

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

MULTİPLE MİYELOM TANILI KONSOLİDASYON
TEDAVİSİ VEYA OTOLOG NAKİL SONRASI
LENALİDOMİD İDAMESİ ALAN HASTALARDA TEDAVİ
İLİŞKİLİ TOKSİSİTE VE SAĞKALIMIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. CANSU KORKMAZ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ NEVİN ALAYVAZ ASLAN

DENİZLİ 2024

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

MULTİPLE MİYELOM TANILI KONSOLİDASYON
TEDAVİSİ VEYA OTOLOG NAKİL SONRASI
LENALİDOMİD İDAMESİ ALAN HASTALARDA TEDAVİ
İLİŞKİLİ TOKSİSİTE VE SAĞKALIMIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. CANSU KORKMAZ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ NEVİN ALAYVAZ ASLAN

DENİZLİ 2024

TEŐEKKÖRLER

Tezimin hazırlanma sürecinin her aŐamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan, yol gÖsteren, birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum ve her tÖrlÖ konudaki sabrı, hoŐgÖrÖsÖ ve yardımseverliğinden dolayı çok değerli tez danışman hocam Dr. ÖĞr. Üyesi Nevin ALAYVAZ ASLAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrÖbeleri ile eğitimime destek olan, başta hematolojiyi bana sevdiren Hematoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nil GÖLER hocam olmak üzere tÖm hocalarıma,

Her tÖrlÖ fedakarlık ile beni büyüten, bugÖnlere gelmemde çok emekleri olan, haklarını hiÇbir zaman Ödeyemeyeceğim, hayatımın her anında iyi kötü tÖm kararlarımda desteklerini benden esirgemeyen, bana güvenen ve inanan, varlıklarına binlerce kez ŐükrettiĐim canım annem ve babama,

En küçük sorunlarımı bile sabırla dinleyen, özÖm Öreten, her tÖrlÖ iyi kötü anımda yanımda olan canım kardeŐlerime,

İsmini burda sayamadığım kardeŐten Öte tÖm can dostlarıma,

TÖm kalbimle sonsuz teŐekkÖrlÖr...

Dr. Cansu KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR TABLOSU.....	viii
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MULTİPLE MİYELOM TANIMI.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. ETİYOLOJİ.....	5
2.3.1. GENETİK YATKINLIK	5
2.3.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	5
2.3.2.1. Sosyoekonomik Koşullar Ve Hayat Tarzı.....	5
2.3.2.2. Meslek.....	6
2.3.2.3. Radyasyon.....	6
2.3.2.4. Tıbbi Geçmiş.....	7
2.4. PATOGENEZ.....	8
2.5. KLİNİK.....	11
2.5.1. ANEMİ	12
2.5.2. KEMİK HASTALIĞI.....	12
2.5.3. BÖBREK HASTALIĞI.....	13
2.5.4. ENFEKSİYONLAR.....	16
2.5.5. HİPERVİSKOZİTE.....	17
2.5.6. NÖROLOJİK BULGULAR.....	17
2.5.7. HİPERKALSEMİ.....	18
2.6. TANI KRİTERLERİ.....	19
2.7. LABORATUAR BULGULARI.....	22
2.8. EVRELEME	22

2.9. SİTOGENETİK ANORMALLİKLER.....	24
2.10. RİSK SINIFLAMASI.....	26
2.11. PROGNOSTİK FAKTÖRLER	28
2.11.1. HASTA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	28
2.11.2. TÜMÖR İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	29
2.12. AYIRICI TANI.....	31
2.12.1. ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİ	31
2.12.2. SMOLDERİNG MULTİPLE MİYELOM.....	32
2.12.3. PRİMER AMİLOİDOZ.....	33
2.12.4. SOLİTER PLAZMASİTOM.....	34
2.12.5. WANDENSTRÖM MAKROGLONULİNEMİSİ.....	35
2.12.6. OSTEOSKLEROTİK MİYELOM (POEMS SENDROMU).....	35
2.13. MULTİPLE MİYELOM TEDAVİYE YANIT KRİTERLERİ.....	36
2.14. MULTİPLE MİYELOMDA TEDAVİ.....	38
2.14.1. TRANSPLANTASYONA UYGUN OLAN HASTALARDA TEDAVİ.....	41
2.14.2. TRANSPLANTASYONA UYGUN OLMAYAN HASTALARDA TEDAVİ.....	42
2.14.3. TRANSPLANTASYONA UYGUN OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA İDAME LENALİDOMİD TEDAVİSİ.....	43
2.14.3.1. Lenalidomid Etki Mekanizması.....	43
2.14.3.2. Farmakokinetik Ve Farmadinamik.....	44
2.14.3.3. Yan Etkiler Ve Yan Etki Yönetimi.....	45
2.14.4. RELAPS VE REFRAKTER HASTALARIN TEDAVİSİ.....	50
2.14.4.1. Daha Önce Bir Basamak Tedavi Almış Hastalarda Tedavi.....	51
2.14.4.1.1. Lenalidomid Refrakter Hastalarda Tedavi.....	52
2.14.4.1.2. Lenalidomid Refrakter Olmayan Hastalarda Tedavi.....	53
2.14.4.1.3. Kurtarma Tedavisi Olarak Okit.....	53
2.14.4.2. Daha Önce İki Veya Daha Fazla Basamak Tedavi Alan Relaps/Refrakter Hastalarda Tedavi.....	54
2.14.5. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ.....	55
2.15. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ	56

2.15.1. ANEMİ VE DİĞER SİTOPENİLERİN TEDAVİSİ.....	56
2.15.2. HİPERKALSEMİ VE KEMİK HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	57
2.15.3. BÖBREK HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	58
2.15.4. ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ.....	60
2.15.5. NÖROPATİ TEDAVİSİ.....	61
2.15.6. AĞRI Palyasyonu.....	62
2.15.7. VENÖZ TROMBOEMBOLİ.....	63
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	64
3.1. ETİK KURUL ONAY.....	64
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ VE TASARIMI.....	64
3.3. ÇALIŞMAYA HASTA DAHİL ETME VE ÇIKARMA KRİTERLERİ.....	65
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	65
4. BULGULAR.....	67
4.1. KLİNİK VE DEMOGRAFİK BULGULAR.....	67
4.2. LABORATUVAR BULGULARI.....	68
4.3. KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ İNCELEMESİ.....	69
4.4. EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI.....	69
4.5. UYGULANAN TEDAVİLER VE YANIT DEĞERLENDİRMESİ.....	69
4.6. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI LABORATUVAR DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER.....	72
4.7. TEDAVİYE SEKONDER KOMPLİKASYONLAR.....	73
4.8. HASTALIK PROGRESYONU VE MORTALİTE.....	74
4.9. İDAME LENALİDOMİD TEDAVİSİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ.....	75
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇLAR.....	99
7. KAYNAKLAR.....	101
8. EKLER.....	124

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Başvuru anındaki multiple miyelom hastalarında semptom ve bulgular....	11
Tablo-2: Plazma hücre diskrazilerinde böbrek yetmezliğinin mekanizmaları: Ig'ye bağımlı ve bağımsız.....	14
Tablo-3: MM'da böbrek tutulumu paternleri.....	15
Tablo-4: Multiple miyelomda böbrek tutulumu olan hastaların klinik başvuru şekilleri.....	16
Tablo-5: Miyelom tanımlayıcı olaylar.....	20
Tablo-6: Miyelom, miyelom ilişkili ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri.....	21
Tablo-7: Durie - Salmon evreleme sistemi.....	23
Tablo-8: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evreleme Sistemi.....	23
Tablo-9: Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS).....	24
Tablo-10: Primer ve sekonder sitogenetik anomaliler.....	25
Tablo-11: Multiple Miyelom için Mayo Klinik Risk Sınıflaması (Msmart).....	28
Tablo-12: IMWG multiple miyelom standart yanıt kriterleri.....	37
Tablo-13: Multiple miyeloma idame lenalidomid tedavisi renal doz ayarı.....	45
Tablo-14: Multiple miyelomda idame lenalidomid tedavisine sekonder sık görülen yan etkiler.....	46
Tablo-15: Trombosit sayısına göre lenalidomid doz modifikasyonu.....	47
Tablo-16: Nötrofil sayısına göre lenalidomid doz modifikasyonu.....	47

Tablo-17: Tanı anındaki demografik özellikler.....	67
Tablo-18: Hastaların tanı anındaki diğer özellikleri.....	68
Tablo-19: Tanı anındaki hemogram değerleri (tam kan sayımı).....	68
Tablo-20: Tanı anındaki biyokimya değerleri.....	67
Tablo-21: Tanı anındaki kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı.....	67
Tablo-22: Hastaların ISS evreleme sistemine göre genel dağılım.....	69
Tablo-23: Hastaların OKİT öncesi aldığı tedaviler.....	70
Tablo-24: Hastalarda OKİT durumu, OKİT öncesi ve sonrası yanıt durumları.....	71
Tablo-25: Lenalidomid dozu ve aldığı süre.....	71
Tablo-26: Doz azaltma gerekliliği ve idame tedavisi altında yanıt derinliğinde artış.....	71
Tablo-27: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişimler.....	72
Tablo-28: Lenalidomid idame tedavisi altında gelişen yan etkiler.....	73
Tablo-29: İdame altında nüks ve son durum.....	72
Tablo-30: PFS, OS ve TTNT süreleri.....	75
Tablo-31: Sağ kalım bulguları.....	76
Tablo-32: Nüks bulguları.....	80
Tablo-33: İncelenen parametrelerin genel sağkalım üzerine etkisi.....	83
Tablo-34: İncelenen parametrelerin nüks üzerine etkisi.....	85
Tablo-35: İncelenen parametrelerin lenalidomid idamesi başladıktan progresyona (Tedavi değişikliğine) kadar geçen süre üzerine etkisi.....	86

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: MM'da tedavi yaklaşımı.....	40
Şekil-2: Daha önce bir basamak tedavi almış hastalarda tedavi.....	52
Şekil-3: İki veya daha fazla relapsta tedavi önerileri.....	55
Şekil-4: İdame tedavi altında yanıt derinliğinde artışın kümülatif sağ kalımla ilişkisi.....	77
Şekil-5: İdame altında nötropeni gelişiminin kümülatif sağkalımla ilişkisi.....	78
Şekil-6: İdame altında nüks gelişiminin kümülatif sağkalımla ilişkisi.....	78
Şekil-7: Evre ISS' nin kümülatif nüks olasılığı ile ilişkisi.....	81
Şekil-8: İdame tedavisi altında nötropeni gelişmesinin kümülatif nüks olasılığı ile ilişkisi.....	81
Şekil-9: Yan etki varlığının kümülatif nüks olasılığı ile ilişkisi.....	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MM: Multiple miyelom

IMWG: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group)

CRAB: Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı

MDE: Miyelom tanımlayıcı olaylar (myeloma defining events)

MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

SMM: Sinsi (smoldering) multiple miyelom

WM: Waldenström makroglobulinemisi

POEMS: Polinöropati, organomegali, monoklonal gamapati ve deri değişiklikleri sendromu

CAR-T: Kimerik antijen reseptörü-T hücre tedavisi

VRD: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon

CR: Tam yanıt

OKİT: Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu

DRD: Daratumumab, lenalidomid, deksametazon

PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

IgH: Immüoglobulin ağır zincir geni

AL: Hafif zincir amiloidoz

GN: Glomerulonefrit

TMA: Trombotik mikroanjiopati

AKI: Akut böbrek hasarı (akut kidney injury)

KBH: Kronik böbrek hastalığı

HDM-ASCT: Yüksek doz melfalan ile otolog kök hücre nakli

ISS: Uluslararası evreleme sistemi

SPEP: Serum protein elektroforezi

SIFE: Serum immünofiksasyon elektroforezi

UPEP: İdrar protein elektroforezi

UIFE: İdrar immünofiksasyon elektroforezi

OS: Genel sağkalım

LDH: Serum laktat dehidrojenaz

VGPR: Çok iyi kısmi yanıt

PR: Kısmi yanıt

MR: Minimal yanıt

SD: Stabil hastalık

PD: Progresif hastalık

PFS: Progresyonsuz sağkalım

MRD: Minimal rezidüel hastalık

DS: Durie - Salmon evreleme sistemi

PCLI: Plazma hücre işaretleme indeksi (plasma cell labeling index)

RD: Lenalidomid, deksametazon

FLC: Ig serbest hafif zincir

SBP: Soliter kemik plazmasitomu

SEP: Soliter ekstramedüller plazmasitom

MR: Manyetik rezonans

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi

HCT-CI: Hematopoetik hücre nakli komorbite indeksi

CGI: Charlson komorbidite indeksi

GYA: Katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeği

EGYA: Lawton-Broody enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği

ECOG PS: Eastern cooperative oncology group performans skoru

NT-proBNP: Brain natriüretik peptid - N terminal

R-MCI: Revize edilmiş miyelom komorbidite indeksi

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

GM-CSF: Granülosit - makrofaj koloni uyarıcı faktör

VAD: Vinkristin, doksorubisin, deksametazon

VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon

Dara-VCD: Daratumumab, siklofosfamid, bortezomib, deksametazon

VD: Bortezomib, deksametazon

KRD: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon

IRD: Iksazomib, lenalidomid, deksametazon

VDT-PACE: Bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, adriamisin, siklofosfamid, etoposid

Dara-VMP: Daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon

CBC: Tam kan sayımı

INR: International Normalized Ratio

SJS: Steven Johnson Sendromu

TEN: Toksik epidermal nekroz

PVD: Bortezomib, pomalidomid, deksametazon

D-KD: Daratumumab, karfilzomib, deksametazon

DVD: Daratumumab, bortezomib, deksametazon

KPD: Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon

Isa- KD: İsatuksimab, karfilzomib, deksametazon

KD: Karfilzomib, deksametazon

IPD: İsatuksimab, pomalidomid, deksametazon

Elo-RD: Elotuzumab, lenalidomid, deksametazon

Elo- PD: Elotumumab, pomalidomid, deksametazon

Ven-VD: Venetoklaks, bortezomib, deksametazon

SD: Selinexor, deksametazon

SCC: Skuamöz hücreli karsinom

KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu

Multiple miyelom tanılı konsolidasyon tedavisi veya otolog nakil sonrası lenalidomid idamesi alan hastalarda tedavi ilişkili toksisite ve sağkalımın değerlendirilmesi

Dr. Cansu Korkmaz

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Multiple miyelom kemik iliğinden köken alan malign plazma hücre hastalığıdır. Son yıllarda yeni ilaçların kullanıma girmesi ile sağkalım süreleri gitgide artmaktadır. Bu çalışmada, multiple miyelom tanılı konsolidasyon tedavisi veya otolog kök hücre nakli sonrası idame lenalidomid tedavisi alan hastalarda tedavi ilişkili toksisite ve sağkalımın değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu çalışma 01.01.2010 ve 01.01.2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde multiple miyelom tanısı ile idame lenalidomid tedavisi alan 85 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, tanı tarihleri, hastalık evresi, başvuru anındaki laboratuvar verileri, kemik iliğindeki plazma hücre oranı, miyelom tipi, hastaların aldığı tedaviler, hastaların aldığı tedavilere yanıtları, OKİT yapılıp yapılmadığı, OKİT (otolog kök hücre nakli) öncesi ve sonrası tedavi yanıtları, lenalidomid idame tedavisi başlama tarihi, lenalidomid idame tedavisi aldıkları süre, lenalidomid tedavisine bağlı gelişen yan etkiler, tedavi sırasında doz azaltma gerekip gerekmediği, lenalidomid idamesi sırasında yanıt derinliğinde artma olup olmadığı, takiplerinde nüks gelişip gelişmediği, sağkalıma ait veriler, hastalarda gözlenen toksisite tabloları değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktaları olarak progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) ve genel sağkalım süresi (OS); sekonder sonlanım noktası olarak bir sonraki tedaviye kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir. (TTNT).

Bulgular: Tanı anındaki kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranının artması kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğu görüldü. Evre 1 ISS' nin diğer evrelere kıyasla daha iyi PFS ve OS ile ilişkili olduğu saptandı. İdame lenalidomid tedavisi

sırasında nötropeni, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon testlerinde artışa bağlı doz azaltması gerekebileceği görüldü. OKİT tedavisinin ve idame lenalidomid tedavisinin yanıt derinliğini arttırabileceği görüldü. İdame lenalidomid tedavisine bağlı olarak en sık hematolojik yan etkiler görüldü; ikinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla enfeksiyon ve deri toksisiteleri olduğu saptandı. İdame lenalidomid tedavisi altında yan etki gelişen hastalarda daha düşük oranda nüks geliştiği görüldü. Lenalidomid idame tedavisi altında nötropeni ve enfeksiyon gelişmesinin nüks olasılığını arttırmadığı görüldü. İdame tedavi süresinin artması ile PFS ve OS arasında korelasyon bulundu.

