62,15 ± 10,95	61,76 ± 11,98	0,171*	0,864
Cinsiyet				
Kadın	32 (43,8)	15 (39,5)	0,195**	0,659
Erkek	41 (56,2)	23 (60,5)		
MM Ağır Zincir Tipi				
Ig G	34 (46,6)	18 (47,4)		
Ig A	21 (28,8)	7 (18,4)	1,880**	0,391
Free - Nonsekretuar	18 (24,6)	13 (34,2)		
MM Hafif Zincir Tipi				
Kappa	45 (64,3)	15 (40,5)	5,541**	0,019
Lambda	25 (35,7)	22 (59,5)		
Genetik Test Sonucu				
Anomali Yok	50 (68,5)	20 (52,6)		
Standart Risk	6 (8,2)	3 (7,9)	3,271**	0,195
Yüksek Risk	17 (23,3)	15 (39,5)		

Mean±Standart Sapma; Median (min-max); n(%)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Fisher Exact Testi

Multipl myelom hastalarında ekstramedüller myelom varlığına göre PET/CT bulgularının dağılımı Tablo 15 ile incelenmiştir. Ekstramedüller myelom varlığına göre PET/CT litik lezyon Suv-Max dağılımı istatistiki olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Ekstramedüller myelom olan hastalarda PET/CT de litik lezyon varlığı ve PET/CT de metabolik aktivasyon varlığı ekstramedüller myelom olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; $p=0,040$; $p=0,005$).

Tablo 15. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre PET/CT Bulgularının Dağılımı

	Ekstramedüller Myelom Yok (n=73)	Ekstramedüller Myelom Var (n=38)	Test Değeri	p
PET-CT Litik Lezyon				
Yok	20 (27,4)	4 (10,5)	4,197*	0,040
Var	53 (72,6)	34 (89,5)		
PET-CT Litik Lezyon Suv-Max	6,2 (2,1-19,2)	7,1 (1,6-49,3)	1,209**	0,227
PET-CT Metabolik Aktivasyon				
Yok	17 (23,3)	1 (2,6)	7,848*	0,005
Var	56 (76,7)	37 (97,4)		

Median (min-max); n(%)

*: Pearson Ki-kare Testi

**: Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan hastaların hematolojik, biyokimyasal, immünglobulin parametrelerinin ekstramedüller myelom varlığına göre karşılaştırılması Tablo 16'da değerlendirilmiştir. Ekstramedüller myelom varlığına göre laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiki fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 16. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Ekstramedüller Myelom Yok (n=73)	Ekstramedüller Myelom Var (n=38)	Test Değeri	p
Wbc (10³/μL)	6,55 ± 2,24	7,33 ± 2,26	1,739*	0,085
Hemoglobin (g/dl)	11,42 ± 2,11	10,70 ± 2,11	1,693*	0,093
Platelet (10³/μL)	272,32 ± 110,74	239,12 ± 95,19	1,647*	0,102
Sedimentasyon (mm/h)	63,29 ± 36,82	65,37 ± 42,49	0,268*	0,789
Kreatinin (mg/dl)	1,00 (0,38-8,90)	1,04 (0,50-4,50)	0,025**	0,980
Kalsiyum (mmol/L)	9,50 (7,50-14,80)	9,40 (8,40-13,80)	0,078**	0,938
LDH (U/L)	200,0 (101,0-510,0)	214,50 (86,00-436,00)	0,709**	0,479
Total Protein (mg/dl)	8,44 ± 1,78	8,36 ± 2,03	0,205*	0,838
Albumin (mg/dl)	3,73 ± 0,68	3,68 ± 0,72	0,330*	0,742
CRP (mg/L)	7,00 (0,10-165,00)	4,50 (0,10-53,30)	0,488**	0,626
Ig G (mg/L)	11,50 (1,90-124,00)	13,50 (1,50-103,00)	0,594**	0,553
Ig A (mg/L)	0,60 (0,10-72,00)	0,60 (0,20-44,80)	0,227**	0,821
Ig M (mg/L)	0,10 (0,10-8,00)	0,10 (0,10-28,80)	1,093**	0,274
Kappa (mg/L)	70,00 (0,08-7610,00)	27,00 (0,03-1730,00)	1,859**	0,063
Lambda (mg/L)	17,20 (3,30-8650,00)	24,00 (0,10-4700,00)	0,669**	0,503
Kappa/Lambda	2,90 (0,01-2306,00)	0,43 (0,01-288,00)	1,790**	0,073
Beta2 Mikroglobulin(mg/L)	5,20 (1,60-30,00)	5,50 (1,60-47,40)	0,721**	0,471

Mean±Standart Sapma; Median (min-max)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

**: Mann Whitney U Testi

Multiple myelom olgularının ekstramedüller myelom varlığına göre tedavi ve prognoz ilişkili verilerinin dağılımı Tablo 17’de sunulmuştur. Ekstramedüller myelom varlığına göre tedavi yanıt ve RISS evrelemelerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ekstramedüller myelom olan MM hastalarında ekstramedüller myelom olmayan MM hastalarına göre ISS evre 3 oranı anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p=0,003$). Ekstramedüller myelom olan MM hastalarında nüks ve exitus oranı anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla; $p=0,003$; $p=0,010$). Bu hastalarda nüks gelişme sürelerinin dağılımında istatistiki fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 17. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Tedavi ve Prognoz İlişkili Verilerin Dağılımı

	Ekstramedüller Myelom Yok (n=73)	Ekstramedüller Myelom Var (n=38)	Test Değeri	p
Tedavi Yanıtı				
SCR	8 (11,0)	4 (10,5)		
CR	24(32,9)	11(28,9)	0,450	0,978
VGPR	14(19,2)	7(18,4)		
PR	20(27,4)	11(28,9)		
SD	7(9,6)	5(13,2)		
Tedavi Yanıtı				
Yok	7 (9,6)	5 (13,2)	0,330*	0,566
Var	66 (90,4)	33 (86,8)		
ISS				
Evre 1	14 (19,2)	13 (34,2)		
Evre 2	25 (34,2)	5 (13,2)	6,622*	0,003
Evre 3	34 (46,6)	20 (52,6)		
RISS				
Evre 1	12 (16,4)	10 (26,3)	1,932*	0,381
Evre 2	44 (60,3)	22 (57,9)		
Evre 3	17 (23,3)	6 (15,8)		
Nüks				
Yok	58 (79,5)	20 (52,6)	8,605*	0,003
Var	15 (20,5)	18 (47,4)		
Son Durum				
Exitus	22 (30,1)	21 (55,3)	6,648*	0,010
Sağ	51 (69,9)	17 (44,7)		
Nüks Gelişme Süresi (ay)	30,33 ± 14,65	24,83 ± 10,14	1,246**	0,222

Mean±Standart Sapma; Median (min-max)