Sonuç: İdame lenalidomid tedavisi ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda iyileşmeler olmuştur. Tedavi sırasında gelişebilecek yan etkiler göz önünde bulundurularak gerekli durumlarda proflaktik tedavilerin verilmesi gerekmektedir. Lenalidomide bağlı gelişen yan etkiler ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ilişkisini değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Multiple miyelom, lenalidomid, idame tedavi, toksisite, yan etki, genel sağkalım, progresyonsuz sağ kalım

EVALUATION OF TREATMENT-RELATED TOXICITY AND SURVIVAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA RECEIVING LENALIDOMIDE MAINTENANCE AFTER CONSOLIDATION THERAPY OR AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION

Dr. Cansu Korkmaz

Pamukkale University School of Medicine, Department of Internal Medicine,
Section of Hematology

ABSTRACT

Objective: Multiple myeloma is a malignant plasma cell disorder originating from the bone marrow. In recent years, survival rates have been steadily increasing with the introduction of new drugs. In this study, we aimed to evaluate treatment-related toxicity and survival outcomes in patients with multiple myeloma receiving maintenance lenalidomide therapy after consolidation therapy or autologous stem cell transplantation.

Method: This study was conducted with 85 patients who were diagnosed with multiple myeloma and received maintenance lenalidomide therapy at the Hematology Clinic of Pamukkale University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2010, and January 1, 2021. Patients' age, gender, comorbid diseases, date of diagnosis, stage of the disease, laboratory data at the time of admission, plasma cell ratio in the bone marrow, type of myeloma, treatments received by the patients, responses to these treatments, responses before and after autologous stem cell transplantation (ASCT), start date of maintenance lenalidomide therapy, duration of maintenance lenalidomide therapy, side effects related to lenalidomide, whether dose reduction was necessary during treatment, whether there was an increase in the depth of response during maintenance lenalidomide therapy, whether there was a relapse during follow-up, survival data, and observed toxicity profiles were evaluated. The primary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and the secondary endpoint was time to next treatment (TTNT).

Results: It was observed that the plasma cell ratio in the bone marrow biopsy at the time of diagnosis was associated with shorter PFS and OS. It was determined that stage 1 ISS was associated with better PFS and OS compared to other stages. During maintenance lenalidomide therapy, it was seen that dose reduction might be necessary due to neutropenia, renal failure, and increases in liver function tests. It was found that both ASCT treatment and maintenance lenalidomide therapy could increase the depth of response. The most common side effects related to maintenance lenalidomide therapy were hematological, followed by infections and skin toxicities in the second and third places, respectively. A correlation was found between the duration of maintenance therapy and PFS and OS.

Conclusion: Progression free survival and overall survival improved with maintenance lenalidomide treatment. Side effects that may develop during treatment should be taken into consideration, and prophylactic treatments should be given when necessary. Further studies are needed to evaluate the relationship between lenalidomide-related side effects and overall survival and progression free survival.

Keywords: Multiple myeloma, lenalidomide, maintenance therapy, toxicity, side effects, overall survival, progression-free survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multiple miyelom (MM), dünyada sıklığı giderek artan, kemik iliğindeki B hücrelerinden köken alan, plazma hücrelerinin kontrolsüz monoklonal çoğalması ve immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir.[1]

Multiple miyelom birçok organ tutulumu ile ilişkili çeşitli semptom ve bulgulara sahiptir. Hastalar tanı anında osteolitik lezyonlara bağlı bel, sırt ve yaygın kemik ağrısı, kırık; hiperkalsemiye bağlı halsizlik, kas güçsüzlüğü, bulantı, kusma, kabızlık, uykuya eğilim, bilinç bulanıklığı; böbrek tutulumuna bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı, idrar miktarında azalma gibi böbrek yetmezliği semptom ve bulguları; anemiye bağlı gelişen halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı gibi anemi semptomları; vertebra kırıklarına bağlı gelişebilen parapleji, quadripleji; idrar yolu enfeksiyonu ve diğer sistem enfeksiyonları; hiperviskozite sendromu, tromboz ve kanamaya eğilim gibi değişik klinik semptom ve bulgulara sahip olabilirler. (Tablo - 1) [2]

Multiple miyelom tüm kanserlerin %1-1,8' ini oluşturur. Avrupa'da tahmini 4,5-6,0/100 000/yıl insidansı ile en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir.[3] Yaşlı popülasyonda daha fazla görülmekte olup, tanı anındaki medyan yaş 72'dir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir.[4] Amerika'da multiple miyelom yıllık insidansı 35,740'dır ve tahmini yıllık ölüm sayısı 12,590'dır.[5]

Tanı için tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, total protein, LDH, serum kalsiyum ve kreatin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlili, beta 2 mikroglobulin, protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyonu, serum immunglobulinlerin nefelometrik ölçümü, serum serbest hafif zincir ölçümü, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, sitogenetik incelemeler ve radyolojik iskelet taraması yapılmalıdır. [6]

2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) MM tanı kriterlerini, MM'u tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına ek olarak üç biyobelirteci (SLİM-kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif

zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) içerecek şekilde güncellenmiştir. Miyelomu tanımlayan bulguların bütününe Miyelom Tanımlayıcı Olaylar (Miyeloma Defining Events- MDE) adı verilmiştir. (Tablo - 5) [7], [8]

Evrelemede en sık, iki parametreye dayanan basit bir risk sınıflama sistemi olan ISS (Uluslararası Evreleme Sistemi) kullanılmaktadır. Serum beta 2 mikroglobulin seviyesi, yüksek tümör yükü ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtır. Düşük albümin seviyesi ise miyelom mikro çevresinden salgılanan sitokinlerden kaynaklanır. ISS evresi, sağkalım ile ileri derecede istatistiksel anlamlılık ($p < 0.0001$) göstermektedir. Median sağkalım (OS) evre 1 için 62 ay, evre 2 için median sağkalım 44 ay, evre 3 için median sağkalım 29 aydır. [9]

Prognozu öngörmek için birçok faktörün birlikte değerlendirilmesi gerekir. Prognostik faktörler hasta faktörleri ve tümör faktörleri olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilebilir. Hasta faktörleri yaş, performans durumu, komorbid hastalıklar ve tedavi yanıtı olarak değerlendirilirken; tümör faktörleri tümör yükü (evre) ve tümör biyolojisi (kromozom anormallikleri ve gen ekspresyon profili) olarak ayrılabilir. [9]

Multiple miyelomun ayırıcı tanısı; önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS), sinsi (Smoldering) multiple miyelom (SMM), primer amiloidoz, soliter plazmasitom, waldenström makroglobulinemisi (WM), osteosklerotik miyelom (POEMS Sendromu) gibi plazma hücre hastalıklarını içermelidir. Ayrıca kemik lezyonlarının ayırıcı tanısında primer veya metastatik kanserler, iyi huylu kemik lezyonları, osteoporotik kompresyon kırığı ve diğer kemik hastalıkları yer alır. Yorgunluk, kilo kaybı, anemi, böbrek yetmezliği ve hiperkalsemi gibi semptomlarla başvuran hastalarda ayırıcı tanı daha geniş kapsamlı yapılmalıdır. [10]

Son 20 yılda multiple miyelom tedavisinde, birçok yeni ilacın kullanıma girmesi ile büyük gelişmeler olmuştur. Talidomid, bortezomib ve lenalidomidin kullanıma girmesi ile ilk gelişmeler meydana gelmiştir. Son 10 yılda karfilzomib, pomalidomid, iksazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuksimab, selinexor, belantamab mafodotin ve kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavileri onaylanmıştır. Bu ilaçlar kullanılarak çok sayıda farklı kombinasyon rejimleri geliştirilmiştir. [11]

Yeni tanı MM hastalarında tedavi seçimi otolog kök hücre nakli için uygunluk durumu ve risk sınıflamasına göre belirlenir.[12] Otolog kök hücre nakli (OKİT) genç ve seçilmiş hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve ortalama sağ kalıma kanıtlanmış etkisi nedeni ile MM tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Nakil için uygun hasta tanımı net olarak belirlenememiştir. Her ülke ve merkezin kendi kullandığı farklı kriterler mevcuttur. Ancak genel olarak otolog kök hücre nakline uygunluk durumu yaş, performans durumu ve komorbid hastalıklara göre belirlenir.[12]

OKİT için uygun, standart riskli multiple miyelom hastalarında 3-4 kür indüksiyon tedavisi verildikten sonra kök hücre toplanmalıdır. Kök hücre toplandıktan sonra çoğu hastada otolog kök hücre nakli yapılmalı ve ardından idame lenalidomid tedaviye geçilmelidir. Standart riskli hastalarda tercih edilen başlangıç tedavisi genellikle bortezomib, lenalidomid, deksametazondur (VRD). VRD uzun süredir kullanılan, iyi tolere edilebilen, yüksek tam yanıt (CR) oranları ile ilişkili bir rejimdir.

Tedaviyi iyi tolere edebilen ve iyi yanıt veren standart riskli MM hastalarında, 5-8 kür VRD tedavisi sonrasında lenalidomid idamesi alternatif bir tedavi rejimi olarak düşünülebilir. Bu hastalarda yine de 3-4 kür VRD indüksiyon tedavisi sonrasında kök hücre toplama işlemi yapılmalı ve OKİT ilk nüksetmeye kadar ertelenebilmektedir. [11], [13] Yaşları ve komorbiditeleri nedeni ile yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında başlangıç tedavisi önerisi VRD veya DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)'dir. [11]

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPLE MİYELOM TANIMI

Multiple miyelom, dünyada sıklığı giderek artan, kemik iliğindeki B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin kontrolsüz monoklonal çoğalması ve immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir.[1] B hücresi / Plazma hücresinin bir klonunun kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize hastalıklara plazma hücre hastalıkları (diskrazileri) denir. Bu hastalıklar; multiple miyelom (MM), plazmasitom, plazma hücreli lösemi, hafif zincir amiloidoz, hafif zincir depo hastalıkları, POEMS (polinöropati, organomegali, monoklonal gamapati ve deri değişiklikleri) sendromu , MGUS (önemi bilinmeyen monoklonal gamapati) ve sinsi (Smoldering) multiple miyelomdur. [14]

Multiple miyelomlu hastaların neredeyse tamamında, önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (MGUS) olarak adlandırılan asemptomatik, premalign bir evre vardır. MGUS yılda %1 oranında multiple miyeloma veya ilişkili malignitelere ilerler.[15] Bazı hastalarda ise sinsi (smoldering) multiple miyelom (SMM) olarak adlandırılan asemptomatik ancak daha ileri bir premalign evre klinik olarak tanımlanabilir. SMM hastalarının %10'u tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde MM'a ilerler.[16]

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Multiple miyelom tüm kanserlerin %1-1,8' ini oluşturur. Avrupa'da tahmini 4,5-6,0/100 000/yıl insidansı ile en sık görülen ikinci hematolojik malignitedir.[3] Yaşlı popülasyonda daha fazla görülmekte olup, tanı anındaki medyan yaş 72'dir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir.[4] Amerika'da multiple miyelom yıllık insidansı 35,740'dır ve tahmini yıllık ölüm sayısı 12,590'dır.[5] Yapılan bir çalışmada yaşa göre standardize edilmiş insidans ve ölüm oranları Avustralya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa toplumlarında en yüksek bulunurken; Asya ve Safra altı Afrika'da en düşük bulunmuştur. Bu durumun tanı olanaklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. 1990'dan 2016 yılına kadar geçen sürede yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak MM insidansında %126'lık artış olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin nüfus

artışı, yaşlanan dünya nüfusu ve yaşa özgü olarak artan insidans oranları olduğu düşünülmektedir.[17]

Özellikle siyah ırkta diğer ırklara oranla daha fazla görülmektedir.[18] Kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmektedir.[19] Son 20 yılda hastaların sağkalım sürelerinde önemli iyileşmeler olmasına rağmen, genel popülasyona kıyasla hastaların yalnızca %10-%15'i beklenen sağkalım süresine ulaşabilmektedir.[3]

2.3. ETİYOLOJİ

MM etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Diğer kanserlerde olduğu gibi çevresel maruziyet, diyet, hormonal faktörler, meslek, sigara, iyonize radyasyon, aile öyküsü ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.1. GENETİK YATKINLIK

MM gelişiminde irksal farklılıklar iyi bilinmektedir. MGUS ve MM prevalansı, Avrupa kökenlilere kıyasla Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksektir. ABD Gazileri üzerinde yapılan bir araştırma, Afrikalı kökenli Amerikalılar arasında Kafkasyalılarla karşılaştırıldığında iki ile üç kat daha yüksek MGUS prevalansının bulunduğunu ancak MGUS'tan MM'a dönüşüm riskinin ise aynı olduğunu gösterilmiştir.[20] Birkaç aile üyesinin MGUS, MM veya Waldenström Makroglobulinemisi (WM)'den etkilendiği ailesel MM vakaları 1920'lerden bu yana rapor edilmekte olup MM etiyojisinde kalıtsal faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir.[21], [22] Yapılan çalışmalarda MM tanılı hastaların birinci derece akrabalarında MM ve MGUS riskinin arttığını gözlenmiştir.[20], [23], [24]

2.3.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

2.3.2.1. Sosyoekonomik Koşullar Ve Hayat Tarzı

1977-1981 yılları arasında ABD' de yapılan bir çalışmada multiple miyelom riski ile sosyoekonomik durumun ters orantılı olduğu saptanmıştır.[25] ABD'de yapılan meslek, gelir durumu ve eğitim düzeyine dayalı sosyoekonomik durumun belirlendiği ve MM riski ile ilişkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ölçülen

sosyoekonomik düzey ile ilişkili faktörlerinin siyah ve beyaz ırk arasındaki multiple miyelom insidans farkının önemli bir kısmını oluşturduğu gösterildi.

MM riski ve yaşam tarzı ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, aşırı kilo ve obezite artan MM insidansı ve mortalite ile ilişkili bulunurken, fiziksel aktivite ile istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptanamamıştır.[26] [27] Tütün kullanımı ile MM riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. [28], [29], [30] Alkol tüketimi ve MM riski ile ilişkili epidemiyolojik veriler sınırlı olsa da; bazı çalışmalarda alkol tüketimi ile MM riskinin azalması arasında bir ilişki gösterilmiştir. [31], [32], [33]

2.3.2.2. Meslek

Çiftçiler ve MM riski üzerine yapılan ilk meta-analizde bu meslek grubunda MM riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü.[34] Daha sonra yapılan meta-analizlerde de bu doğrulandı.[35] Bu ilişkinin nedenleri incelendiğinde pestisit kullanımı ile MM riskinin arttığı doğrulandı.[36], [37] Herbisit ve glifosata maruz kalma ile MM riski arasında bir ilişki saptanamadı.[37] Ancak çiftçilerin pestisitler, herbisitler, motor yakıtları ve egzozları, gübreler ve diğer kimyasal çözücüler de dahil olmak üzere birçok potansiyel tehlikeli ürüne farklı doz ve sürede maruz kaldığı göz önüne alındığında maruziyet çeşitliliğinin geniş olduğu görülmektedir.[38]

Yapılan meta-analizlerde itfaiyecilerde MM riskinin arttığı gözlenmiştir. Bu durumun potansiyel nedenleri arasında benzen, PAH (polisiklik aromatik hidrokarbonlar), aldehitler ve diğer organik kimyasalların olduğu düşünülmektedir.[39], [40]

Yine aynı şekilde kuaförler arasında da MM riskinin arttığı gösterilmiştir. Kuaförlerde artan diğer kanser türleri de göz önüne alındığında potansiyel nedenlerin benzen, PAH, aldehitler ve diğer kimyasal maddeler olabileceği düşünülmektedir. [41]

2.3.2.3. Radyasyon

Hiroşima ve Nagazaki bölgelerinde atom bombasından sağ kurtulanlarda iyonize radyasyon ve MM insidansını araştıran çalışmada maruziyetten ≥ 20 yıl sonra, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $\geq 0,5$ Gy radyasyona maruz kalan bireylerde multiple

miyelom görülme sıklığı üç kat daha fazla bulunmuştur.[42] Buna karşılık, 1950-1987 yılları arasında atom bombasından kurtulanlarda lösemi, lenfoma ve MM insidansını araştıran başka bir çalışmada, <4 Gy radyasyona maruz kalan bireyleri geri kalan bireylerle karşılaştırdıklarında iyonize radyasyon maruziyeti ile MM arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. [43]

Mesleki radyasyon maruziyeti düşük düzeyde ve uzun süreli olmaktadır. Birleşik Krallık'ta 1955-2011 yılları arasında iyonize radyasyonun MM ve lenfoma insidansı üzerindeki etkisi hakkındaki kohort çalışmasında radyasyon dozu ile MM insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. [44] Ancak bazı çalışmalar ise mesleki radyasyon maruziyeti ile MM arasında anlamlı bir ilişki olmadığını savunmaktadır. [45]

2.3.2.4. Tıbbi Geçmiş

MM gelişiminde risk faktörü olarak diğer hastalıkların varlığını inceleyen çalışmalarda çoğunlukla anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.[46] Çeşitli hastalıklar ve aşılardan MM riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada kronik bakteriyel hastalıklar ile MM riski arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunurken, alerjik durumlar ile MM riski arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.[47] Yine başka bir çalışmada herpes simpleks, zona, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (sifiliz, klamidya, genital siğiller), bronşit ve pnömoni ile MM arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanırken, Hepatit B'ye karşı aşılama MM riskinde anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir.[48] Başka bir çalışmada ise Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde MM riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.[49]

Pernisiyöz anemi ve ankilozan spondilit, MM riskinde anlamlı derecede artış ile ilişkilendirilse de patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır.[50] Connecticut kadınları arasında yapılan bir çalışmada antilipidemik ilaçlarının ve östrojen replasmanının MM riskini önemli ölçüde azalttığı bulunurken; insülin, steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve gut ilaçlarının artan MM riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışma küçük bir çalışma grubu ile yapılmıştır.[51]

2.4. PATOGENEZ

Multiple miyelom biyolojik olarak heterojen bir hastalıktır. Patobiyolojisindeki bazı basamaklar açıklanabilmiş olsa da çoğu basamak hala bilinmemektedir. Hemen hemen tüm MM vakalarından önce, MGUS olarak adlandırılan premalign plazma hücre proliferatif bozukluğu mevcuttur. MGUS oluşumunda tetikleyici olaylar tam olarak bilinmemekle birlikte sitogenetik anormalliklerin sonucu geliştiği gösterilmiştir. [52]

MM patogenezinde hastalığın ilerlemesine ve heterojenliğine katkı sağlayan bir takım birincil ve ikincil genetik olaylar rol oynar. Birincil genetik olaylar arasında kromozomal translokasyonlar ve hiperdiploidiler bulunur. İmmüoglobulin ağır zincir geni (IgH) ve CCND1/ CCND2/CCND3, MAF/MAFB/MAFA ve NSD2/FGFR3 gibi gen sürücülerinde meydana gelen translokasyonların hastalığın başlangıcında rolü olduğu bilinmektedir.[53] Birincil genetik olaylara ek olarak, hastalığın ilerlemesinde del13q, amp1q ve del1p gibi önemli kromozom anormallikleri de rol oynar. Bunlar ikincil genetik olaylar olarak adlandırılır.[54]

Hem immün hem de immün olmayan tümör mikro çevresinin düzensizliği ile genetik olaylar birleştiğinde multiple miyelomun gelişimi ve ilerlemesi için gerekli basamaklar oluşur. Tümör mikro çevresinin MM gelişimi, progresyonu ve tedaviye direnç gelişiminde önemli bir rolü mevcuttur. Kemik iliği mikro çevresi hücrel ve hücrel olmayan komponentlerden oluşur. Hücrel olmayan komponent hücre dışı matriks proteinleri (laminin, fibronektin ve kollajen) ve çözünür çevresel faktörlerden (sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler) oluşur. Hücrel komponent ise hematopoetik hücrelerden (miyeloid hücreler, T lenfositler, B lenfositler, NK hücreler) ve hematopoetik olmayan hücrelerden (fibroblastlar, osteoblastlar, osteoklastlar, endotelial hücreler, endotelial progenitör hücreler, dentritik hücreler, perisitler, mezenkimal kök hücreler ve mezenkimal stromal hücreler) oluşur.[55]

Hem periferik kanda hem kemik iliğinde T hücrelerinin kalitatif ve kantitatif değişimi, MGUS evresinden itibaren hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur.[56] Yardımcı T lenfosit sayısındaki azalma ve sitotoksik T lenfosit sayısındaki göreceli artışa bağlı olarak CD4/CD8 oranındaki progresif azalma+ kötü prognoz ile ilişkili

bağımsız risk faktörüdür.[57] Malign plazma hücreleri tümör antijenlerini ko-reseptör ekspresyonu olmadan sunarak T hücre anerjisine neden olur. Tekrarlayan antijen uyarımı ise T hücre ko-stimülatör reseptör ekspresyonunun azalmasına, düşük proliferatif kapasiteye ve işlev bozukluğuna sahip yaşlanmış T hücrelerine yol açar.[58] Kalıcı aşırı uyarılma ve kronik antijen sunumuna maruz kalma PD-1, TIM-3 ve LAG-3 gibi çoklu ko-inhibitör reseptörlerinin ekspresyonu ile karakterize T hücre tükenmesine yol açar.[59] MGUS ve MM hastalarında CD4 T lenfositler azalırken, regülatör T lenfositler sayıca ve işlevsel olarak artar. Bu durum hastalığın patogeneğinde ve ilerlemesinde rol oynar.[60] Miyelom hastalarında kemik iliği nişinde pro-inflamatuar sitokin (IL-1, IL-6 ve TGF- β) salınımının artmasının özellikle Th17 hücrelerinin polarizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[61] Ayrıca miyelomun ileri evrelerinde Th2, Th1 e kıyasla baskın hale gelmeye başlar.[62]

NK hücreleri NKG2D ve DNAM-1 gibi reseptör ve ligandlar sayesinde miyelom hücrelerini tanır ve öldürür.[63] NK hücre fonksiyonu malign plazma hücreleri ve tümör mikro çevresi tarafından düzenlenir. Plazma hücrelerinin yüzeyinde exprese edilen MICA (MHC sınıf I polipeptit ilişkili sekans A) aktive edici NK hücre reseptörü NKG2D için bir ligand görevi görür. MICA'nın ekspresyonunda azalma ve NK hücrelerinde NKG2D'nin eşzamanlı olarak down-regülasyonu sitotoksitenin bozulmasına yol açar.[64], [65] Malign plazma hücreleri tarafından kullanılan diğer immün evazif stratejiler NK hücreleri üzerinde PD-1 gibi inhibitör reseptörlerin eş zamanlı up-regülasyonu ile PD-L1'in up-regülasyonu ve ardından NK hücresi fonksiyonel tükenmesini teşvik eden PD-1/PD-L1 arasındaki etkileşimlerdir .[65]

Kemik iliği stromal hücreleri CXCL12 exprese ederek plazma hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesini sağlarlar.[66] Miyelom hücresinin kemik iliğine yerleşmesine aracılık eden diğer iki adezyon molekülü CD44 ve 4 β 7 integrin'dir (MADCAM-1 ve fibronektin için bir reseptördür).[67] Ayrıca stromal hücreler ve plazma hücreleri arasındaki etkileşim NF-KB ve MAPK1 sinyal yollarını aktive eder ve plazma hücrelerinin çoğalmasını, apoptozun inhibisyonunu ve tedaviye direnç gelişmesini sağlayan sitokinlerin salgılanmasını uyarır.[68] Ayrıca stromal hücreler osteoklast olgunlaşmasını sağlayan RANKL reseptör aktivatörünü salgılar. RANKL reseptör aktivatörü için bir tuzak reseptörü olan, osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden osteoprotegrinin seviyelerinin azalmasına neden olur.[69]

Bunun yanında IL-6, integrinler ve VEGF gibi faktörleri salgılayarak plazma hücrelerinin hayatta kalmasına ve angiogenezi sağlar.

Kemik iliği mikro çevresindeki miyelom hücreleri, lenfositler ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki etkileşim miyelom kemik hastalığı gelişiminde rol oynar.[70] Miyelom hücreleri, stromal hücrelere VLA-4 ve VCAM-1 aracılığı ile bağlanır. Bu bağlantı osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyararak sitokinlerin salgılanmasına rol açar. MIP-1- α , IL-5, IL-3, IL-6, IL-7, SDF-1- α ve VEGF gibi kemokinlerin artışı ve RANKL-osteoprotegerin (OPG) etkileşiminin bozulması artmış osteoklastogenezden sorumludur. [71] Ayrıca miyelom hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri ve osteoblastları RANKL/OPG sistemini aktive etmeleri için uyarır [72] RANKL'daki artış ve OPG' deki azalma ile RANKL/OPG oranının artması kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur. RANKL/OPG oranı genel sağkalım ve prognoz ile doğru orantılıdır. Miyelom hücreleri aynı zamanda osteositlerdeki CCL3 ve IL-11'i de uyararak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarır.[73] Aktive edilmiş T hücreler ve miyelom hücreleri IL-3, RANKL, DCR 3 ve TNF gibi osteoklastojenik sitokinler üreterek osteolizi artırır. [74] SFRP-2, Runx2 molekülleri ve Wnt/DKK1 yolu osteoblast farklılaşmasında ve aktivitesinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu yolların down-regülasyonu, osteoblastik fonksiyonun ve kemik oluşumunun azalmasına yol açabilir.[66]

Multiple miyelomda hematopoetik kök hücre ve progenitör hücrelerde eritropoezin ana düzenleyicileri olan GATA1 ve KLF1 down-regüle edilir. Bununla birlikte, eritropoezi inhibe eden bir kemokin olan CCL3'ü kodlayan gen artmış ekspresyona edilir. CCL3, CCL3/CCR1/p38 sinyalizasyonunun aktivasyonu yoluyla hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin eritropoezini daha da inhibe eder ve GATA1 ekspresyonunu baskılar.[67] Kemik iliği mikro çevresinin, anemiye katkıda bulunan adipositle ilişkili gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.[75] Miyelomdaki anemi kısmen de kronik hastalık anemisinde gözlenen mekanizmalara benzer şekilde eritropoezin sitokinler tarafından baskılanmasından kaynaklanmaktadır.[76] Ayrıca kromozomal anormallikler, genetik mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler anemi patogenezi katkıda bulunur.[77], [78] MikroRNA'ların düzensizliği eritropoez ve anemi gelişiminde rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkiler.

MiRNA'lar 1-22 nükleotidden oluşan kısa, endojen, kodlanmayan RNA'lardır. MiRNA'ların transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunu düzenlediği ve böylece DNA translasyonunun baskılanması veya desteklenmesine yol açtığı ortaya konmuştur. MiRNA ların hücre farklılaşması, çoğalması, apoptoz, otofaji dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçleri düzenleyebildiği gösterilmiştir. MM patogenezinde miRNA' lar kemik iliği mikro çevresinin oluşmasında, immün yanıtın düzenlenmesinde, genomik istikrarsızlığın düzenlenmesinde ve ilaç direncinde rol oynar.[79]

2.5. KLİNİK

Multiple miyelom birçok organ tutulumu ile ilişkili çeşitli semptom ve bulgulara sahiptir. Hastalar osteolitik lezyonlara bağlı bel, sırt ve yaygın kemik ağrısı, kırık; hiperkalsemiye bağlı halsizlik, kas güçsüzlüğü, bulantı, kusma, kabızlık, uykuya eğilim, bilinç bulanıklığı; böbrek tutulumuna bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı, idrar çıkışında azalma gibi böbrek yetmezliği semptom ve bulguları; anemiye bağlı gelişen halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı gibi anemi semptomları; vertebra kırıklarına bağlı gelişebilen parapleji, quadripleji; idrar yolu enfeksiyonu ve diğer sistem enfeksiyonları; hiperviskozite sendromu, tromboz ve kanamaya eğilim gibi değişik klinik semptom ve bulgulara sahip olabilirler. (Tablo-1) [2]

Tablo - 1: Başvuru anındaki Multiple miyelom hastalarında semptom ve bulgular

Semptom ve Bulgular	Hastalar (%)
Spontan kemik ağrısı	66
Halsizlik, yorgunluk	32
Kilo kaybı	12
Enfeksiyon ve kanama	<15
Parestezi	5
Tümör ateşi	<1
Serum ve idrarda M protein	97
Radyografide litik lezyonlar, osteoporoz veya kırık	79
Hemoglobin \leq 12 g/dL	73
Kreatin > 2 mg/dL	19
Kalsiyum > 11 mg/dL	13
Hiperviskozite	<7

2.5.1. ANEMİ

MM'un sık görülen bir komplikasyonu olan anemi, tanı anında hastaların yaklaşık % 75' in mevcuttur. Genellikle normokrom, normositer bir anemidir; ancak makrositoz da görülebilmektedir.[2] MM hastalarında anemi gelişimine çeşitli faktörler katkı sağlamaktadır. Plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltrasyonu eritroid öncüllerin sayısında azalmaya , eritropoetin eksikliğine (böbrek hastalığı olanlarda), pro-eritroblastların CFU-E (colony forming unit-erythrocyte) ve eritropoetine duyarlılığında azalmaya neden olur. Ancak MM hastalarındaki aneminin asıl nedeni eritroblastlarda apoptozunun indüklenmesidir. Pro-apoptotik faktörler MM dahil olmak üzere birçok solid tümör ve hematolojik malignitede up-regüle olur. Eritropoetik öncüller apoptoz indükleyicileri (TGF- β 1, TNF-gama, Fas-L) tarafından uyarılır. Malign plazma hücreleri de doğrudan Fas-Ligand aracılı sitotoksikite yoluyla eritroid matriksin yıkımına katkıda bulunabilir.[80] MM'da artan IL-6 seviyesi hepsidin üretimini uyarır.[81] Böbrek fonksiyonları normal olan MM hastalarında hepsidin serum seviyeleri ile hemoglobin konsantrasyonları arasında ters korelasyon gösterilmiştir. Bu da artan hepsidin seviyesinin MM'da anemi patogenezinin olası katkısını göstermektedir. [82]

Ayrıca multiple miyelom tedavisinde kullanılan ilaçlar ve radyoterapi anemiye neden olabilmekte veya var olan anemiye şiddetlendirebilmektedir. [83]

2.5.2. KEMİK HASTALIĞI

Multiple miyelomun kemik hastalığı zaman içinde ilerleyerek hastalarda dayanılmaz kemik ağrısı, patolojik kırık, vertebra basısına bağlı parestezi, parapleji ve semptomatik hiperkalsemiye neden olarak hastaların mortalite ve morbiditesinde rol oynar. Yeni tanı MM' lu hastaların yaklaşık %80' i tanı anında kemik hastalığı ilişkili semptomlar sahiptir. [2], [84]

Kemik hastalığının şiddeti, tümör yükü ile doğru orantılıdır ve osteolitik kemik lezyonlarının sayısı ile prognoz arasında ters bir ilişki vardır.[85] 2003 yılında yapılan bir çalışmada tanı anında hastaların % 67'inde osteolitik kemik hastalığı, % 20 sinde patolojik kırık ile birlikte osteoporozun olduğu saptandı. MM tanılı hastaların % 60'ında hastalık ilerledikçe patolojik kırık geliştiği görüldü.[86]

Multiple miyelom kemik hastalığı patogeneğinde, kemik yıkımı ve yapımı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulması rol oynamaktadır. Multiple miyelom hücreleri kemik yıkımını sağlayan osteoklastları aktive eder ve kemik yapımını sağlayan osteoblastları inhibe ederek kemik kaybına neden olur. Miyelom hücreleri ve kemik mikro çevresi arasındaki etkileşim, RANK/RANKL/OPG, Notch, Wnt, kemokinler ve interlökinler gibi çeşitli sinyal yollarını tetikler. Bu moleküller hem kemik yıkımını hem de multiple miyelom hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlar. Kemik homeostazının ana düzenleyicisi olan osteositler, kemik yıkımı ve yapımını kontrol ederler. Miyelom hücreleri, osteositlerle doğrudan etkileşerek kemik yıkımını artırır ve osteosit ölümünü tetikler.[87], [88]

Multiple miyelom kemik hastalığı tedavisinde, bisfosfonatlar, RANKL inhibitörleri, anabolik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler gibi çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, kemik yıkımını azaltmak, kemik yapımını artırmak, kemik ağrısını gidermek ve kırık riskini azaltmakta etkilidir. Ancak, bu ilaçlara bağlı yan etkiler, direnç gelişimi ve kemik yapısını tamamen geri kazanamama gibi sorunlar mevcuttur. Bu nedenle, yeni ve daha güvenli ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir.[89]

Fokal radyoterapi dirençli kemik ağrısı, olası patolojik kırıklar ve omurilik basısını tedavi etmek için kullanılan etkili bir palyasyon yöntemidir. Vertebroplasti ve kifoplasti ise vertebra kompresyon kırığı olan hastalarda ağrının kontrol edilmesinde ve mobilitenin iyileştirilmesinde güvenli ve etkili minimal invaziv prosedürlerdir. [90]

Tanı anında multiple miyelomda kemik hastalığının varlığını veya yokluğunu belirlemede konvansiyonel grafiler önerilmemektedir. Tüm vücut BT, osteolitik lezyonların belirlenmesi ve yaygınlığının değerlendirilmesi için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. PET-BT, tüm vücut BT yerine kullanılabilir. Tüm vücut BT'de kemik hastalığı saptanmamış ise ve miyelomu tanımlayan başka bir olay mevcut değilse, bir sonraki görüntüleme yöntemi olarak yüksek hassasiyeti nedeni ile tüm vücut MR önerilmektedir.[91]