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Ekstramedüller myelom varlığına göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler ile çok değişkenli regresyon analizi yapılarak Tablo 18’de sunulmuştur. Çalışmada kurulan modele göre MM hafif zincir tipinin lambda olması kappaya olmasına göre ekstramedüller myelom riskini 3,566 kat (OR:3,566 (CI:1,332-9,595)) (p=0,011); metabolik aktivasyon varlığının ekstramedüller myelom hastalık riskini 40,477 kat (OR:40,477 (CI=1,727-948,938) (p=0,021)); nüks varlığının ekstramedüller myelom hastalık riskini 3,550 kat (OR:3,550 (CI=1,250-10,085) (p=0,017)); ISS hastalık evresinin 3 olmasının evre 1 olmasına göre ekstramedüller myelom hastalık riskini 0,165 kat (OR:0,165 (CI=0,042-0,646) arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 18. Ekstramedüller Myelom Varlığına Etki Eden Faktörler

	B	SE	p	Exp (B)	%95 CI
MM Hafif Zincir Tipi (Kappa)	1,272	0,502	0,011	3,566	1,332-9,595
PET/CT Litik Lezyon (yok)	-0,972	1,156	0,401	0,378	0,039-3,647
PET/CT Metabolik Aktivasyon (yok)	3,701	1,610	0,021	40,477	1,727-948,938
ISS (1)	-1,800	0,696	0,010	0,165	0,042-0,646
ISS (2)	-0,536	0,540	0,321	0,585	0,203-1,688
Nüks (yok)	1,267	0,533	0,017	3,550	1,250-10,085
Son Durum (exitus)	0,682	0,506	0,178	1,978	0,734-5,332
Constant	-1,553	0,580	0,007		

Cox&Snell R Square: 0,266; Nagelkerke R Square: 0,367; Accuracy: %65,4

Multipl myelom hastalarının nüks varlığına göre demografik, MM ve genetik özelliklerinin dağılımı Tablo 19’da verilmiştir. Yaş, multiple myelom tipi, cinsiyet, ve genetik test sonucu dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edilmiştir (p>0,05).

Tablo 19. Hastaların Demografik, Multiple Myelom Tipi, Genetik Test Sonucunun Nüks Varlığına Göre Dağılımı

	Nüks Yok (n=78)	Nüks Var (n=33)	Test Değeri	p
Tanı Yaşı (yıl)	63,05 ± 11,48	59,58 ± 10,47	1,494*	0,138
Cinsiyet				
Kadın	36 (46,2)	11 (33,3)	1,561**	0,211
Erkek	42 (53,8)	22 (66,7)		
MM Ağır Zincir Tipi				
Ig G	38 (48,7)	14 (42,4)		
Ig A	21 (26,9)	7 (21,2)	1,692**	0,429
Free - Nonsekretuar	19 (24,3)	12 (36,4)		
MM Hafif Zincir Tipi				
Kappa	40 (53,3)	20 (62,5)	0,765**	0,382
Lambda	35 (46,7)	12 (37,5)		
Genetik Test				
Anomali Yok	49(62,8)	21(63,6)		
Standart Risk	7 (25,9)	2 (18,2)	0,281***	0,869
Yüksek Risk	20 (74,1)	9 (81,8)		

Mean±Standart Sapma; Median (min-max); n(%)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

**: Pearson Ki-kareTesti,

***: Fisher Exact Testi

Multiple myelom hastalarında nüks varlığına göre PET/CT bulgularının dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark izlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Nüks Varlığına Göre PET/CT Bulgularının Dağılımı

	Nüks Yok (n=78)	Nüks Var (n=33)	Test Değeri	p
PET/CT Litik Lezyon				
Yok	17 (21,8)	7 (21,2)	0,005*	0,946
Var	61 (78,2)	26 (78,8)		
PET/CT Litik Lezyon Suv-Max	6,30 (1,80-49,30)	6,65 (1,60-21,00)	0,107**	0,915
PET/CT Ekstramedüller Lezyon Suv-Max	10,47 ± 6,01	8,16 ± 3,35	1,506***	0,142
PET/CT Metabolik Aktivasyon				
Yok	14 (17,9)	4 (12,1)	0,580*	0,446
Var	64 (82,1)	29 (87,9)		

Median (min-max); n(%)

*: Pearson Ki-kareTesti **: Mann Whitney U Testi ***: Bağımsız Gruplarda T Testi

Çalışmaya alınan hastaların hematolojik, biyokimyasal immünglobulin parametrelerinin nüks varlığına göre karşılaştırılması Tablo 21’de değerlendirilmiştir. Laboratuvar parametrelerinin nüks varlığına göre dağılımında istatistiki fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 21. Nüks Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Nüks Yok (n=78)	Nüks Var (n=33)	Test Değeri	p
Wbc (10³/µL)	6,70 (2,00-12,40)	6,30 (3,20-14,20)	0,468*	0,640
Hemoglobin (g/dl)	10,94 ± 2,20	10,97 ± 1,97	0,082**	0,935
Platelet (10³/µL)	255,48 ± 101,11	248,37 ± 102,27	0,336**	0,737
Sedimentasyon (mm/h)	64,45 ± 39,94	62,94 ± 36,08	0,187**	0,852
Kreatinin (mg/dl)	1,01 (0,38-8,90)	0,98 (0,50-4,10)	0,871*	0,384
Kalsiyum (mmol/L)	9,40 (7,50-14,80)	9,40 (8,40-14,70)	0,904*	0,366
LDH (U/L)	196,00 (101,00-425,00)	208,50 (86,00-510,00)	0,490*	0,624
Total Protein (mg/dl)	8,05 (4,80-14,80)	8,50 (5,40-11,40)	0,816*	0,414
Albumin (mg/dl)	3,80 (2,20-5,20)	4,00 (2,10-4,80)	0,546*	0,585
CRP (mg/L)	5,10 (0,10-165,00)	7,00 (0,50-84,00)	0,546*	0,585
Ig G (mg/L)	11,25 (1,50-124,00)	13,60 (2,20-87,30)	0,794*	0,427
Ig A (mg/L)	0,55 (0,10-54,90)	1,00 (0,20-72,00)	0,468*	0,640
Ig M (mg/L)	0,10 (0,10-8,00)	0,15 (0,10-28,80)	1,373*	0,170
Kappa (mg/L)	50,00 (0,03-7610,00)	54,00 (0,28-1220,00)	0,106*	0,916
Lambda (mg/L)	20,70 (0,20-8650,00)	14,70 (0,10-584,00)	1,470*	0,141
Kappa/Lambda	2,00 (0,01-2306,00)	7,30 (0,007-135,50)	0,891*	0,373
Beta2 Mikroglobulin (mg/L)	4,90 (1,60-30,00)	5,40 (1,60-47,40)	0,829*	0,407

Mean±Standart Sapma; Median (min-max)

*: Mann Whitney U Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Multiple myelom olgularının nüks varlığına göre tedavi ve prognoz ilişkili verilerinin dağılımı Tablo 22’de sunulmuştur. Nüks olan hastalarda nüks olmayan hastalara göre exitus oranları istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0,26) ISS ve RISS evrelemelerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Bu hastalarda ortalama sağ kalım sürelerinin dağılımında istatistiki fark belirlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 22. Nüks Varlığına Göre Prognoz İlişkili Verilerin Dağılımı

	Nüks Yok (n=78)	Nüks Var (n=33)	Test Değeri	p
ISS				
Evre 1	18 (23,1)	9 (27,3)		
Evre 2	22 (28,2)	8 (24,2)	0,303**	0,859
Evre 3	38 (48,7)	16 (48,5)		
RISS				
Evre 1	14 (17,9)	8 (24,2)		
Evre 2	46 (59,0)	20 (60,6)	1,177**	0,555
Evre 3	18 (23,1)	5 (15,2)		
Son Durum				
Exitus	25 (32,1)	18 (54,5)	4,944**	0,026
Sağ	53 (67,9)	15 (45,5)		
Ortalama Sağkalım Süresi (ay)	40,94 ± 19,86	28,21 ± 19,05	3,178***	0,002