2.5.3. BÖBREK HASTALIĞI

Böbrek hastalığı multiple miyelom ve diğer plazma hücre diskrazilerinin sık görülen bir komplikasyonudur. Yeni teşhis edilen hastaların yaklaşık % 20'sinde

böbrek hastalığı mevcuttur.[2], [92] Hastaların %50'sinde tedavi ile böbrek fonksiyonları normale geri döner. [93] Multiple miyelom tanısı sıklıkla nedeni bilinmeyen böbrek hastalığının araştırılması sonucu konulabilmektedir.[94]

Multiple miyelom böbrek hastalığının patogenezinde çok sayıda mekanizma rol oynar. Bunlar monoklonal immunoglobulinlerden kaynaklanan mekanizmalar ve diğer faktörlerin baskın olduğu mekanizmalar olarak ayrılabilir. (Tablo - 2) [93]

Tablo - 2: Plazma hücre diskrazilerinde böbrek yetmezliğinin mekanizmaları: Ig'ye bağımlı ve bağımsız

Mekanizma	Açıklama
Ig' e bağlı mekanizmalar	
Kast nefropatisi (Multiple miyelom böbreği)	Risk faktörleri arasında >10 g/gün monoklonal Ig atılımı olan hafif zincir miyelomu, volüm azalması, sepsis, ilaçlar (Ig birikimi esas olarak tübülerdedir.)
Monoklonal Ig birikim hastalığı	Sistemik sendrom olabilir. Ig birikimi tübüllerde veya glomerüllerde olabilir ancak genellikle her ikisinde birden olmaz.
Hafif zincir amiloidoz (AL)	Genellikle nefrotik düzeyde albüminüri ve λ- hafif zinciriyle ilişkilidir; sistemik sendrom mevcut olabilir ve amiloid birikimi esas olarak glomerüllerdedir.
Glomerulonefrit (GN)	Membranoproliferatif, diffüz proliferatif, kresentik, kriyoglobulinemik olarak hepsi tanımlanmıştır.
Tübülointerstisyel nefrit	Ig dışı mekanizmalardan da kaynaklanabilir.
Minimal değişiklik hastalığı Membranöz glomerulopati	Albüminüri tipik olarak hafif zincir proteinürisine ek olarak mevcuttur.
Henoch-Scholein purpurası / IgA nefropatisi	Ig A miyelom ile ilişkili
İmmünotaktoid glomerulopati (ve muhtemelen fibriller GN)	Nadir durumlar; Fibriller hastalık ile paraproteinler arasındaki ilişki belirsizdir.
IgM trombüslerinin intrakapiller monoklonal birikimleri	Waldenstrom makroglobulinemisi ile ilişkili
Trombotik Mikroanjyopati (TMA)	Paraprotein, TMA ile sonuçlanan endotel hasarına neden olur.
Hiperviskozite sendrom	IgA, IgG3 veya IgM miyelom vakalarında daha sık görülür.
Ig' den bağımsız mekanizmalar	
Volüm azalması Sepsis	Prerenal azotemiye ve akut tübüler nekroza neden olabilir ve/veya kast nefropatisine katkıda bulunabilir.
Hiperkalsemi	ABH'a doğrudan neden olabilir veya kast nefropatisine katkıda bulunabilir.
Tümör lizis sendromu	Ürik asit veya fosfat nefropatisi
İlaç toksisitesi	Zoledronat: Akut böbrek yetmezliğinin nadir nedeni Pamidronat: Fokal ve segmental glomerülosklerozun nadir nedeni Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri, loop diüretikleri veya iyotlu kontrast kast nefropatisini hızlandırabilir.
Plazma hücrelerinin direk böbrek parankimi infiltrasyonu	Nadir sebep; ilerlemiş veya agresif miyelom ile ilişkili
Pyelonefrit	Nadir sebep; immün yetmezlik, yetersiz Ig salınımı ve kemoterapiden kaynaklanan çok faktörlü

Multiple miyelom böbrek hastalığı tanısında ve hastalığın değerlendirilmesinde tüm hastalarda serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı ve serum elektrolit ölçümleri, 24 saatlik idrarda serbest hafif zincir ve idrar elektroforezi yapılmalıdır.[95] Böbrek yetmezliğinin hem tanı anında hem de hastalığın nüksünde erken tanımlanması ve hızlı tedavisi hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde önemlidir. IMWG (International Myelom Working Group) multiple miyelom hastalarında böbrek yetmezliğini serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'den (170 µmol/L) yüksek olması veya multiple miyeloma bağlı olarak bozulmuş kreatinin klerensi (<40 mL/dak) olarak tanımlamaktadır.[96]

MM'da en sık görülen böbrek hastalıkları kast nefropatisi (miyelom böbreği), akut tübüler nekroz, AL amiloidozu ve monoklonal immüoglobülin (Ig) birikim hastalığıdır. (Tablo - 3)[97] MM'de böbrek hastalıkları; akut böbrek hasarı (AKI), proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı (KBH) veya edinsel Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkabilir (Tablo - 4)[2]

Tablo - 3: MM'da böbrek tutulumu paternleri

<p>Tübüler fonksiyon anormallikleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fanconi sendromu - Konsantrasyon defekti - Distal renal tübüler asidoz - Hiperkalsemi nefropatisi - Düşük molekül ağırlıklı proteinüri
<p>Yapısal Anormallikler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miyelom böbreği (kronik tübülointerstisyel nefropati) - Akut silendir nefropatisi - Glomerülopati - Hafif zincir birikim hastalığı - AL tipi amiloidoz - Kriyoglobülinemik glomerülonefrit - Fibriller (monotipik membranöz) glomerülonefrit - Monoklonal immüoglobülin birikimli proliferatif glomerülonefrit
<p>Vasküler lezyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neoplastik hücre infiltrasyonu
<p>Diğerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dehidratasyon, kontrast madde ve Ace inhibitörüne bağlı böbrek yetmezliği - Akut ürik asit nefropatisi - Obstrüktif nefropati - Hiperviskozite sendromu - Asemptomatik hafif zincir proteinürisi

Tablo - 4: Multiple miyelomda böbrek tutulumu olan hastaların klinik başvuru şekilleri

Sendrom	Böbrek Hastalığı
Akut böbrek hasarı	Silendir nefropatisi (miyelom böbreği), akut tübüler nekroz, iyatrojenik nedenler, renal parankimin doğrudan infiltrasyonu, akut tübülointerstisyel nefrit, hiperkalsemi, ürik asit nefropatisi, ilaç toksisitesi vb.
Proteinüri / nefrotik sendrom	Monoklonal immünoglobülin birikim hastalığı, amiloidoz, nadir glomerüler tutulum
Kronik böbrek hastalığı	Amiloidoz, silendir nefropatisi (miyelom böbreği), monoklonal immünoglobülin birikim hastalığı
Fanconi sendromu	Proksimal tübüler hastalık

MM hastalarında böbrek yetmezliği kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.[98] Böbrek yetmezliği kısmen bazı tedavi seçeneklerini sınırlaması nedeniyle daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. [99]

2.5.4. ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyonlar multiple miyelom hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 1988-2004 yılları arasında tanı alan hastaların 2007 yılına kadar takip edildikleri bir çalışmada; bakteriyel enfeksiyon geçirme riski 7 kat, viral enfeksiyon geçirme riski 10 kat daha fazla olduğu görüldü. Enfeksiyonların tanıdan sonraki ilk altı ayda daha sık ortaya çıktığı saptandı.[100] Yeni tanı alan hastalarda tedavi süresi arttıkça enfeksiyon riskinin azaldığı görülmüştür; bu durum hastalık kontrolünün ardından bağışıklık sisteminin iyileşmesinin bir sonucudur.[101] Öte yandan son yıllarda MM tanılı hastalarda, enfeksiyon riskinin arttığı görüldü. Bu durumun yaştan bağımsız olarak HDM-ASCT (Yüksek Doz Melfalan ile Kök Hücre Nakli) ve yeni ilaçlara bağlı olduğu öne sürülmüştür.[100], [101]

Ayrıca diğer ilaçlar ile kombine şekilde kullanılan kortikosteroidler monosit ve lenfosit sayılarında ve bakterisidal aktivitelerinde azalma ve sitotoksik T lenfosit (CTL) aracılı sitotoksitede azalmaya neden olur. Kortikosteroid tedavisine bağlı

enfeksiyon riskinde artış doz ile orantılıdır; 20 mg prednizolon (ve eşdeğerleri) ve üzeri dozlarda kullanım ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyon riskinde artışta; MM ilişkili immün yetmezlik ve hipogammaglobulinemi gibi B hücresi işlev bozukluğunun yanı sıra T hücresi, NK hücresi ve dendritik hücre disfonksiyonu da rol oynar.[100], [102]

İleri hasta yaşı, ileri ISS evresi (ISS evre 3), daha şiddetli anemi (hb< 10 g/dL), kötü performans skoru (ECOG >2), kötü böbrek fonksiyonu (kreatin \geq 177 μ mol/L) enfeksiyon riski için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.[103], [104]

Mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olduğu için enfeksiyonların önlenmesi çok önemlidir. Önleyici stratejiler arasında yaygın patojenlere karşı aşılama, antimikrobiyal profilaksi, enfeksiyon kontrol önlemleri ve gerekli durumlarda immunoglobulin replasmanı önerilmektedir.[105]

2.5.5. HİPERVİSKOZİTE

Hiperviskozite sıklıkla plazma hücre diskrazilerinde, anormal protein ve hücre artışına sekonder kan viskozitesindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Hiperviskozite MM tanılı hastaların % 3-6' sında saptanmıştır. Hiperviskozite triadı mukozal kanama (burun kanaması, diş eti kanaması gibi), görme bozuklukları (bulanık görme, papilödem, retina kanaması, venöz kanama) ve nörolojik bulgulardan (ataksi, beyin kanaması , hareketlerde yavaşlama) oluşur. Hiperviskozite sendromu şüphesinde veya yüksek protein konsantrasyonuna sahip asemptomatik hastalarda tanı oftalmolojik muayene ile doğrulanabilir. Multiple miyelom'da plazma hücreleri çoğunlukla monomerik IgG veya dimerik IgA monoklonal protein üretir ve pentamerik IgM' den daha az kan viskozitesinde artışa neden olur. Hiperviskozite sendromu olan hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi ve hayati komplikasyonları önlemek (tromboz, kanama) için terapötik plazma değişimi önerilir. Hiperviskozite semptomları düzelinceye kadar birden fazla seans terapötik plazma değişimi gerekebilir. Uzun vadeli tedavi için altta yatan hastalığın kontrol altına alınması gerekir.[106]

2.5.6. NÖROLOJİK BULGULAR

MM'li hastalarda nörolojik komplikasyonlar sinir kökü basısı, omurilik basısı, intrakraniyal plazmasitomlar, leptomeningeal tutulum ve IgM proteiniyle ilişkili

periferik nöropati başta olmak üzere oldukça çeşitlidir. [107] Komplikeasyonlar bası (radikülopati, omurilik basısı, kafa tabanı tümörü), infiltrasyon (amiloid, periferik nöropati, uyuşuk çene sendromu), metabolik (hiperviskozite, hiperkalsemi veya üremiden kaynaklanan mental yavaşlama), otoimmün ve sitokin ilişkili (periferik nöropati) olabilir.

Multiple miyelomda en sık görülen nörolojik komplikasyon güçsüzlük ve uyuşma ile birlikte görülebilen kompresif radikülopatilerdir ve hastalığın seyri sırasında omurilik veya kauda ekuina basısına bağılı olarak meydana gelebilmektedir. Radikülopati vertebral plazmasitomun doğrudan basısıyla, patolojik vertebra kırığına bağılı foraminal stenoz ve daha az sıklıkla leptomeningeal hastalıktan kaynaklanır.[108] Merkezi sinir sisteminde en sık görülen nörolojik komplikasyon vertebra kırığı veya plazmasitomun doğrudan basısı ile ilişkili olan spinal kord basısıdır. Klinik olarak şiddetli sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük, parestezi, mesane ve barsak disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Spinal kord en sık torakal vertebra seviyesinde etkilenir. Hastaların %3'ünde başvuru semptomu olarak ortaya çıkmaktadır. Kısmen bifosfonatların yaygın kullanımı ile insidansı son yıllarda azalmış olsa da hastaların %5'inde hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir.

İntrakraniyal MM paternleri osteo-dural MM, plazmasitom ve beyin parankimi plazmasitomunu içerir. Osteo-dural plazmasitom en sık görülen formdur ve genellikle kraniyal tonoz, kafa tabanı, burun veya paranazal sinüslerdeki osseöz lezyonlardan kaynaklanır. Klinik prezentasyon ağrı, baş ağrısı, kraniyal sinir felçleri ve nöbetleri içerir.[109] Ayrıca MM tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu, özellikle de talidomid ve bortezomib nöropatiye neden olabilir. Vinkristin ve sisplatin gibi yaygın kullanılan eski ajanlar da kalıcı nöropatiye neden olabilir.[108] Tedaviye bağılı nöropati distal simetrik polinöropati şeklindedir. [110]

2.5.7. HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi multiple miyelom tanılı hastalarda yaygın olarak görülen, morbidite ve mortaliteye neden olabilen, aynı zamanda miyelom tanımlayıcı olaylardan birisidir. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte bulantı, kusma, poliüri, kabızlık, bilinç değişikliği gibi semptomlar ile karşımıza çıkabilmektedir.

Hiperkalsemi paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP), 1,25-dihidroksi D vitamini aracılığıyla ve doğrudan kemik metastazı gibi humoral mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir.

MM hastalarında hiperkalsemi ile kemik hasarının miktarı veya derecesi arasında ilişkiye dair kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Ancak bir çalışmada lokal kemik lezyonlarının hiperkalsemi ile ilişkili olmasına rağmen, hiperkalsemi için en önemli faktör olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca 13 böbrek hastalığı olan hastalarda hiperkalsemi daha yaygın görülmektedir.[111]

Durie ve Salmon evreleme sisteminde hiperkalsemi kötü prognoz ile ilişkilendirilirken; [112] ISS (Uluslararası evreleme sistemi)'de hiperkalsemi bulunmamaktadır.[113] Ancak yapılan çalışmalarda hiperkalseminin hala kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur.[114], [6], [7]

2.6. TANI KRİTERLERİ

Tanı anında hastalar genellikle uzun bir süre boyunca mevcut olabilecek spesifik olmayan semptomlarla başvururlar. Hastalarda anemi, kemik ağrısı, böbrek değerlerinde bozulma, iştahsızlık, halsizlik, hiperkalsemi ve kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir. Tanı için tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, total protein, LDH, serum kalsiyum ve kreatin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlili, beta 2 mikroglobulin, protein elektroforezi, immünfiksasyon, serum immunglobulinlerin nefelometrik ölçümü, serum serbest hafif zincir ölçümü, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, sitogenetik incelemeler ve radyolojik iskelet taraması yapılmalıdır. [8]

Multiple miyelom MGUS olarak adlandırılan klinik olarak sessiz, premalign bir evreden gelişir.[115], [116] MGUS 50 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %3-4'ünde mevcuttur. İnsidansı yaş ile birlikte artar. MGUS' un maligniteye dönüşüm riski düşüktür; ancak yaşam boyu risk devam etmektedir.[117] MGUS tanısı için, multiple miyeloma işaret eden hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonlarının (CRAB bulguları) bulunmamasını gerektirir. MGUS'un MM veya ilişkili diğer malignitelere ilerleme oranı yılda %1 dir.[116] SMM ise tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde

malign hastalığa ilerleme riskinin yılda yaklaşık % 10 ile çok daha yüksek olduğu, asemptomatik, MGUS ve MM arasında bir ara klinik evredir.[115], [116]

2014 yılında Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) MM tanı kriterlerini, MM’u tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına ek olarak üç biyobelirteci (SLiM-kemik iliğinde %60’ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100’ün üzerinde olması ve tüm vücut MR’de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) içerecek şekilde güncellemiştir. (Tablo - 5) Miyelomu tanımlayan bulguların bütününe Miyelom Tanımlayıcı Olaylar (Miyeloma Defining Events- MDE) adı verilmiştir. (Tablo - 5) [115], [116] Multiple miyelom, miyelom ilişkili ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri de Tablo - 6’ da özetlenmiştir.

Tablo - 5 : Miyelom Tanımlayıcı Olaylar

Miyelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)
SLiM Kriterleri
- (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı \geq %60
- (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı \geq 100
- (M) Tüm vücut MRI’da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı
CRAB Bulguları
- (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dl’nin üzerinde olması
- (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 ml/dk’nin altında olması veya serum kreatininin mg/dl’nin üzerinde olması
- (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dl altında olması veya hemoglobin düzeyinin 10 g/dl’nin altında olması
- (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT’de bir veya daha fazla 5 mm’den büyük osteolitik lezyonun olması (PET’de artmış FDG tutulumu olması gerekmez)

* Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL’nin üzerinde olmalıdır. Eğer tek MDE Serbest Hafif Zincir oranı bozukluğu ise özellikle etkilenen hafif zincirin idrar atılımının da olduğunun gösterilmesi ve bu doğrultuda klinik değerlendirme yapılması önemli olacaktır.

Tablo - 6 : Miyelom, miyelom ilişkili ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri

IgM dışı MGUS (IgG & IgA)	Bütün kriterler karşılanmalı <ul style="list-style-type: none">- Serum M (Monoklonal) Proteini <3 g/dL- Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10*- İdrar M proteini <500 mg/24 saat- Hiçbir miyelom tanımlayıcı olayın olmaması- Amiloidoz'un eşlik etmemesi
IgM MGUS	Bütün kriterler karşılanmalı <ul style="list-style-type: none">- Serum M Proteini IgM <3 g/dL- Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu <%10*- Lenfoplazmatik süreçle ilgili B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması
Hafif Zincir MGUS	Bütün kriterler karşılanmalı <ul style="list-style-type: none">- Anormal Serum FLC Oranı (<0,26 veya >1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı <0,26) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır.)- İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)- Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı <%10*- İdrar M proteini <500 mg/24 saat- Hiçbir miyelom tanımlayıcı olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması
Soliter Plazmositom	Tüm kriterler karşılanmalı <ul style="list-style-type: none">- Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlamış tek plazmositom- Kemik iliğinde klonal hücre artışının olmaması- Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET- BT)- Uç organ hasarının olmaması
Minimal kemik iliği tutulumu ile seyreden Soliter Plazmositom	Tüm kriterler karşılanmalı <ul style="list-style-type: none">- Kemik veya yumuşak doku kökenli biyopsi ile kanıtlamış tek plazmositom- Kemik iliğindeki klonal plazma hücre artışı < % 10- Kemik taramalarında ve görüntüleme tetkiklerinde birincil lezyon dışında ek tutulumun olmaması (Tüm vücut BT, vertebral kuşak ve pelvik MR veya PET- BT)- Uç organ hasarının olmaması
Plazma Hücreli Lösemi	Periferik kanda dolaşan plazma hücre oranının % 5 veya üzerinde olması Veya Periferik kanda dolaşan plazma hücre sayısının 500 /mikroL'nin üzerinde olması
Multiple Miyelom	Kemik iliği klonal hücre oranı \geq %10 veya Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve Miyelom tanımlayıcı olayların varlığı : En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya en az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

* Klonalite flow sitometri, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilebilir, eğer iki değer arasında uyumsuzluk söz konusu ise yüksek değer kullanılmalıdır.

2.7. LABORATUAR BULGULARI

Multiple miyelomdan şüphelenilen hastalarda yapılacak laboratuvar tetkikleri tam kan sayımı, periferik yayma, kan üre azotu, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum, albumin, total protein, laktat dehidrogenaz (LDH) ve beta 2 mikroglobulin'i içermelidir.

Multiple miyelomlu hastaların tam kan sayımında sıklıkla normokrom normositer anemi, eritrosit sedimentasyon hızı artışı görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde trombositopeni, lökopeni saptanabilir. Periferik yayma değerlendirmesinde rulo formasyonu görülebilmektedir.

Biyokimyasal tetkiklerinde ise böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, hiperürisemi görülebilirken; crp, LDH, kan üre azotu, beta 2 mikroglobulin artışı ve albümin düşüklüğü yine görülebilen bulgular arasındadır.[85]

Serum analizi kantitatif immünoglobulin seviyelerini (IgG, IgA ve IgM), monoklonal proteinin kantitasyonu için serum protein elektroforezini (SPEP) ve mevcut M proteininin türü hakkında daha spesifik bilgi elde etmek için serum immünofiksasyon elektroforezini (SIFE) içermelidir.

Tanı anındaki idrar analizi 24 saatlik idrarda total protein atılımını, idrar protein elektroforezini (UPEP) ve idrar immünofiksasyon elektroforezini (UIFE) içermelidir.

Başta M proteini olmak üzere çeşitli proteinlerin takibi, hastalığın progresyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmede yardımcı olmaktadır. [86]

2.8. EVRELEME

Kanser evrelemesinin birincil amacı, hastalığın gidişatını öngörmek için hastalığın yaygınlığını belirlemektir. Durie ve Salmon tarafından 1975 yılında ilk evreleme sistemi geliştirilmiştir. Tümör kitlesi temelli prognostik yaklaşım litik kemik lezyonlarına, hemoglobin, kalsiyum ve M protein düzeyi dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar tetkiklerine dayanmaktaydı. Prognostik laboratuvar testlerinin çoğu MM için spesifik olmadığından hastalığın yükünü yanlış yansıtabilmekteydi. MM'da ilerlemiş hastalığın bir işareti olan kemik lezyonlarının boyutu bile her zaman

prognozla doğrudan ilişkili değildir. Durie-Salmon Evreleme Sistemi (Tablo - 7) tümör kitlesini ve prognozu doğru şekilde tahmin edememesi nedeniyle daha kaliteli prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmuştur. [118] Günümüzde Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) daha kolay olması ve sağkalımı daha iyi ön görmesi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

Tablo - 7 : Durie – Salmon Evreleme Sistemi

EVRE	KRİTERLER
Evre 1	Aşağıdaki kriterlerden hepsi: Hemoglobin >10 g/dL Normal serum kalsiyum seviyesi Normal kemik tarama Düşük M protein komponenti Ig G < 5g/ dl Ig A < 3g/ dl İdrar hafif zinciri < 4g/ 24 saat
Evre 2	Evre 1 ve evre 3 ölçütlerini karşılamayanlar
Evre 3	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası : Hemoglobin < 8,5 g/dl Artmış serum kalsiyumu Yaygın iskelet hasarı (>3 litik lezyon) ve majör kırıklar M komponenti düzeyi yüksek Ig G > 7g/ dl Ig A > 5g/ dl İdrar hafif zinciri > 12g/ 24 saat
A: Serum kreatinin < 2 mg/ dl	B: Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl

ISS iki parametreye dayanan basit bir risk sınıflama sistemidir. Serum beta 2 mikroglobulin seviyesi, yüksek tümör yükü ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtır. Düşük albümin seviyesi ise miyelom mikro çevresinden salgılanan sitokinlerden kaynaklanır. ISS evresi, sağkalım ile ileri derecede istatistiksel anlamlılık ($p < 0.0001$) göstermektedir. 2005 yılında tanımlanan ISS evreleme sistemi farklı prognozlara sahip üç hasta grubunu tanımlamaktadır. (Tablo - 8) Median sağkalım (OS) evre 1 için 62 ay, evre 2 için median sağkalım 44 ay, evre 3 için median sağkalım 29 aydır. [9]

Tablo - 8: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) Evreleme Sistemi

Evre 1	Beta 2 mikroglobulin < 3,5 mg/l ve serum albümin $i \geq 3,5$ mg/dl
Evre 2	Evre 1 veya 3' e uymayanlar
Evre 3	Beta 2 mikroglobulin ≥ 5.5 mg/l olanlar

Serum laktat dehidrojenaz (LDH), MM' da bir başka önemli biyobelirteçtir. LDH düzeyinin normal aralığın üst sınırının üzerinde olması tümör agresifliğini, yüksek proliferasyon hızını ve/veya tümör kitlesini, ayrıca ekstrapedüller ve ekstra-osseöz hastalık varlığını düşündürür. [119], [120]

Bu risk faktörlerinin prediktif değerini iyileştirmek için farklı kombinasyonlar test edilmiştir. IMWG 2015 yılında ISS'ye LDH ve genetik risk ölçütleri (t(4;14), t(14;16) ve del 17p mutasyonlarının varlığı) ekleyerek ISS'yi revize edilmiştir. (Tablo - 9) [9] Bu evreleme değişiklikleri düşük ve yüksek riskli hastaları daha doğru bir şekilde tanımlamış ancak çoğunluğu temsil eden R-ISS evre 2 hastalar için sonuçlar oldukça değişken ve öngürülemez kalmıştır. [118]

Tablo - 9 : Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

ISS evre gruplarına ek olarak	
Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler	
- Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı	
- Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu	
LDH	
- Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi	
- Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi	
Yeni risk modellemesi (R-ISS)	
Evre 1	ISS evre I ve FISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
Evre 2	R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
Evre 3	ISS evre III'e ek olarak ya FISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

2.9. SİTOGENETİK ANORMALLİKLER

MM tanılı hastalarda sitogenetik anormalliklerin tespiti, risk sınıflaması ve riske uyarlanmış yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır.[121] MM'da primer ve sekonder olarak ayrılabilen iki tür sitogenetik anormallikler vardır. [122]

Primer sitogenetik anormallikler MGUS ve MM'u çoğunlukla birbiriyle örtüşmeyen birkaç farklı alt tipe ayırır ve MGUS sırasında ortaya çıktıkları veya

MGUS'un başlangıç patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Sekonder sitogenetik anormallikler ise multiple miyelom hastalık seyri boyunca ortaya çıkar.

Trizomiler ve immünoglobulin ağır zincir (IgH) genini içeren translokasyonlar olmak üzere iki ana tip primer sitogenetik anormallik vardır. MM'nin trizomik formu bir veya daha fazla tek sayılı kromozomun (kromozom 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17) fazladan bir kopyası ile karakterize edilir. MM'nin IgH translokasyonlu formu en yaygın olanları t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16) ve t(14;20) olmak üzere birkaç farklı alt tipi içerir.

Sekonder sitogenetik anormallikler ise MM'nin primer alt tiplerinin herhangi birinde ortaya çıkabilir ve hastalık seyrini değişen derecelerde etkiler. Primer sitogenetik anormalliklerin aksine, bunlar birbiriyle örtüşür ve aynı hastada birçok farklı sekonder sitogenetik anormallik ortaya çıkabilir. MM'de çok sayıda sekonder sitogenetik anormallik tanımlanmıştır. Bunlardan bir veya daha fazlası MM'nin primer sitogenetik alt tiplerinden birinde de ortaya çıkabilir. En erken tanımlanan sekonder sitogenetik anormalliklerden biri, başlangıçta metafaz sitogenetik çalışmalarında tespit edilen monozomi 13 veya del(13q)'dur. MGUS'lu hastaların %50'sinde görülür.[122] Başlıca primer ve sekonder sitogenetik anormallikler tablo - 10'da özetlenmiştir. [123]

Tablo - 10 : Primer ve Sekonder Sitogenetik Anomaliler

	Etkilenen Genler	Sıklık	Prognosa etkisi
Primer Anormallikler			
Translokasyonlar	t(11;14): CCND1 t(4;14):FGR3/MMSET t(6;14): CCND3 t(14;16): MAF t(14;20): MAFB	15 15 2 5 1	Nötr Olumsuz Nötr Olumsuz Olumsuz
Trizomiler	Tek sayılı kromozomlar: 3, 5, 7, 9, 11,15, 19 veya 21	~45	Olumlu
Sekonder Anormallikler			
Kromozom kazanımları	1q: MCL1, CKS1B, ANP32E ve BCL9 8q: MYC 1q: CCND1	40 15 15	Olumsuz Nötr Nötr
Kromozom kayıpları	1p: CDKN2C or FAM46C 12p: CD27 14q: TRAF3 16q: CYDL or WWOX 17p:TP53 13q: RB1, DIS3, mir15a or mir16.1	30 15 10 30 10 40	Olumsuz Olumsuz Belirlenmemiş Nötr Olumsuz Nötr
Translokasyonlar	MYC'yi etkileyen: t(8;14), t(8;11)	15	Olumsuz

MM'da kromozomal anormalliklerin konvansiyonel sitogenetik ile saptanması malign plazma hücrelerinin düşük proliferatif aktivitesi ve kemik iliği örneklerinde plazma hücrelerinin az sayıda olması nedeni ile sınırlıdır. Klonal kromozomal anormallikler MM'li hastaların sadece %30'unda görülmektedir ve primer veya sekonder sitogenetik anormalliklerin saptanması için hassas değildir. Düşük tespit oranına rağmen anormal metafaz hücreleri olumsuz prognoz göstergesidir ve ayrıca miyelom klonuna ilişkin hem sayısal hem de yapısal bilgi sağlar. [124] Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi modern moleküler temelli teknikler, genetik anormalliklerin çoğalan hücrelerden bağımsız olarak tespit edilmesini sağlar. Bu yöntemlerle, kromozomal anormallikler neredeyse tüm hastalarda saptanabilir.[124]

Günümüzde bir çok merkezde MM'daki sitogenetik anormalliklerin tanımlanmasında FISH tercih edilmektedir. MM için genel bir FISH analizi ideal olarak trizomileri, IgH translokasyonlarını, MYC translokasyonlarını ve kromozom 1, 13 ve 17 anormalliklerini tespit edebilecek floresan problemleri içermelidir. Kapsamlı bir FISH MM hastaları için yalnızca bir kez yeterlidir. MM'nin primer sitogenetik alt tipi belirlendikten sonra nükste tekrarlanan kemik iliği incelemelerinde daha sınırlı bir prob seti yeterli olacaktır. [121]

2.10. RİSK SINIFLAMASI

Tedavi seçeneklerinin artması ve sonuçların iyileşmesi ile birlikte, farklı hasta grupları için tedavinin uyarlanabilmesinde risk sınıflaması konusu giderek daha fazla önem kazanmaktadır.[125] Prognostik belirteçler sonlanım (progresyon/nüks veya genel sağkalım) hakkında bilgi sağlarken, prediktif belirteçler özellikle farklı ilaçlar veya tedavi rejimlerine iyi yanıt olasılığı ve bunlarla ilgili sonuçlar hakkında bilgi sağlar. Prediktif belirteçler tedavinin bireyselleştirilmesinde faydalı iken; prognostik belirteçler risk sınıflandırılmasında faydalıdır.

Tedavi seçiminde kullanılacak güçlü prediktif belirteçler henüz olmasa da tedavi seçimi ve dozları yaş, organ fonksiyonları gibi hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.[126] MM'da prognoz, erken tedavi başarısızlığı ve mortalite riskinin ön görülmesine yardımcı olabilecek risk faktörlerini belirlemek için risk

sınıflaması sistemleri kullanılmaktadır. Spesifik translokasyonlar ve floresan in situ hibridizasyon sonuçlarına dayalı olarak hastalar sınıflandırılmaktadır.

Standart riskli miyelom genellikle daha uzun süreli hastalık kontrolü ile tedaviye erken ve tutarlı yanıt vermesi beklenen hasta grubunu temsil etmektedir. Yüksek riskli miyelom ise başlangıç tedavisine iyi yanıt verebilmekte ancak bu hasta grubunda erken ilaç direnci gelişebilmektedir; bu da sıklıkla erken ve sık nükslere yol açarak önemli morbidite ve erken mortaliteye neden olabilmektedir. Bu sınıflamalar ile prognoz ve çeşitli tedavilere yanıt süresi olasılığı hakkında gerçekçi beklentilerin belirlenmesi sağlanabilir. Ayrıca riskin belirlenmesi indüksiyon tedavi rejimine dördüncü bir ilacın eklenip eklenmeyeceği, gecikmiş naklin makul olup olmadığı veya tedavi rejimlerinde ayarlamaların gerekli olup olmadığı gibi kararların verilmesine yardımcı olmaktadır.[125]

Hastalık yükü ve belirtileri, proliferatif yetenek, miyelom hücrelerinde moleküler biyoloji ve genomik anormallikler, tedaviye yanıtın derinliği gibi klinik özellikler dahil olmak üzere MM'de hastalık biyolojisi ve riskine birçok faktör katkıda bulunur. Risk sınıflandırmasına yönelik kapsamlı bir yaklaşım tüm bu özellikleri içerirken aynı zamanda yaş, eşlik eden diğer hastalıklar, kırılgnalık, sosyal destek, bakıma erişim ve sağlık hizmetlerindeki eşitsizlikler gibi diğer birçok faktörün hayatta kalmayı etkilediğini de kabul eder. MM'da onaylanmış ilk prognostik evreleme sisitemi Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) dir. ISS, kolayca ölçülen ve yüksek oranda tekrarlanabilir laboratuvar testleri olan beta 2 mikroglobulin ve albümin'e göre prognozu öngören üç evreye ayrılmaktadır. ISS evre 3 hastalığı olan hastalar her zaman agresif hastalık biyolojisine sahip değildirler. Beta 2 mikroglobulin, albumin ve LDH MM'a spesifik değildir ve birçok farklı durumdan etkilenebilmektedir. Çoğu zaman da bu değerler geri dönüşlü olabilmektedir.