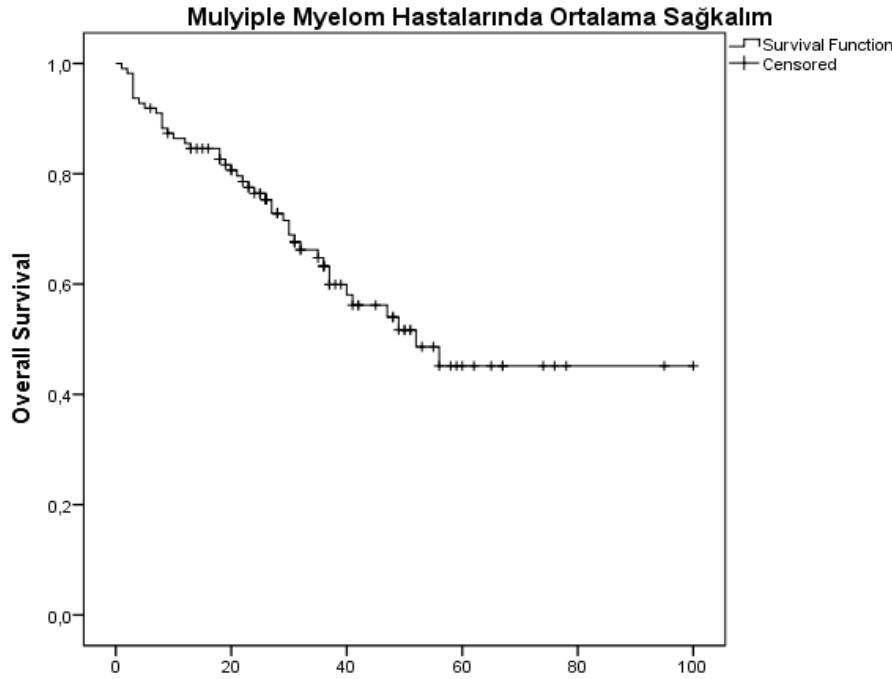
Mean±Standart Sapma; n (%)

*: Fisher Exact Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

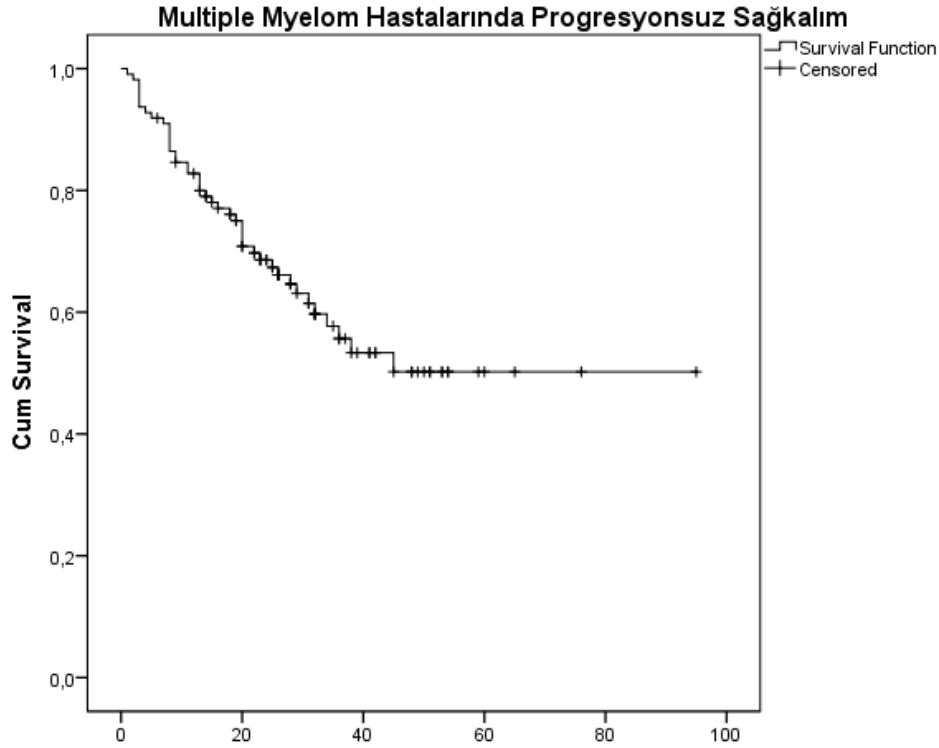
***: Bağımsız Gruplarda T Testi

Çalışmaya alınan hastaların ortalama sağkalım süresine ait grafik Şekil 2’de sunulmuştur. Tüm hastalarda ortalama sağkalım süresi 60,237 (CI: 51,410-69,063) ay olarak belirlenmiştir.



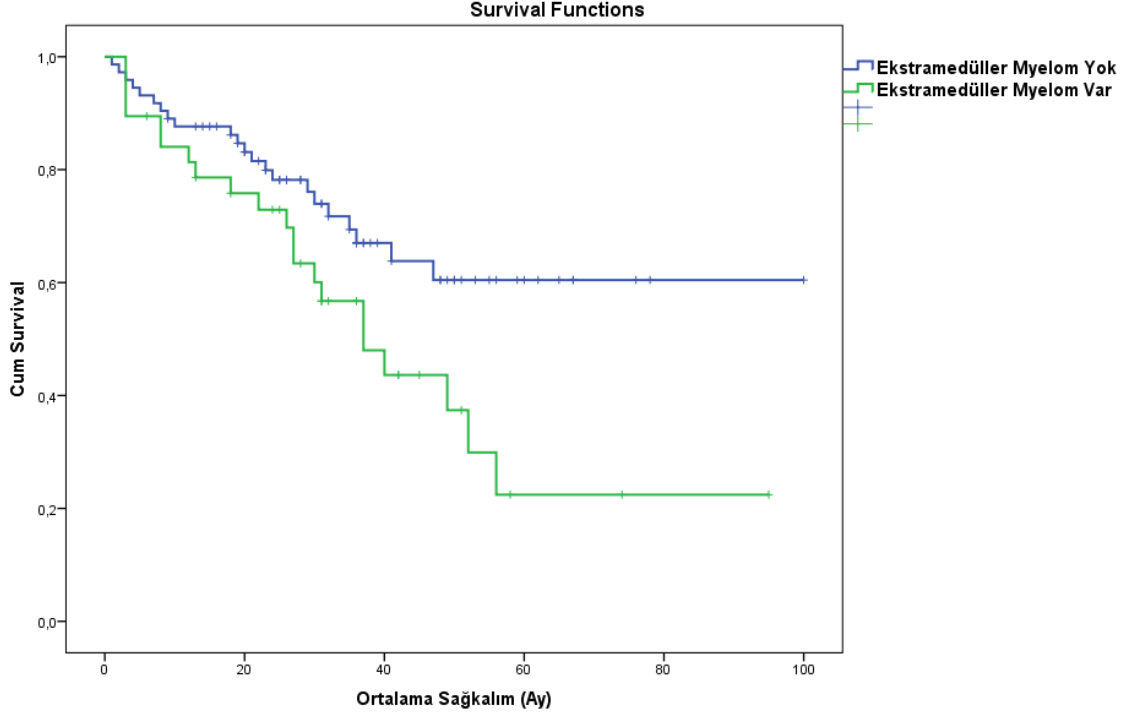
Şekil 2. Hastalarda Ortalama Sağkalım Süresi

Hastaların progresyonsuz sağkalım süresine ait grafik Şekil 3'te sunulmuştur. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi 57,523 (CI: 48,890-66,156) ay olarak belirlenmiştir.