Revize edilmiş ISS'e (R-ISS) ise sitogenetik anormallikler (t(4;14), t(14;16) ve del(17p)) ve LDH eklenmiştir. Bu evrelemenin en büyük avantajı, risk sınıflandırma şemasının uç noktalarında yer alan hastaları daha doğru bir şekilde tanımlamasıdır. Fakat hastaların çoğunluğu evre 2 de toplanmıştır ve hastaların sonuçları oldukça değişken olmaya devam etmektedir. Ayrıca ekstamedüller hastalığı ve/veya plazma hücreli lösemisi (PCL) olan hastalar her zaman yüksek riskli kabul edilmelidir. [9]

Kullanılabilecek diğerk bir risk sınıflama sistemi Mayo Klinik tarafından oluşturulan genetik anormalliklere göre oluşturulmuş mSMART (Mayo Stratification for Myeloma and Risk- adapted Therapy) sistemidir. (Tablo - 11) [127]

Tablo - 11: Multiple Miyelom için Mayo Klinik Risk Sınıflaması (mSMART)

Yüksek Risk	Standart Risk
<ul style="list-style-type: none"> - Yüksek risk a,b <ul style="list-style-type: none"> • t(4;14) • t(14;16) • t(14;20) • del(17p) • p53 mutasyonu • Kromozom anormallikleri (kazanım/ amp1q/del1p)c - R-ISS evre 3 - Yüksek plazma hücresi S-fazı - GEP: Yüksek risk özelliği 	<ul style="list-style-type: none"> - Trizomiler - t(11;14)d - t(6;14)
<ul style="list-style-type: none"> - Double-Hit MM - (Herhangi iki yüksek risk faktörü) - Triple-Hit MM - (Herhangi 3 veya daha fazla yüksek risk faktörü) 	

a:Eş zamanlı trizomilerin varlığı yüksek risk etkisini hafifletebilir.

b:FISH ve eşdeğer yöntemler ile

c:Diğerk eş zamanlı yüksek riskli anormallikler olmaksızın izole 1q kazanımı prognoz üzerindeki düşük etkisi

d:t(11,14) plazma hücreli lösemi ile ilişkili olabilir.

Uygun şekilde tedavi edildiğinde, belirli yüksek risk kategorilerindeki hastaların hayatta kalma oranı, standart riskli hastalığı olan hastaların hayatta kalma oranına yaklaşabilmektedir.

2.11. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.11.1. HASTA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hasta ilişkili faktörlerin başında yaş gelmektedir. İleri yaş daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olup; kötü prognostik faktördür.[128], [129], [130], [131] Yapılan bir çalışmada yaşın ilerlemesi ile birlikte hastaların daha düşük performans durumu, artan komorbid hastalıklar (anemi, böbrek yetmezliği vb.) ve daha ileri ISS evresi ile başvurdukları görüldü. Yine aynı çalışmada 71 yaşın üstündeki hasta grubunda IgG dışında ağır zincir tipi miyelom, trombositopeni

(trombosit<100.000/mm³), yüksek LDH düzeyi, kreatin >2 mg/m², serum kalsiyum değeri >11 mg/dL, ileri ISS evresi ve daha yüksek kemik iliği plazma hücre oranı genel sağkalım için bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü. [130], [132] Yaşa göre prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada yaşla birlikte PFS ve OS' nin azaldığı görülürken; aynı zamanda yaşla birlikte serum beta 2 mikroglobulin düzeyinin arttığı, evre 3 ISS olan hasta oranının giderek arttığı, ECOG performans skorunun arttığı, glomerüler filtrasyon hızının düştüğü, yüksek risk faktörü olan IgH translokasyonunun görülme sıklığının azaldığı ancak 1q kazanımının arttığı görüldü.[130] Ancak yüksek riskli sitogenetik anormallik riskinde önemli derecede bir değişiklik saptanmadı.[129], [130]

MM prognozu tedaviye verilen yanıtta önemli ölçüde etkilenir. Tam yanıt (CR) ve çok iyi kısmi yanıt (VGPR) gibi daha derin yanıtlar daha uzun progresyonsuz sağ kalım ve yanıt süresi ile ilişkilidir.[130], [131] Ancak en önemli prognostik faktör MRD (Minimal rezidüel hastalık) negatifliğidir. Ayrıca otolog kök hücre nakli sonrası erken nüks kötü prognostik bir faktördür.[132]

Minimal rezidüel hastalık (MRD) tedaviden sonra hastanın vücudunda kalan ve nüksetmeye yol açabilecek az sayıda kanser hücrelerini ifade eder. MRD negatifliğine (tespit edilebilir MRD yokluğu) ulaşmak hastalık durumu, tedavi türü veya hastanın risk grubu ne olursa olsun MM hastalarında iyileşmiş progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir .[133][134]

Yeni tanı multiple miyelom hastalarında tedaviden sonra PET/BT' de saptanan metabolik yanıt ve fokal lezyonların sayısı bağımsız prognostik göstergedir.[135], [136] Akış sitometrisi ile tespit edilen dolaşımdaki plazma hücre sayısı yeni tanı miyelom hastalarında daha agresif hastalık ve kısalmış sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. [137]

2.11.2. TÜMÖR İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hastalığın evrelemesinde Durie-Salmon Evreleme (DS) sistemi uzun yıllardır kullanılmıştır. DS evreleme sistemi tümör kitlesi ile ilişkili parametreleri değerlendirirken; hastalığın biyolojisini gösteren parametreleri içermemektedir. R- ISS'nin ise güçlü prognostik bir evreleme sistemi olduğu gösterilmiştir. Sadece

del(17p) ve/veya translokasyon t(4;14) ve/veya t(14;16'nın varlığı değil diğer primer ve/veya sekonder sitogenetik anormalliklerin prognoza etkisi tablo - 10'da gösterilmiştir.

Plasma cell labeling index (PCLI) hücre döngüsünün S fazındaki kemik iliği plazma hücrelerinin bir ölçüsüdür ve malign klonal plazma hücrelerinin proliferatif kapasitesinin iyi bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir.[138] Yüksek PCLI düzeyi MM hastalarında kötü prognoz ve genel sağkalımın azalması ile ilişkilidir.[139]

Ayrıca tümör yükünün göstergelerinden olan yüksek beta2 mikroglobulin düzeyleri bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliği olan miyelom hastaları böbrek yetmezliği olmayan miyelom hastalarına kıyasla daha yüksek serum beta 2 mikroglobulin düzeyine ve daha düşük genel sağkalıma sahiptir. [140], [141] Beta 2 mikroglobulin düzeyi hastalığın evresi ve tümör kitlesi ile ilişkilidir.[142] Böbrek yetmezliğinin yeni tanı miyelom hastaları üzerinde olumsuz prognostik etkisi vardır.[140], [143], [144] Şiddetli anemi (hemoglobin<8,5 g/dl), hipoalbuminemi ve hiperkalsemi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.[145]

MM'da immünolojik prognostik faktörlere baktığımızda IL-1, IL-2, IL-12, IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler, serum HFG (Hepatosit büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri ve çeşitli kemokinlerin hastalığın prognozunu, hastalık aktivitesini ve şiddetini, tedaviye yanıt durumunu öngörmede katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.[146]

Son yıllarda immünofenotipleme, genetik, immün sinyalleme, biyobelirteçler, kemik iliği mikro çevresi ve görüntüleme tetniklerindeki belirteçleri içeren yeni prognostik belirteçleri içeren çok sayıda yayın mevcuttur.

2.12. AYIRICI TANI

Multiple miyelomun ayırıcı tanısı MGUS, SMM, primer amiloidoz, soliter plazmasitom, Waldenström makroglobulinemisi, Osteosklerotik miyelom (POEMS Sendromu) gibi plazma hücre hastalıklarını içermelidir.

Ayrıca kemik lezyonlarının ayırıcı tanısından primer veya metastatik kanserler, iyi huylu kemik lezyonları, osteoporotik kompresyon kırığı ve diğer kemik hastalıkları yer alır. Yorgunluk, kilo kaybı, anemi, böbrek yetmezliği ve hiperkalsemi gibi semptomlarla başvuran hastalarda ayırıcı tanı daha geniş kapsamlı yapılmalıdır.[147]

2.12.1. ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİ (MGUS)

MGUS serum monoklonal proteinlerin aşırı üretimi ile seyreden bir plazma hücre bozukluğudur. MGUS' lu hastalar genellikle asemptomatiktir ve bu nedenle genellikle başka sebeplerle istenen kan tetkikleri sırasında tesadüfen tanı alırlar.[148] Serum monoklonal protein < 3 g/dl, kemik iliği klonal plazma hücre oranı < % 10 , idrar M proteini <500 mg/24 saat ve hiçbir miyelom tanımlayıcı olayın bulunmaması ve amiloidozun eşlik etmemesi MGUS olarak tanımlanır. MGUS 50 yaş üstü kişilerde %2,4 oranında görülmektedir. [149]

İleri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk ve aile öyküsü MGUS riskini artırır. Diğer risk faktörleri yeterince aydınlatılamamıştır.[148] Multiple miyeloma, Waldenstrom makroglobulinemisine, AL amiloidozuna veya lenfoproliferatif bir bozukluğa ilerleme riski yılda yaklaşık %1'dir. [10]

MGUS ilgili klonal hücrelere ve maligniteye ilerleme farkına bağlı olarak IgM ve IgM olmayan MGUS olarak ikiye ayrılmıştır. IgG alt tipi en yaygın olarak görülen tiptir ve % 70 oranında rastlanmaktadır; bunu %15 oranında IgM tipi, %12 oranında IgA tipi ve %3 oranında biklonal gamapati takip eder. IgM MGUS daha çok non-hodgkin lenfoma, waldenström makroglobulinemisi, kronik lenfositik lösemiye ilerleme riski ile ilişkili iken, IgM dışı MGUS MM a ilerleme riski ile ilişkilidir. Her iki tip MGUS da AL amiloidoza ilerleyebilmektedir. [150]

Serum monoklonal proteini <15 g/l, IgG tipi ve serum serbest hafif zincir (FLC) oranının normal olması düşük riskli MGUS olarak adlandırılır ve multiple miyelom veya ilişkili malignitelere ilerleme riski düşüktür. Bu hastalar altı ayda bir serum protein elektroforezi ile takip edilmeli ve eğer stabil ise takip sıklığı 2-3 yılda bir veya malignite düşündürecek semptom ortaya çıkıncaya kadar uzatılabilir. Orta ve

yüksek riskli MGUS' lu hastalar ilk takibi 6 ay sonra olmak üzere ömür boyu yıllık olarak takip edilmelidir.[151]

2.12.2. SMOLDERING MULTIPLE MİYELOM

Smoldering Multiple Miyelom MGUS ve MM arasında klinik olarak tanımlanmış, orta dereceli, asemptomatik, premalign bir klonal plazma hücre bozukluğudur. SMM' li hastalar asemptomatiktir ve genellikle çeşitli semptom ve laboratuvar anormalliklerinin araştırılması sırasında tanı alırlar. [152]

Serum M proteini ≥ 3 g/dL veya idrar M proteini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya kemik iliği klonal plazma hücre oranı %10-60 olması, amiloidozun eşlik etmemesi ve hiçbir miyelom tanımlayıcı olayın olmaması şeklinde tanımlanır. SMM'yi MGUS' tan ayırmak önemlidir.[153] Tanıyı takip eden ilk 5 yıl içinde SMM'nin ilişkili maligniteye ilerleme riski MGUS' a göre 10 kat daha yüksektir. SMM tanıyı takip eden ilk 5 yılda yaklaşık %10, sonraki 5 yılda yılda %3 ve sonrasında yıllarda %1,5 oranında multiple miyeloma ilerler. [154]

Farklı araştırmacılar SMM'nin MM'a ilerleme riskini değerlendirmek için farklı risk sınıflama modelleri tanımlamışlardır. 2020 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) serum M protein düzeyi, serum serbest hafif zincir oranı, kemik iliği plazma hücre oranı ve t(4;14), t(14;16), 1q kazanımı veya del13q/monozomi 13 gibi sitogenetik anormallikleri içeren bir risk sınıflama modeli geliştirmişlerdir. Bu modele göre var olan her faktör artmış risk ile ilişkili bulunmuştur [155]

Düşük riskli SMM hastaları her 3 ayda bir serum M proteini, serum serbest hafif zincir düzeyleri, tam kan sayımı, serum kreatini ve serum kalsiyumu bakılarak izlenmelidir. Tanı tarihinden itibaren 5 yıldan sonra takip sıklığı 6 ayda bir çıkarılabilir. Yüksek riskli SMM hastalarında ise iki yıl boyunca lenalidomid veya lenalidomid ve deksametazon(Rd) tedavisi veya klinik çalışmalar önerilmektedir. Yüksek riskli SMM hastalarında erken tedavinin uç organ hasarı gelişinceye kadar ki süreyi uzattığı bulunmuştur. Ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir.[152]

2.12.3. PRİMER AMİLOİDOZ

Amiloidozis, anormal şekilde katlanmış amiloid proteinlerin vücudun çeşitli organ ve dokularında hücre dışı alanda fibriler şekilde birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Amiloidozda 32'den fazla farklı proteinin rol oynadığı bilinmektedir ve bu sayı gittikçe artmaktadır.

AL amiloidozu yılda milyonda 10 kişide görülen klonal plazma hücre bozukluğudur. İmmüoglobulin hafif zinciri salgılayan plazma hücre klonundan kaynaklanmaktadır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Sistemik amiloidozun en sık görülen ve en şiddetli şeklidir. En sık etkilenen organlar böbrekler (%74), kalp (%60), gastrointestinal sistem (%10-20), karaciğer (% 27) ve otonom sinir sistemidir. Tanı anında hastaların % 69' unda birden fazla organ etkilenmiştir. Kardiyak tutulum hastalığın prognozunu etkileyen ana belirleyicidir. Geç tanı konulması ve tedavi yanıtı zıllığı, hastaların çoğunda ölümün en önemli sebebidir.[156]

Hastalarda tanı anında spesifik olmayan semptom ve bulgular mevcuttur. Amiloidoz şüphesi uyandırması gereken en yaygın klinik tablolar ise diyabetik olmayan nefrotik düzeyde proteinüri, aort darlığı veya hipertansiyon yokluğunda sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte olan ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği, belirgin bir nedeni olmayan periferik veya otonom nöropati, otonom belirtileri olan kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, ALP yüksekliği ile birlikte görüntülemelerde normal görünümü olan hepatomegali, makroglossi ve periorbital purpuradır.[157]

Ayrıca açıklanamayan yorgunluk, ödem, kilo kaybı veya paretezileri olan hastada MGUS veya SMM saptanması durumunda da amiloidozdan şüphelenmek gerekmektedir. MGUS ve SMM'li hastaların kemik iliği biyopsilerinin rutin olarak kongo-red ile amiloid boyanmasına gerek yoktur.