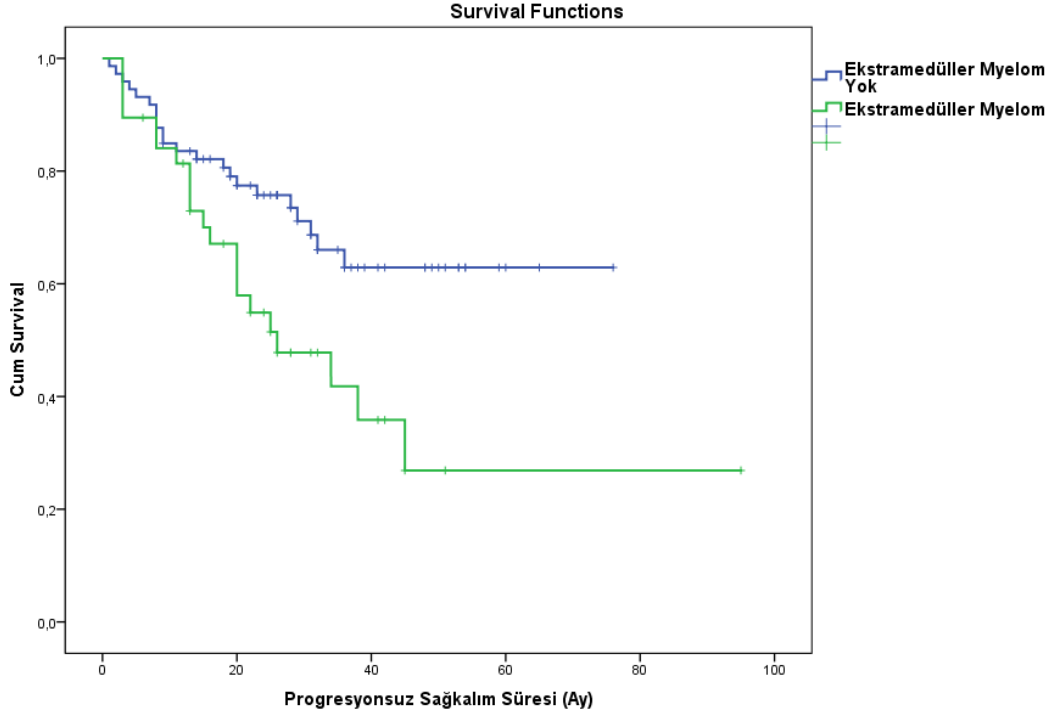
Şekil 3. Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Süresi

Multipl myelom hastalarında ekstramedüller myelom (n=38) varlığının ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Ekstramedüller myelom bulunmayan hastalarda sağkalım süresi ortalaması 69,638 (CI: 59,283-79,993) ay; ekstramedüller myelom bulunanlarda sağkalım süresi ortalaması 44,569 (CI: 32,399-56,740) ay olarak kaydedilmiştir. Ekstramedüller myelom bulunmasının ortalama sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde azalttığı belirlenmiştir (p=0,027) (Şekil 4).



Şekil 4. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Ortalama Sağkalım Süresi

Multipl myelom hastalarında ekstramedüller myelom varlığının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Ekstramedüller myelom bulunmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 54,354 (CI: 46,893-61,815) ay; ekstramedüller myelom bulunanlarda progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 41,229 (CI: 27,205-55,252) ay olarak kaydedilmiştir. Ekstramedüller myelom bulunmasının progresyonsuz sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde azalttığı belirlenmiştir ($p=0,010$) (Şekil 5).



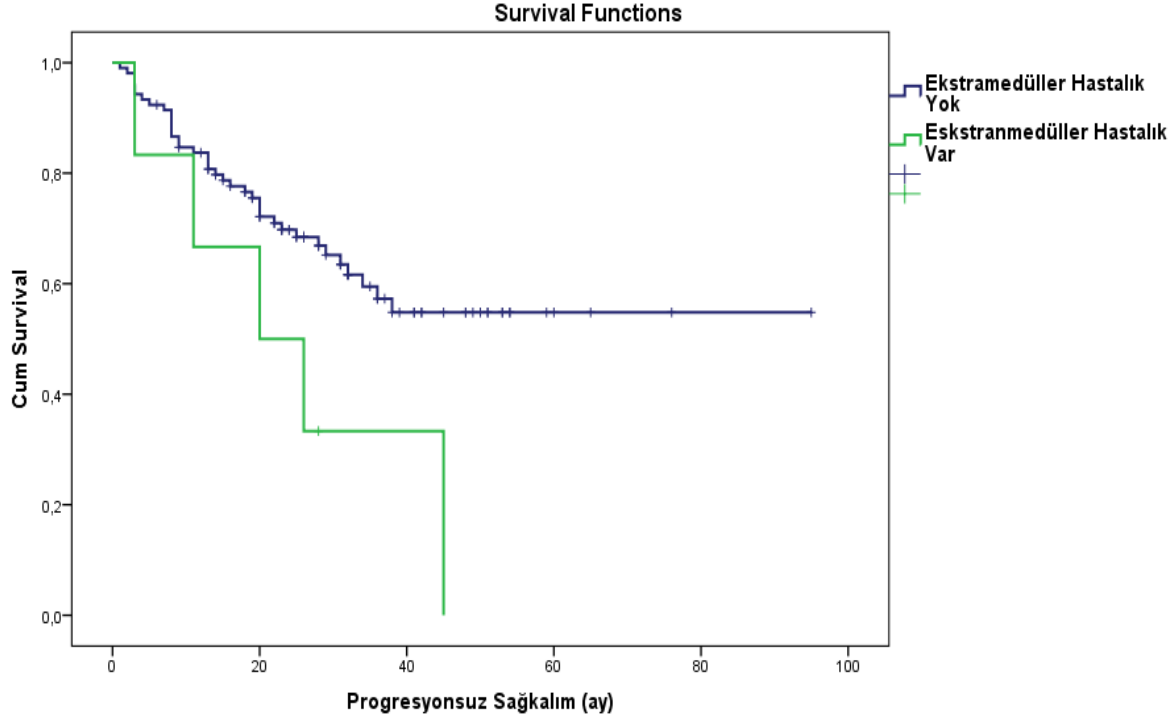
Şekil 5. Ekstramedüller Myelom Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Süresi

Çalışmaya alınan myelom hastalarında tanı anında ekstramedüller hastalığı olan 6 hasta ile ekstramedüller hastalığı olmayan 105 hastanın prognozu karşılaştırılmıştır. Ekstramedüller hastalığı olan 6 hastanın %83,3'ünün (n=5), ekstramedüller hastalığı olmayan myelom hastalarının %36,2'sinin (n=38) exitus olduğu belirlenmiştir. Ekstramedüller hastalığı olan hasta grubunda exitus oranının ekstramedüller hastalığı olmayan myelom hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,032).