AL amiloidoz düşündürecek kliniğe sahip bir hastanın taranmasında serum ve idrar immünfiksasyonunu ve Ig serbest hafif zincir (FLC) tahlilini yapılmalıdır. Amiloidoz için 24 saatlik idrar immünfiksasyonu esastır. Serum ve idrar immünofiksasyonu negatifse ve serum serbest hafif zincir ($\kappa:\lambda$) oranı normalse (0,26-

1,65), AL amiloidoz olasılığı düşüktür ve klinik şüphe yüksek olmadığı sürece ileri değerlendirme yapılmasına gerek yoktur.[158]

Cilt altı yağ doku biyopsisi ve kemik iliği biyopsisi immünoglobulin hafif zincir anormallikleri olan hastaların %85'inden fazlasında amiloid birikimlerini göstermekte ve AL amiloidoz teşhisini doğrulamaktadır. Kemik iliği biyopsisi ve cilt altı yağ doku biyopsisi negatifse ve yalnızca amiloidoz şüphesi yüksek ise kalp, karaciğer, böbrek, sinir vb. organlardan doğrudan organ biyopsi yapılmalıdır. [159]

Amiloidozun tanısı için, klinik olarak etkilenen organ biyopsisi en kesin yöntemdir. Ancak kalp ve böbrek biyopsisi invaziv yöntemler olduğu için amiloidozdan şüpheleniliyorsa daha az invaziv bir işlem olan cilt altı yağ biyopsisi ilk etapta tercih edilebilir. Rektal, mide ve tükürük bezi biyopsisi de tercih edilebilmektedir.[156], [160]

2.12.4. SOLİTER PLAZMASİTOM

Soliter plazmasitom, tüm plazma hücre hastalıklarının yaklaşık % 2-5' ini oluşturur. Soliter plazmasitom kemikten kaynaklanıyorsa soliter kemik plazmasitomu (SBP), yumuşak dokulardan kaynaklanıyorsa soliter ekstramedüller plazmasitom (SEP) olarak adlandırılır. Soliter kemik plazmasitomu, soliter ekstramedüller plazmasitoma göre yaklaşık %40 daha fazla görülür ve MM'a ilerleme riski daha yüksektir.[161]

SBP veya SEP tanısı için biyopsi ile kanıtlanmış klonal plazma hücre infiltrasyonu olan tek soliter lezyona ek olarak kemik taramalarında veya görüntüleme tetkiklerinde (MR, PET-BT) başka lezyonun gösterilememesi, kemik iliği biyopsisinde monoklonal plazma hücrelerinin <%10 olması ve uç organ hasarının olmaması gerekir. Eğer kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı mevcut ve bu oran %10' un altında ise minimal kemik iliği tutulumu ile seyreden soliter plazmasitom tanımı kullanılmaktadır. Bu hasta grubunun multiple miyeloma ilerleme ve ölüm riski daha yüksek olduğundan tanı anında bu ayrımın yapılması gerekmektedir.[116] Ayrıca soliter plazmasitom vakalarının % 24-71'sinde monoklonal bir protein tespit edilebilmektedir. Her iki hastalık için de tercih edilen tedavi lokalize radyoterapidir.[162]

2.12.5. WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

Waldenström makroglobulinemisi (WM) kemik iliğinin lenfoplazmasitik infiltrasyonu ve dolaşımdaki monoklonal immüoglobulin M ile karakterize CD20+ B hücreli non-hogkın lenfomadır.[163] En sık görülen semptom normositik anemiye bağlı yorgunluktur. Bulgular arasında hepatomegali (%20), splenomegali (%15) ve lenfadenopati (%15) bulunabilir. Hemen hemen tüm hastalarda tanı öncesi IgM MGUS aşaması vardır.[164] IgM MGUS'un yılda yaklaşık %1,5 oranında WM'ye veya ilgili B hücreli maligniteye ilerlediği; 15 yılda ise kümülatif oranın %24 olduğu gösterilmiştir.[165]

Kemik iliğinde ≥ 10 klonal lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu ve monoklonal IgM proteinlerin varlığı ile tanı konulur. MYD88'deki L265P mutasyonu hastaların %90'ından fazlasında tespit edilebilir; ayrıca IgM MGUS hastalarının da çoğunda bulunur. Ancak tanı için MYD88 gerekli değildir.

IgM multiple miyelom tüm multiple miyelom vakalarının yalnızca %1' ini oluşturmasına rağmen WM'den ayırt etmek gerekir. IgM multiple miyelom CD138 ve sitoplazmik immüoglobulin eksprese ederken; WM CD20 eksprese eder. MM tanısında yardımcı olan kemikte litik lezyonların varlığı ve kromozom 14'te translokasyon olması ayırıcı yardımcı olabilmektedir.[164]

2.12.6. OSTEOSKLEROTİK MİYELOM (POEMS SENDROMU)

POEMS sendromu polinöropati (P), organomegali(O), endokrinopati (E), monoklonal proteinler(M), deri değişiklikleri(S) ve diğer sistemik semptomlarla tanımlanan paraneoplastik bir sendromdur. Tanı için monoklonal plazma hücre bozukluğu ve periferik nöropati olması zorunludur. Diğer özellikler arasında osteosklerotik kemik lezyonları, Castleman hastalığı, yüksek VEGF düzeyleri, organomegali, endokrinopati, ödem, cilt değişiklikleri, papilödem, plevral efüzyon, asit, trombositoz ve/veya eritristoz vardır.[166], [167], [168]

POEMS sendromu altta yatan plazma hücre hastalığına bağlıdır. Çoğu hastada serum protein elektroforezi ve/veya immüfiksasyon ile paraprotein saptanabilir. Hastaların üçte ikisinde kemik iliğinde klonal plazma hücreleri bulunur ve bu

vakaların % 91'i klonal lambdadır. Plazma hücre yüzdesi %5 ve daha az orandadır.[169]

POEMS sendromunda baskın olan nöropati, endokrinopati ve hipervolemi MM'den ayırımında önemlidir. Ayrıca kemik ağrısı, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi sık görülmez. Laboratuvar bulguları arasında sitopeninin olmaması önemlidir ve hatta hastaların yarısında trombositoz ve/veya eritrositoz görülebilmektedir. VEGF düzeyinin yüksek olması ve çoğu hastada sklerotik kemik lezyonlarının olması da ayırmda önemlidir.[170]

2.13. MULTİPLE MİYELOMDA YANIT KRİTERLERİ

Yanıt kriterleri, hastanın tedaviye yanıtını en iyi şekilde değerlendirmek ve nüks olduğunda bu durumu net bir şekilde belirlemek için oluşturulmuş kriterlerdir.

Multiple miyelomda yanıt değerlendirmesi geleneksel olarak serum ve idrar monoklonal protein düzeylerinin protein elektroforezi ve/veya immünoфикsasyon yoluyla belirlenmesine dayanmaktadır. Daha sonra yanıt kriterleri serbest hafif zincir oranları yerine serum serbest hafif zincir (sFLC) değerlerinin dahil edilmesiyle önemli ölçüde gelişmiştir. Doğru yanıt değerlendirmesi için (serum ve idrar immünoфикsasyonu negatif olan hastalarda bile) kemik iliği plazma hücresi oranının önemi doğrulanmıştır. Son 15 yılda çoklu ilaç kombinasyonları özellikle otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu, nakil sonrası konsolidasyon ve uzun süreli idame tedavisi ile hastalarının yarısından fazlasında tam yanıt sağlanmaktadır. Ancak derin yanıt elde edilmesine rağmen hastalığın nüksetmesi sonucu minimal rezidüel hastalık düzeyini tespit etmek ve ölçmek için çeşitli tetkikler incelenmiştir. [171] IMWG tedaviye yanıt kriterleri tablo - 12'da gösterilmiştir. [172]

Tablo - 12 : IMWG Multiple Miyelom Standart Yanıt Kriterleri

Yanıt katogorileri	
Tam yanıt (TY)	<ul style="list-style-type: none">• Serumda ve idrarda immüfiksasyon elektroforezinin negatif saptanması,• Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında sayılması ve• Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması
Mükemmel tam yanıt (mTY)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; <ul style="list-style-type: none">• Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve• Kemik iliğinde immünhistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi (immünhistokimya için; en az 100 plazma hücrelerinde κ/λ oranının, λ tutulumu olan hastalar için $\leq 4:1$, λ tutulumu olan hastalar için $\geq 1:2$ olması)
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	<ul style="list-style-type: none">• Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immüfiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya• Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100 mg/24 saat olması
Kısmi yanıt (KY)	<ul style="list-style-type: none">• Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya• Eğer Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya• Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve• Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.
Minimal Yanıt (MY)	<ul style="list-style-type: none">• Serum M proteininde ≥ 25 - ≤ 49 azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde > 50 - < 90 azalma olması ve• Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.
Durağan (stabil) hastalık (DH-SD)	<ul style="list-style-type: none">• Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık
Progresif Hastalık (PH)	Elde edilmiş en derin yanıtla kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı; <ul style="list-style-type: none">• Serum M-komponenti (mutlak artış $\geq 0,5$ g/dL) veya• İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥ 200 mg/24 saat) veya• Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥ 10 mg/dL) veya• Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış ≥ 10) veya• 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) veya Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış
Klinik Nüks	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 ≥ 2 g/dL azalma (Tedavi veya diğer miyelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya• Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (miyeloma atfedilebilir) veya Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite

2.14. MULTİPLE MİYELOM TEDAVİSİ

Son 20 yılda multiple miyelom tedavisinde birçok yeni ilacın kullanıma girmesi ile büyük gelişmeler olmuştur. İlk gelişmeler talidomid, bortezomib ve lenalidomidin kullanıma girmesi ile meydana gelmiştir. Son 10 yılda karfilzomib, pomalidomid, iksazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuksimab, selinexor, belantamab mafodotin ve kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavileri onaylanmıştır. Bu ilaçlar kullanılarak çok sayıda farklı kombinasyon rejimleri geliştirilmiştir.[173]

Ana sınıf ilaçlar alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immünomodülatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib)'dir.

Daratumumab ve İsatuksimab CD38' i hedef alan monoklonal antikorlardır. Elotuzumab SLAMF7'yi hedef alan bir monoklonal antikordur.[12] Panobinostat bir histon deasetilaz inhibitörüdür; selinexor ise bir ihracatin-1 (XPO1) inhibitörüdür. Elotuzumab, panobinostat ve selinexor tek başlarına etkileri zayıf olup; diğer ajanlarla kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Antrasiklinler (doksorubisin ve lipozomal doksorubisin) MM'de minimal etkinliğe sahip olup nadiren kullanılırlar. Ancak doksorubisin diğer ajanlarla kombine şekilde dirençli MM tedavisinde kullanılabilir. [173]

Yeni teşhis edilen MM tanılı hastalarda tedavi seçimi otolog kök hücre nakli için uygunluk durumu ve risk sınıflamasına göre belirlenir. OKİT genç ve seçilmiş hastalarda progresyonsuz sağkalıma ve ortalama sağ kalıma kanıtlanmış etkisi nedeni ile MM tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Nakil için uygun hasta tanımı net olarak belirlenememiştir; her ülke ve merkezin kendi kullandığı farklı kriterler mevcuttur. Ancak genel olarak otolog kök hücre nakline uygunluk durumu yaş, performans durumu ve komorbid hastalıklara göre belirlenir.[12] 65 yaş üzerindeki hastaların genellikle otolog kök hücre nakline uygun olmadığı kabul edilir. Ancak bu durum tartışmalıdır ve OKİT'e uygunluk için belirleyici faktör kronolojik veya biyolojik yaştan ziyade fonksiyonel veya fizyolojik yaş olmalıdır. [174]

Son yıllarda yaşlı hastalarda hematopoietik kök hücre nakli yapılma sıklığı giderek artmasına rağmen; OKİT ilişkili morbidite ve mortalite hala önemli düzeyde

devam etmektedir.[175] Mevcut tedavi seçeneklerinin artması ile yaşlı ve komorbid durumları olan hastalar için uygun tedavi seçiminde kullanılabilecek çeşitli geriatrik değerlendirme araçları önerilmiştir. 65 yaşın üstünde OKİT'ten fayda görebilecek hastaları belirlemek için ise spesifik kriterler net değildir ve bu konuda kesin veriler mevcut değildir. Hangi yaşlı hasta grubunun nakil için uygun aday olduğunun belirlenmesi bir noktaya kadar hala subjektif bir karar olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi öngörmede kullanılan skorlama sistemleri kritik öneme sahiptir.

Nakil öncesi birden fazla komorbid hastalığın olması bilinen kötü prognostik faktördür. Bu komorbid durumları ölçmek için bir dizi indeks mevcut olup en yaygın olanı hematopoetik hücre nakli komorbite indeksi (HCT-CI)'dir. HCT-CI popülasyondaki yaygın olan komorbid hastalıkların yanı sıra laboratuvar değerleri ve solunum fonksiyon testleri gibi organ fonksiyonlarının niceliksel ölçümlerini içermektedir. Çok sayıda retrospektif çalışmada HCT-CI indeksinin naklin uygunluğunun değerlendirilmesinin gerektiği durumlarda hem mortaliteyi hem de genel sağ kalımı öngördüğü gösterilmiştir. [175] IMWG yaş, Charlson Komorbidite İndeksine (CGI), Katz günlük yaşam aktiviteleri puanlama sistemi (GYA) ve Lawton enstrümantal günlük yaşam aktivitesi puanlama sistemine dayalı bir kırılabilirlik indeksi tasarlamıştır. [11]

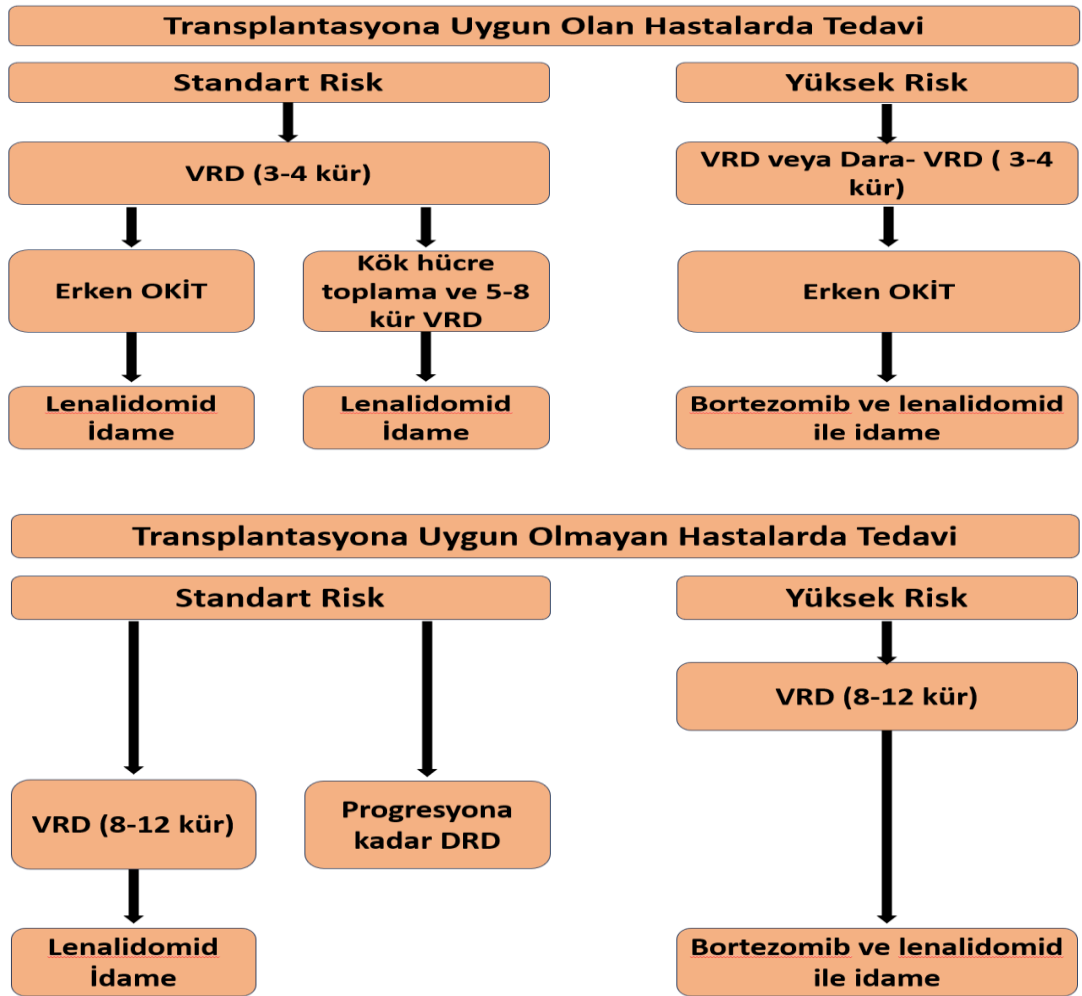
Mayo Klinik Kırılabilirlik Skoru ise yaş, Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu (ECOG PS)'na ve Natriüretik peptid N terminal (NT-proBNP) fragmanına dayanan bir araçtır.[176] Revize edilmiş Miyelom Komorbidite İndeksi (R-MCI) kronolojik yaş, bozulmuş akciğer ve böbrek fonksiyonu, Karnofsky performans durumu, olumsuz sitogenetik özellikler gibi prognostik faktörleri içermektedir.[177]

2015-2018 yılları arasından IMWG kırılabilirlik skoru ile yaş içermeyen Fried modeli karşılaştırıldığında Fried modelinin hayatta kalmanın daha iyi bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yaşlı hastalarda kırılabilirliğin tanımlamak için yaşın bir kriter olarak kullanılması daha yoğun ve etkinliği fazla tedavi seçeneklerini sınırlayabileceği gösterilmiştir.[178]

Ayrıca sosyal destek eksikliği, polifarmasi, beslenme durumu, bilişsel ve psikolojik kapasite gibi nakil uygunluğunun değerlendirilmesinde ele alınması gereken başka önemli hususlar da mevcuttur. Tüm bunlarla birlikte OKİT yapıp yapmama kararı yukarıda belirtildiği gibi diğer birçok faktöre bağlı olarak doktorun takdirindedir. [174]

Klinik durumuna göre 65-75 yaş arası hastalar için tam doz geleneksel kemoterapi uygun iken; 75 yaş üstü genel durumu düşükün veya komorbid hastalıkları olan daha genç hastalar için azaltılmış doz kemoterapi rejimleri önerilmektedir. [179]

Yeni tanı alan multiple miyelom hastalarında tedavi yaklaşımı şekil - 1 özetlenmiştir. [173]



Şekil - 1 : MM tedavi Yaklaşımı

Son on yılda periferik kan kök hücreleri çok sayıda CD34 + hücre içermeleri, uygun toplama prosedürü ve hızlı hemopoetik iyileşme sağlamaları nedeni ile otolog kök hücre nakli için hematopoetik kök hücrelerinin yerine kullanılmaktadır. Yaygın kök hücre mobilizasyon stratejileri arasında tek başına granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) veya granülosit - makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile mobilizasyon, kemoterapi ve ardından G-CSF uygulaması kullanılarak kemomobilizasyon ve selektif CXCR4 sitokin reseptör antagonisi olan plerixafor ile birlikte G-CSF kullanımı yer almaktadır. [180] Yüksek doz melfalan (200 mg/m²) nakil öncesi standart hazırlama rejimi olarak önerilmektedir.[181] Nakil sonrası başarılı çok aşamalı engrafman ve sürekli hemopoetik iyileşme sağlamak için en az 2x10⁶ CD34 + hücre/ kg ve nakil sonrası daha iyi klinik sonuçlar ve sürekli iyileşme sağlamak için optimal >5x10⁶ CD34 hücre/kg gereklidir. [182] IMWG mobilizasyon durumunda 8x10⁶ CD34 + hücre/kg toplanmasını ve otolog kök hücre nakli için minimum uygulama hedefinin 4x10⁶ hücre/kg progenitör hücre olmasını önermektedir. [183]

Optimum kök hücre verimini sağlamak için, OKİT adayı hastalarda melfalan ve IMiD'ler gibi kök hücre toksisitesi ile ilişkili ilaçları içeren rejimlerin dört kürden fazla verilmesinden kaçınılması gerekir.[184], [185]

2.14.1. TRANSPLANT UYGUN OLAN HASTALARDA TEDAVİ

Komorbid hastalığı olmayan, 70 yaşın altındaki fit hastalarda otolog kök hücre nakli destekli yüksek doz kemoterapi ve lenalidomid idamesi önerilen tedavidir. İlk tedavi seçiminde risk sınıflaması ayrıca önemlidir.