Multipl myelom hastalarında tanı anında ekstramedüller hastalık (n=6) varlığının ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Ekstramedüller hastalığı bulunmayan MM hastalarında sağkalım süresi ortalaması 63,283 (CI=54,265-72,301) ay; ekstramedüller hastalığı olanlarda sağkalım süresi ortalaması 33,167 (CI=15,878-50,455) ay olarak kaydedilmiştir. Ekstramedüller hastalık bulunmasının sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde değiştirmedığı tespit edilmiştir (p=0,082).

Multipl myelom hastalarında tanı anında ekstramedüller hastalık varlığının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Ekstramedüller hastalığı bulunmayan myelom hastalarında progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 60,327 (CI=51,642-69,013) ay; ekstramedüller hastalığı olanlarda progresyonsuz sağkalım süresi

ortalaması 25,00 (CI=10,827-39,173) ay olarak kaydedilmiştir. Ekstramedüller hastalık bulunmasının progresyonsuz sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde azalttığı tespit edilmiştir (p=0,039) (Şekil 6).

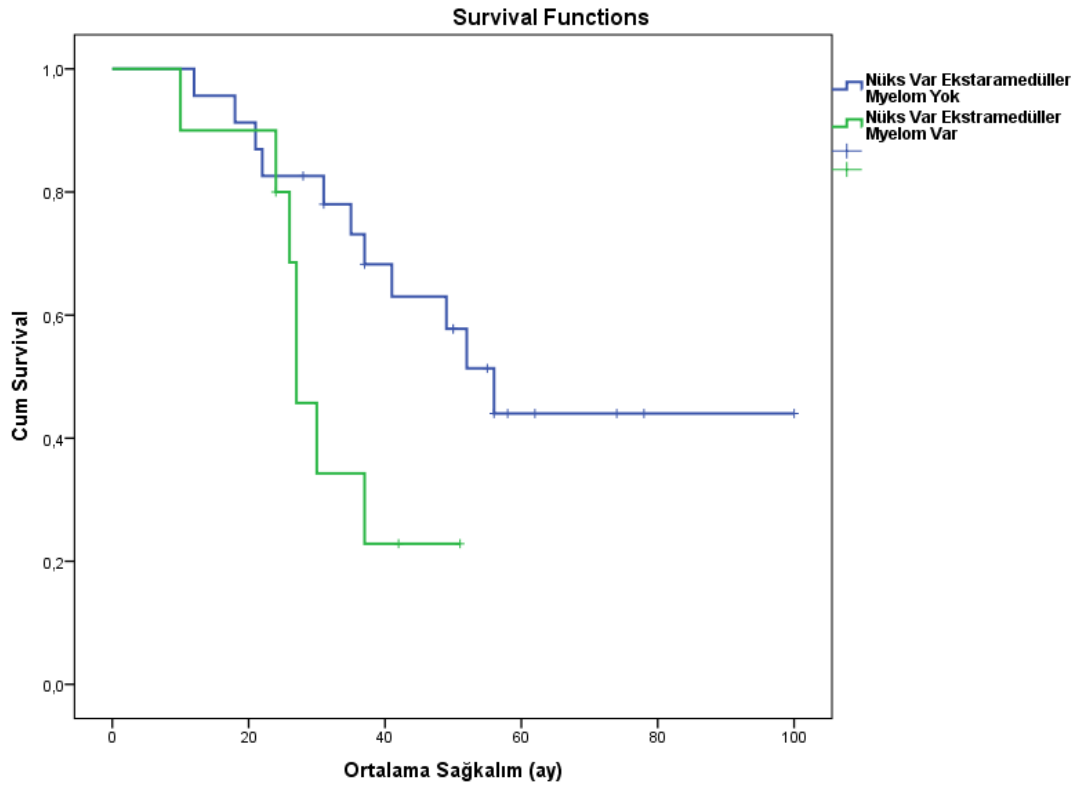


Şekil 6. Ekstramedüller Hastalık Varlığına Göre Progresyonsuz Sağkalım Süresi

Multipl myelom hastalarında tanı anında paraskletal tutulum (n=32) varlığının ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Paraskletal tutulum bulunmayan myelom hastalarında sağkalım süresi ortalaması 64,664 (CI=54,294-75,033) ay; paraskletal tutulum olan hastalarda sağkalım süresi ortalaması 49,491 (CI=34,976-64,006) ay olarak kaydedildi. Myelom hastalarında paraskletal tutulum bulunmasının sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde değiştirmedığı tespit edilmiştir (p=0,151).

Multipl myelom hastalarında tanı anında paraskletal tutulum varlığının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Paraskletal tutulum bulunmayan myelom hastalarında progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 51,306 (CI=43,892-58,720) ay; paraskletal tutulum olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 46,861 (CI=31,128-62,594) ay olarak belirlendi. Paraskletal tutulum bulunmasının progresyonsuz sağkalım süresini istatistiki olarak anlamlı düzeyde değiştirmedığı kaydedilmiştir (p=0,091).

Nüks gelişen (n=33) Multiple Myelom hastalarında ekstramedüller myelom (n=10) varlığının ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Nüks gelişen ve ekstramedüller myelom bulunmayan hastalarda sağkalım süresi ortalaması 64,290 (CI: 49,490-79,090) ay; nüks gelişen ve ekstramedüller myelom bulunan hastalarda sağkalım süresi ortalaması 31,857 (CI: 23,953-39,762) ay olarak kaydedildi. Nüks geliştiği zaman ekstramedüller myelom bulunmasının ortalama sağkalım süresini istatistiki olarak önemli düzeyde azalttığı belirlenmiştir (p=0,036) (Şekil 7).



Şekil 7. Nüks Gelişen Hastalarda EMM Varlığına Göre Ortalama Sağkalım Süresi

5. TARTIŞMA

Multipl myelom, immunoglobülin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ve bu hücrelerin monoklonal immunoglobülin üretimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir. MM tüm kanserlerin yaklaşık %1-2 'sini oluşturur. Hematolojik maligniteler arasında lenfomalardan sonra ikinci sırada yer alır ve hematolojik malignitelerin ortalama %10'unu oluşturur (1). Kemik iliği dışında klonal plazma hücrelerinin varlığı ekstramedüller myelom (EMM) olarak tanımlanır. EMM; kemik ilişkili plazmositom (paraskletal tutulum) ve ekstramedüller hastalık olarak 2 ana alt grupta sınıflandırılmaktadır. Kemik ilişkili plazmositolar, kortikal kemiğin hasarı sonrası aksiyel kemikte (kosta, vertebra, kafatası, sternum ve pelvis) ortaya çıkan tümoral kitlelerdir. Ekstramedüller hastalık hematojen yayılıma sekonder gelişen, kemik iliğinden uzak bir anatomik alanda (çoğunlukla karaciğer, deri, santral sinir sistemi, plevra, böbrekler, lenf nodları ve pankreas) görülen plazma hücre infiltrasyonu veya yumuşak doku tümörleri olarak tanımlanır. PET/BT, MR gibi sensitif görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla daha yüksek oranlarda EMM saptanmaya başlanmıştır. MM hastalarında tanı anında EMM %6-8 iken, hastalık seyrinde bu oranın %10-30'a ulaştığı gösterilmiştir (44, 68). Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile EMM görülme sıklığı artmıştır. Bu çalışma ile MM tanılı hastalarda EMM'nin sıklığı, tutulum bölgeleri, hematolojik - biyokimyasal verilerle ilişkisi ve prognoza etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MM, erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülmektedir ve ortalama görülme yaşı 65'tir. Aynı şekilde EMM'nin de erkeklerde daha sık izlendiği ve ortalama yaşının daha genç olduğu bildirilmiştir (69). Gagelman ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada EMM'ye sahip hastaların yaş ortalamalarının 60 ve %56,5'inin erkek olduğu görülmüştür (70). Avivi ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada da benzer şekilde hastaların yaş ortalamalarının 63 ve erkek cinsiyetin (%60) daha üstün olduğu görülmüştür (71). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak EMM olan hastaların yaş ortalamalarının $61,76 \pm 11,98$ ve %60,5'inin erkek üstünlüğünde olduğu görülmüştür.

MM hastalarında tanı anında EMM %6-8 iken, hastalık seyrinde bu oranın %10-30'a ulaştığı gösterilmiştir. Gagelman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MM tanılı hastaların %18,2'sinde (70), Varettoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %13'ünde (69), Baek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %17,1'inde EMM saptanmıştır (72). Bizim çalışmamızda ise tanı anında EMM varlığı %34,2 ile literatürün biraz üstünde bir oranda

saptanmıştır. Literatürdeki yayınlara kıyasla çalışmamızda EMM insidansının yüksek olmasını ön planda merkezimizdeki PET/BT yönteminin yaygın olarak kullanılmasına ve çalışmamıza tanı anında PET/BT'si olan hastaların dahil edilmesinden dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz.

EMM olan hastalarda tanı anında paraskletal tutulum sıklığı %7-34,4, ekstramedüller hastalık sıklığı ise %1,75-6,5 aralığında değişmektedir. Paraskletal tutulum olarak en sık vertebra, kosta, kafatası, sternum, humerus, ilium tutulumu görülmektedir. Ekstramedüller hastalık olarak çoğunlukla karaciğer, plevra, deri, lenf nodları, santral sinir sistemi, böbrekler ve pankreas tutulmaktadır (73). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak tanı anında paraskletal tutulum %28,8, ekstramedüller hastalık %5,4 olarak saptanmıştır ve tutulum bölgeleri olarak literatürdeki tutulum sıklıklarına benzerdir. Takibinde nüks gelişen MM tanılı hastaların EMM içeren gruplarında paraskletal tutulum sıklığı %6-34,2, ekstramedüller hastalık sıklığı %3,5-11 aralığında değişmektedir (73). Weinstock ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise nüks gelişen hastalarda EMM'nin sıklıkla ekstramedüller hastalık olarak (%43,5) tutulum yaptığı gözlenmiştir (74). Bizim çalışmamızda hastaların takibi sırasında 111 hastanın 33'ünde (%29,7) nüks geliştiği ve nüks gelişen 33 hasta arasında yapılan incelemede ise 10 hastada (%30,3) EMM varlığı gözlenmiştir. EMM olan hastaların tutulum alanları değerlendirildiğinde ise %50 ekstramedüller hastalık, %30 ekstramedüller hastalık + paraskletal tutulum ve %20 oranla paraskletal tutulum görülmüştür. Literatürde nüks varlığında paraskletal tutulumun daha sık görüldüğü belirtilmiş olsa da bazı çalışmalarda ekstramedüller hastalık tutulum sıklığının görülmesi ve bizim çalışmamızda da aynı sonuçların gözlenmesi literatürden farklılık göstermektedir. Bu farklılığın, ön planda çalışmamızda bu grupta yer alan hasta sayısının sınırlılığından kaynaklandığı düşünülmektedir (n=10).

MM tanılı hastalarda evrelemede ve prognozu değerlendirmede bazı önemli kan parametreleri mevcuttur. ISS evreleme sistemi hastaların beta-2 mikroglobülin ve serum albümin düzeylerine göre evreleme yapmaktadır. Yüksek LDH seviyeleri, anemi, trombositopeni, beta-2 mikroglobülin yüksekliği hastaların sağkalımı üzerine olumsuz etki göstermekle birlikte EMM'li hastalarda klasik MM'li hastalara göre daha sık görülmektedir (69). Çalışmamızda her ne kadar EMM'li hastalar ile EMM olmayan hastalar arasında genel olarak laboratuvar değerlerinde istatistiki anlamlılık görülmesi de EMM olan hastalarda daha yüksek LDH ve beta-2 mikroglobülin seviyeleri ile daha düşük anemi, platelet, serum albümin seviyeleri izlenmiş ve literatüre uygunluk gözlenmiştir.

Literatüre bakıldığında MM hastalarında IgG ağır zincir ve kappa hafif zincir alt tipinin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Bu durum genel olarak EMM hastalarında da geçerlidir. Gagelman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada myelom alt tiplerine göre EMM’li hastalar değerlendirildiğinde IgG alt tipi %73,5 ve kappa hafif zincir alt tipi %55,7 ile daha sık bulunmuştur (70). Varettoni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IgG alt tipi %60 ve kappa hafif zincir alt tipi daha sık bulunmuştur (69). Shuhui Deng ve arkadaşlarının EMM’si olan 54 MM tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise IgG alt tipi çoğunluk göstermekte iken kappa ve lambda hafif zincir alt tipine sahip hastaların sayısı benzer görülmüştür ($\kappa/\lambda=1.06$) (75). Bizim çalışmamızda literatüre benzer olarak EMM olan hastalarda IgG alt tipi %47,4 ile benzerlik gösterirken literatürden farklı olarak hafif zincirde istatistiki düzeyde anlamlı derecede lambda (%59,5) sıklığı görülmüştür ($p=0,019$).

Bir çok çalışmada EMM’ye sahip hastalarda yüksek riskli sitogenetik değişikliklerin sık görüldüğü ve bu değişikliklerin prognoz üzerinde negatif etki yaptığı gösterilmiştir (71,76). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak EMM olan hastaların %39,5’inde ($n=15$) yüksek riskli sitogenetik değişiklikler gözlenmiştir.

MM tanılı hastalarda EMM’nin taranması amacıyla IMWG tanı anında PET/BT kullanılmasını önermektedir. PET/BT ile tutulum alanının anatomik lokalizasyonu yanında metabolik aktivitesi de değerlendirilmektedir. Çalışmamızda EMM varlığı olan 38 hastanın PET/BT’leri değerlendirildiğinde %89,5’inde litik lezyon, %97,4’ünde metabolik aktivasyon görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçlar EMM olan hastalarda daha fazla litik lezyon ve metabolik aktivasyon görülebileceğini düşündürmektedir.

MM tanılı hastalarda prognoz açısından ISS, R-ISS, Durie Salmon evrelemeleri kullanılmaktadır ve ileri evrelerin daha kötü sağkalımla ilişkisi olduğu bilinmektedir. MM tanılı hastalarda ayrıca EMM varlığı diğer risk faktörlerinden ve prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (77). Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada EMM olan hasta grubunun daha kötü prognostik davranışlar sergilediği görülmüştür (78). Çin merkezli bir çalışmada EMM olan 46 MM hastası ile EMM olmayan 53 MM hastasının karşılaştırılmasında ortalama sağkalım EMM olan grupta anlamlı şekilde daha kısa saptanmıştır (42,6 ay ile 53,9 ay) (79). Gagelman ve arkadaşlarının EMM’ye sahip 682 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ileri ISS ve ileri Durie Salmon evresinin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (ISS ve DS sırasıyla: $p=001$; $p=002$). Beksaç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ISS evre I ile evre II/III hasta grupları karşılaştırılmış ve ileri ISS evresinin genel sağkalım üzerine kötü etki ettiği gösterilmiştir (80). Montefusco ve

arkadaşlarının 267 EMM'li hastada yaptıkları bir çalışmada ise ISS evre I ve evre III hasta grupları karşılaştırılmış ve ISS evre III'e sahip hastalarda ortanca ortalama sağkalım daha kısa olduğu gözlenmiştir (HR 2.36, 95%CI: 1.98-2.82; p<0,001) (76). Bizim çalışmamızda da EMM olan hastaların %52,6'sı ISS evre III olup EMM olmayan MM hastalarına göre ileri evrede anlamlı farklılık gözlenmiştir. Hastalığın takibinde nüks gelişme durumu incelendiğinde EMM olan hastalarda %47,4 oranında nüks gözlenmiş olup EMM olmayan gruba göre anlamlı olarak farklılık gözlenmiştir. Ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından yapılan değerlendirmede EMM olan gruptaki hastalarda ortalama sağkalım süresi 44,569 (CI: 32,399-56,740) ay, progresyonsuz sağkalım süresi 41,229 (CI: 27,205-55,252) ay iken EMM olmayan grupta ortalama sağkalım süresi 69,638 (CI: 59,283-79,993) ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 54,354 (CI: 46,893-61,815) ay olarak gözlenmiştir ki bu sonuçlar her iki grupta da anlamlı farklılıklar içermektedir (sırasıyla p=0,027; p=0,010). EMM olan hastaların %55,3'ünün exitus olduğu gözlemlenmiş olup EMM olmayan grup ile karşılaştırıldığında (%30,1) yaşamla bağdaşma açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastaların takibi sırasında nüks gelişme süresi (ay) olarak yapılan değerlendirmede anlamlı bir fark görülmesine de EMM olan hastalarda daha erken sürede nüks gelişmiş olduğu gözlenmektedir (24,83 ± 10,14; 30,33 ± 14,65). Tüm bu verilerin ışığında EMM varlığının MM hastalarında hastalığın prognozunu etkileyen, hastalığın nüks ve sağkalım süresini azaltan önemli bir faktör olduğu söylenebilmektedir.

Tanı anında EMM tutulumunun çeşitliliğine göre yapılan çalışmalarda sağkalımların farklı olduğu gösterilmiştir. Gagelman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada paraskletal tutulumu olan hastalar ile EMM olmayan hastaların ortalama ve progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,09). Aynı çalışmada ekstramedüller hastalığı olan hastalar ile EMM olmayan hastaların ortalama ve progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001) (70). Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda da paraskletal tutulumu olan hastalarda sağkalımda bir farklılık görülmezken ekstramedüller hastalığı olan hastalarda progresyonsuz ve ortalama sağkalımda anlamlı azalma görülmüştür. Bu durum tanı anında ekstramedüller hastalık tutulumu olan hastaların prognozlarının daha kötü gidebileceğine dair bizlere fikir vermektedir.

6. SONUÇ

Son yıllarda PET/BT, MRI gibi görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla kullanılmasıyla birlikte MM hastalarında EMM görülme sıklığı artmıştır. EMM diğer risk ve prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu için net olarak ortaya konması gereken konu haline gelmiştir.

Çalışmamızda literatüre benzer olarak EMM'ye sahip hastalarda erkek cinsiyetin üstünlüğü ve yaş ortalamasının $61,76 \pm 11,98$ ile literatüre benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. Literatürdeki birçok yayına kıyasla çalışmamızda EMM sıklığı daha yüksek saptanmıştır. EMM insidansının yüksek olmasını ön planda merkezimizdeki PET/BT yönteminin yaygın olarak kullanılmasına ve çalışmamıza tanı anında PET/BT'si olan hastaların dahil edilmesinden dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda ve literatürde benzer olarak tanı anında EMM tutulumu olarak sıklıkla paraskletal tutulum gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Genel olarak laboratuvar parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılıklar görülmesi de literatüre benzer olarak EMM olan grupta daha yüksek LDH seviyesi, beta-2 mikroglobülin düzeyi ile daha düşük anemi, platelet ve serum albümin seviyeleri gözlemlenmiştir. Literatüre benzer olarak EMM olan hastalarda IgG alt tipi gözlenmiş olup literatürden farklı olarak lambda hafif zincir sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. EMM olan hastalarda literatüre benzer olarak PET/BT incelemede daha fazla litik lezyon ve metabolik aktivasyon gözlemlenmiştir. Son olarak EMM'ye sahip hastalarda EMM olmayan hastalara göre daha yüksek evreye sahip olma, daha fazla ve daha hızlı nüks gelişme, ortalama ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı azalma gibi prognostik özelliklerin ön planda olduğu; tanı anındaki ekstramedüller hastalık grubunda da progresyonsuz ve ortalama sağkalımda anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

Ülkemizde EMM üzerine yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup, yaptığımız bu çalışma ile bu gruptaki hastaların demografik, laboratuvar, klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve EMM varlığının prognoz üzerindeki etkilerini değerlendirerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Çalışmamızın ileride bu hasta grubunda yapılacak olan klinik araştırmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2015 May 30 [cited 2023 Oct 16];385(9983):2197–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25540889/>
2. Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* [Internet]. 2016 Feb 25 [cited 2023 Oct 27];127(8):971–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679866/>
3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Oct 25];17(8):e328–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511158/>
4. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2016 Jul 11 [cited 2023 Oct 16];113(27–28):470–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476706/>
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Oct 16];43(6):676–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061985/>
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2023 Oct 16];101(11):2667–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15481060/>
7. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Oct 16];78(1):21–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528874/>
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Oct 16];72(1):7–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020204/>
9. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİ KILAVUZU- Mart 2020. [cited 2023 Oct 16]; Available from: www.thd.org.tr
10. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Oct 16];163(4):465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033296/>
11. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* [Internet]. 2010 Dec 16 [cited 2023 Oct 16];116(25):5501–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20823456/>
12. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2002 Jul [cited 2023 Oct 16];56(5):223–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12199621/>

13. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2023 Oct 16];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498356/>
14. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst.* 1982 Aug;69(2):323-8. PMID: 6955540. [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6955540/>
15. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* [Internet]. 2005 Jul 9 [cited 2023 Oct 16];331(7508):77–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987704/>
16. Kortüm KM, Langer C, Monge J, Bruins L, Zhu YX, Shi CX, et al. Longitudinal analysis of 25 sequential sample-pairs using a custom multiple myeloma mutation sequencing panel (M(3)P). *Ann Hematol* [Internet]. 2015 Jul 18 [cited 2023 Oct 16];94(7):1205–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25743686/>
17. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: results of a case-control study. *Int J Cancer.* 1996 Aug 7;67(4):498-503. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960807)67:4<498::AID-IJC6>3.0.CO;2-N. PMID: 8759607. [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759607/>
18. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2009 Sep 14 [cited 2023 Oct 16];38(6):1512–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755396/>
19. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:2372-66. [Internet]. [cited 2023 Oct 16]. Available from: <https://solution.lww.com/book/showwithresource/167445?resourceid=167447>
20. Georgakopoulou R, Fiste O, Sergeantanis TN, Andrikopoulou A, Zagouri F, Gavriatopoulou M, et al. Occupational Exposure and Multiple Myeloma Risk: An Updated Review of Meta-Analyses. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Oct 16];10(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575290/>
21. Andreotti G, Katz M, Hoering A, Van Ness B, Crowley J, Morgan G, et al. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2023 Oct 16];57(6):1450–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422532/>
22. Krome S. [Multiple myeloma]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 16];137 Suppl 1(SUPPL.1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438117/>
23. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2023 Oct 16];397(10272):410–27. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516340/>
24. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Oct 16];33(3):225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688533/>
 25. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 16];18(4):553–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026737/>
 26. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004 Apr;2(4):233-41. PMID: 16163188. [cited 2023 Oct 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16163188/>
 27. Cline MJ, Berlin NI. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med* [Internet]. 1962 [cited 2023 Oct 16];33(4):510–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14021764/>
 28. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* [Internet]. 1995 [cited 2023 Oct 18];48(4):1347–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8569099/>
 29. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol*. 2005 Nov-Dec;18(6):659-75. PMID: 16358223. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16358223/>
 30. Raje N, Anderson KC. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2000 Jul 15;96(2):381-3. PMID: 10887095. [Internet]. [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887095/>
 31. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2007 Jun 29 [cited 2023 Oct 18];9(SUPPL. 1):1–6. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2168>
 32. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 18];18(4):673–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026744/>
 33. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* [Internet]. 2015 Oct 2 [cited 2023 Oct 18];100(10):1254–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432383/>
 34. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 18];100(1):107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344526/>
 35. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 18];18(4):635–52. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026742/>
36. Leebeek FWG. Leebeek FWG. Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thrombosis Research* [Internet]. 01 Nisan 2016 [a.yer 08 Şubat 2023];140:S76-80. *Thromb Res.* 2016 Apr 1;140:S76–80.
 37. De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 18];40(3):338–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24599441/>
 38. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 18];33(26):2863–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240224/>
 39. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 18];76(5):476–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11357794/>
 40. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* [Internet]. 2018 Oct 31 [cited 2023 Oct 18];103(11):1772–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171031/>
 41. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Oct 18];20(6):e302–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162104/>
 42. Dammacco F, Rubini G, Ferrari C, Vacca A, Racanelli V. ¹⁸F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. *Clin Exp Med* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Oct 18];15(1):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218739/>
 43. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Oct 22];15(12):e538–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>
 44. DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, Humphrey RL. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1978 [cited 2023 Oct 27];57(2):151–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482/>
 45. Bladé J, Fernández De Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2023 Oct 27];29(28):3805–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900099/>

46. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 27];373–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304406/>
47. Fernández De Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Oct 27];27(4):780–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288300/>
48. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 22];23(15):3412–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809451/>
49. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 22];28(5):1122–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157580/>
50. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2023 Oct 22];127(24):2955–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002115/>
51. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, Coltman CA. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*. 1990 Feb 15;75(4):823–30. PMID: 2405920. [cited 2023 Oct 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2405920/>
52. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*. 1992 Aug 1;80(3):733–7. PMID: 1638024. [cited 2023 Oct 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638024/>
53. Gkotzamanidou M, Kastritis E, Roussou M, Migkou M, Gavriatopoulou M, Nikitas N, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 22];11(5):409–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903504/>
54. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* [Internet]. 2017 Apr 30 [cited 2023 Oct 24];102(5):910–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154088/>
55. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Oct 24];91(1):101–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763514/>
56. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur*

- Soc Med Oncol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Oct 24];32(3):309–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549387/>
57. Das S, Juliana N, Yazit NAA, Azmani S, Abu IF. Multiple Myeloma: Challenges Encountered and Future Options for Better Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Oct 24];23(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163567/>
 58. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Oct 24];18(12):1685–717. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285522/>
 59. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Oct 24];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989217/>
 60. Kumar L, Chellapuram S kumar, Sahoo R, Gupta R. VRd versus VCD as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III, randomized study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Oct 24];19(10):e361. Available from: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152265019319846/fulltext>
 61. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2023 Oct 24];136(8):936–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325490/>
 62. Morè S, Corvatta L, Manieri VM, Saraceni F, Scortechini I, Mancini G, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go? *Cells* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Oct 24];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203257/>
 63. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Oct 24];18(5):599–634. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/18/5/article-p599.xml>
 64. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Oct 24];4(9):e431–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826616/>
 65. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, Van Der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Oct 24];32(2):383–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761118/>
 66. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, van Beekhuizen S, et al. Treatment

- Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Oct 24];39(5):1976–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246820/>
67. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* [Internet]. 2011 May 5 [cited 2023 Oct 25];117(18):4691–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292775/>
68. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Jan 26];54(6):1135–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23210572/>
69. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 26];21(2):325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633044/>
70. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* [Internet]. 2018 Apr 30 [cited 2024 Jan 26];103(5):890–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29419433/>
71. Avivi I, Cohen YC, Suska A, Shragai T, Mikala G, Garderet L, et al. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma - a multicenter retrospective study in 127 patients. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jan 26];94(10):1132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334859/>
72. Baek DW, Jung SH, Cho HJ, Hong C moon, Sohn SK, Moon JH. Impact of 18F-FDG PET/CT as a valuable prognostic tool for the newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jan 26];19(10):e196–7. Available from: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S215226501931715X/fulltext>
73. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 26];34(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776467/>
74. Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, Laubach J, Gannon M, Roccaro AM, et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jan 27];169(6):851. Available from: </pmc/articles/PMC5944324/>
75. Deng S, Xu Y, An G, Sui W, Zou D, Zhao Y, et al. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Jan 28];15(5):286–91.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640025/>

76. Montefusco V, Gay F, Spada S, de Paoli L, Raimondo F Di, Ribolla R, et al. Outcome of paraosseous extra-medullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs. *Haematologica* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 27];105(1):193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221778/>
77. Wu P, Davies FE, Boyd K, Thomas K, Dines S, Saso RM, et al. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jan 27];50(2):230–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19197724/>
78. Zhang YZ, Zhi YQ, Wang YF, Yu Y, Zhao ZG, Wang XF, et al. [Clinical features and outcome analyses of newly-diagnosed multiple myeloma with extramedullary involvements]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Jan 27];92(34):2415–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23158665>
79. Zhuang J, Tang W, Li H, Chen M, Han B, Zhu T, et al. [Clinical and cytogenetic characteristics of myeloma patients with overall survival less than 24 months]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];95(10):736–40. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26080843>
80. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, Coriu D, Rosiñol L, Ozet G, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jan 27];106(4):1228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792227/>