OKİT için uygun, standart riskli multiple miyelom hastalarında 3-4 kür indüksiyon tedavisi verildikten sonra kök hücre toplanmalıdır. Kök hücre toplandıktan sonra çoğu hastaya otolog kök hücre nakli yapılmalı ve ardından idame lenalidomid tedaviye geçilmelidir. Standart riskli hastalarda tercih edilen başlangıç tedavisi genellikle bortezomib, lenalidomid, deksametazondur (VRD). VRD uzun süredir kullanılan, iyi tolere edilebilen, yüksek CR oranları ile ilişkili bir rejimdir.

Tedaviyi iyi tolere edebilen ve iyi yanıt veren standart riskli MM hastalarında, 5-8 kür VRD tedavisi sonrasında lenalidomid idamesi alternatif bir tedavi rejimi olarak düşünülebilir. Bu hastalarda yine de 3-4 kür VRD indüksiyon tedavisi sonrasında kök

hücre toplama işlemi yapılmalı ve OKİT ilk nüksetmeye kadar ertelenebilmektedir. [12], [173]

Yüksek riskli multiple miyelom hastalarında daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon (Dara-VRD) VRD' ye alternatiftir. Özellikle double hit veya triple hit yüksek riskli multiple miyelom hastalarında başlangıç tedavisi olarak 3-4 kür Dara-VRD (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ardından OKİT ve lenalidomid ve bortezomib idamesi önerilmektedir. Karfilzomib, lenalidomide, deksametazon (KRD) ve iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRD) kullanılabilir önerilen diğer tedavi rejimleridir.[186] Önceden olan veya tedaviye bağlı ortaya çıkan nöropatisi olan hastalarda DRD (standart risk) ve KRD (yüksek risk), VRD' ye alternatif tedavi rejimleridir.

Kast nefropatisine bağlı böbrek yetmezliği olduğu düşünülen hastalarda plazma değişimi ile birlikte başlangıç tedavisi olarak VCD (bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) veya Dara-VCD (Daratumumab, bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) önerilmektedir. Serum hafif zincir düzeyi < 50 mg/ dl oluncaya kadar plazma değişimine günlük devam edilmesi ve sonrasında kemoterapi tamamen etkili oluncaya kadar gerektiğinde tekrarlanması önerilmektedir. VCD ayrıca başlangıç tedavisi olarak VRD'e ulaşımı olmayan hastalarda da önerilmektedir.[173]

Plazma hücreli lösemi veya çoklu ekstramedüller plazmasitom ile başvuran hastalarda, başlangıç tedavisi olarak VDT-PACE'i (bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, adriamisin, siklofosfamid, etoposid) ve ardından OKİT ve bortezomib bazlı idame tedavisi önerilmektedir.[173], [187] KRD'nin VRD ile karşılaştırıldığı ENDURANCE Faz 3 çalışmasında progresyonsuz sağ kalımda avantaj sağlanmadığından KRD ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir.[187]

2.14.2. TRANSPLANT UYGUN OLMAYAN HASTALARDA TEDAVİ

Yaşları ve komorbiditeleri nedeni ile yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında başlangıç tedavisi önerisi VRD veya DRD'dir. Melfalan bazlı tedaviler sekonder MDS ve lösemi ile ilgili endişeler nedeni ile önerilmemektedir.

VRD, RD'ye (lenalidomid, deksametazon) kıyasla sağkalım avantajı göstermiştir ve OKİT adayı olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için önerilen rejimdir. 8-12 kür VRD tedavisi sonrasında idame lenalidomid tedavisi önerilmektedir. DRD, VRD'e alternatif bir tedavidir. Progresyona kadar devam edilmesi gerektiği için uzun vadede maaliyeti ve toksisitesi yüksek bir tedavidir. Yüksek riskli transplant için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında başlangıç tedavisi olarak 8-12 kür VRD ardından bortezomib ve lenalidomid idamesi önerilmektedir. VRD-lite yaşlı, kırılğan, transplanta uygun olmayan hastalarda etkinlik kaybı olmadan verilebilecek, iyi tolere edilebilen bir rejimdir.[173], [186] Kırılğan yaşlı hastalarda lenalidomid ve düşük doz deksametazın verilebilecek rejimlerden biridir ve deksametazon ilk 4-6 kürden sonra mümkün olduğu kadar azaltılarak ilk yılın sonunda kesilmelidir. [173]

VCD akut böbrek yetmezliği olan veya VRD e ulaşım imkanı olmadığı durumlarda verilebilir. KRd, IRd , Dara- VCD ve Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) verilebilecek diğer rejimlerdir.[186]

2.14.3. TRANSPLANTASYONA UYGUN OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA İDAME LENALİDOMİD TEDAVİSİ

Lenalidomid, talidomidin yapısal bir analogu (4-amino glutamil) olup daha az toksik ve daha potent bir immünomodülatör ilaçtır. Lenalidomid FDA ve EMA tarafından transplant yapılan ve yapılmayan hastalarda idame tedavisi olarak progresyona kadar onaylanmıştır..

2.14.3.1. Lenalidomid Etki Mekanizması

Lenalidomid immünomodülatör, tümörisidal, anti-anjiojenik etkiler başta olmak üzere birçok etki mekanizması olan bir ilaçtır. Lenalidomid öncelikle DNA damage-binding protein 1 (DDB1), cullin-4A (CUL4a) ve regulator of cullins 1 (ROC1) ile bir E3 ubiquitin ligaz protein kompleksi oluşturan cereblon'a bağlanarak sitotoksik etki eder. Lenalidomidin bağlanması, kompleksin enzimatik aktivitesini aktive ederek Ikaros ve Aiolos'un substrat ubiquitinasyonu ve degradasyonu ile sonuçlanır, bu da onkogen c-Myc ve IRF4'ün transkripsiyonel down regülasyonuna yol açar.[213], [214] CRBN (Binding of IMiDs to Cereblon) ekspresyonundaki azalmanın lenalidomidin anti-proliferatif gücünde kayıp ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [215] Yüksek IRF4

(Interferon regulatory factor-4) ekspresyonuna sahip hastaların lenalidomid tedavisinden daha iyi yanıt gördükleri ve daha düşük IRF4 ekspresyonu olanlara göre daha iyi sağkalıma sahip oldukları görülmüştür.[216]

Ayrıca lenalidomid pro-inflamatuar sitokinleri (tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-1, IL-6, IL-12) inhibe ederken; bir anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 üretimini artırır. Lenalidomid B7-CD28 yolu üzerinden T hücrelerini uyarır; bu da Th1 sitokin yanıtını artırarak interferon- γ ve IL-2 seviyelerinin artmasına yol açar. Sonuçta klonal T hücresi proliferasyonu ve NK hücre aktivitesi uyarılır.[217]

Lenalidomid stromal hücre büyüme faktörü üretimini inhibe ederek stromal hücre desteğinin azalması [218], tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonu, apoptozis başlatıcı kaspazların aktivasyonu (kaspas 8) gibi bir çok mekanizma ile doğrudan tümörisidal etki gösterir. [219], [220]

Lenalidomidin VEGF, TGF- β , TNF-a ve IL-6 gibi anti-anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu azaltarak neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir. [221] Ayrıca anjiyogenezde rol alan miyelom endotel hücrelerinin göçünü doza bağlı şekilde inhibe ederken [222]; yine endotel hücreleri üzerinden anjiyogenezde rol oynayan genlerin ekspresyonunda azalmaya neden olarak anti-anjiyogenik aktiviteye neden olur. [223] Lenalidomid mikrodamar oluşumu ve hipoksi kaynaklı süreçleri (HIF-1 α proteini) inhibe ederek anti-anjiyogenik ve anti-metastatik etkilerini destekler. (Akt-1 fosforilasyonunu engeller; o da PI3K-Akt yolunun HIF-1 α indüklemesini engeller.) [224] Adezyon moleküllerinin down regülasyonu, sitokin modülasyonu, anti anjiyogenez etkileri sayesinde plazma hücreleri ve tümör mikro çevresi arasındaki etkileşimi bozarak anti-proliferatif etki eder. [225]

2.14.3.2. Farmakokinetik ve Farmadinamik

Lenalidomid sağlıklı yetişkinlerde açlık koşullarında %90'dan fazla absorbe olur ve plazmadaki maksimum konsantrasyonuna (Cmax) 1 saatte ulaşır. Yağlı yemekler ile birlikte oral absorpsiyonu azalır. Plazma proteinlerine düşük (%40) oranda bağlanmaktadır. In vitro çalışmalarda sitokrom P450 (CYP) enziminin bir substratı olmadığı ve doğrudan konjugatif metabolizmaya maruz kalmadığını göstermiştir.

%80 in üzerinde böbreklerden elimine olmaktadır. Böbreklerden hızlı eliminasyon nedeni ile plazma yarı ömrü kısadır (genellikle 3 saat). Maksimum konsantrasyon ve eğri altındaki alanda (EAA) doz artışı ile artış göstermektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda lenalidomid farmakokinetiğine bakıldığında, böbrek fonksiyonunun azalması ile birlikte, lenalidomidin renal klerensi azalırken, plazmadaki konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan ve yarılanma süresi artmaktadır. Orta ve şiddetli renal yetmezlik durumunda EAA'nın %200-300 arttığı ve yarılanma ömrünün yaklaşık 9-10 saate kadar uzadığı görülmüştür. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz tedavisi uygulanmayan bir günde EAA'da yaklaşık %400' lük bir artış ve yarılanma ömrünün yaklaşık 16 saate kadar uzadığı görüldü. Bu bulgulara dayanarak CrCl <50 mL/dak olan hastalar için lenalidomid başlangıç dozunun ve tedavi süresi boyunca tedavi dozunun ayarlanması önerilmektedir. [188] MM'da idame lenalidomid tedavisinin renal doz ayarı tablo - 13'de gösterilmektedir. [189] Karaciğer yetmezliği olanlarda lenalidomid farmakokinetiği üzerinde bir çalışma yoktur; ancak karaciğerde minimal düzeyde metabolize edildiğinden karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda lenalidomid plazma maruziyetinin değişmesi beklenmemektedir. [188]

Tablo - 13: Multiple Miyeloma İdame Lenalidomid Tedavisi Renal Doz ayarı

Renal Fonksiyon (CrCl ml/dk)	Lenalidomid Dozu
30 – 50 ml/dk	10 mg/gün*
<30 ml/dk, diyaliz tedavisi almayan hasta	7,5 mg/günde
<30 ml/dk, diyaliz tedavisi alan hasta	5 mg/gün (diyaliz günlerinde diyalizden sonra almalıdır)

*2 kür sonrası yanıt yok ise ve tolere edilebiliyor ise 15 mg/gün dozuna yükseltilebilir.

2.14.3.3. Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi

Yeni tanı konmuş, nakil için uygun, sadece lenalidomid idame tedavisi alan hastalarda görülen yan etkilere bakacak olursak CALGB 100104 çalışmasından alınan advers reaksiyonlar tablo - 14'de özetlenmiştir. Tabloda belirtilen olaylar HDM/ ASCT sonrası ve idame lenalidomid tedavi dönemini kapsamaktadır.

Lenalidomid idame tedavisi ile plaseboya göre daha sık ($\geq\%5$) gözlenen ciddi advers reaksiyonlar; IFM 2005-02 çalışmasında pnömoni (%10,6; birleşik dönem) ve CALGB 100104 çalışmasında akciğer enfeksiyonu %9,4 (idame tedavisinin başlamasından sonra %9,4) saptanmıştır.

IFM 2005-02 çalışmasında lenalidomid idame tedavisinde plaseboya göre daha sık gözlenen advers reaksiyonlar nötropeni (%60,8), bronşit (%47,4), diyare (%38,9), nazofarenjit (%33,4), kas spazmları (%33,4), lökopeni (%31,7), asteni (%29,7), öksürük (%27,3), trombositopeni (%23,5), gastroenterit (%22,5) ve ateş (%20,5) olmuştur.

CALGB 100104 çalışmasında, plaseboya göre idame lenalidomid tedavisi ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar nötropeni (%79,0, idame tedavisinin başlangıcından sonra %71,9), trombositopeni (%72,3, %61,6), ishal (%54,5, %46,4), döküntü (%31,7, %25,0), üst solunum yolu enfeksiyonu (%26,8, %26,8), yorgunluk (%22,8, %17,9), lökopeni (%22,8, %18,8) ve anemi (%21,0, %13,8) olmuştur. [189]

Tablo - 14: Multiple Miyelom'da İdame Lenalidomid Tedavisine Sekonder Sık Görülen Yan Etkiler

	Tüm yan etkiler / sıklık	Grade 3-4 yan etkiler/sıklık
Enfeksiyonlar	Çok sık Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, nötropenik enfeksiyon, bronşit, influenza, gastroenterit, sinüzit, nazofarenjit, rinit Sık İdrar yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu	Çok sık Pnömoni, nötropenik enfeksiyon Sık Sepsis, bakteriyemi, akciğer enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, influenza, gastroenterit, herpes zoster enfeksiyonu
Neoplazm (Benign, malign, non-spesifik)	Sık MDS	
Kan ve lenfatik sistem	Çok sık Nötropeni, febril nötropeni, trombositopeni, Anemi, lökopeni, lenfopeni	Çok sık Nötropeni, febril nötropeni, trombositopeni, anemi, lökopeni, lenfopeni
Metabolik ve nutrisyonel	Çok sık Hipokalemi	Sık Hipokalemi, dehidratasyon
Sinir sistemi	Çok sık Parastezi	Sık Baş ağrısı
Vasküler	Sık Pulmoner emboli	Sık Derin ven trombozu
Respiratuar, torasik ve mediastinel	Çok sık Öksürük Sık Dispne, rinore	Sık Dispne
Gastrointestinal bozukluk	Çok sık Diyare, kabızlık, abdominal ağrı, bulantı	Sık Diyare, bulantı, kusma

Hepatobiliyer bozukluk	Çok sık Anormal karaciğer fonksiyon bozukluğu testleri	Sık Anormal karaciğer fonksiyon bozukluğu testleri
Cilt ve subkutanöz doku Bozuklukları	Çok sık Döküntü, kuru cilt	Sık Döküntü, kaşıntı
Kas iskelet ve yumuşak doku bozuklukları	Çok sık Kas spazm Sık Miyalji, kas iskelet sistemi ağrıları	

Anemi

İdame lenalidomid tedavisi verilen 1097 hastayı kapsayan Miyeloma XI çalışmasında grade 1-2 anemi %60 (n:657), grade 3 anemi %4 (n:40) ve grade 4 anemi ise %<1 (n:2) hastada saptanmıştır. Anemi multiple miyelom hastalarında sık görülür ve genellikle tümör yükü ile ilişkilidir. Tedaviye verilen yanıt ile birlikte düzelmektedir. [190]

Hb 10-12 g/dl arası hedeflenmeli, EPO ve eritrosit süspansiyonu verilebilmektedir. Tedaviyle ilişkili derece 3-4 anemi ortaya çıkarsa, bir seviye doz azaltımı önerilir. Lenalidomid verilen hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında, tam kan sayımı (CBC) sık izlenmelidir. Başlangıçtaki CBC normalse, ilk 8 hafta boyunca her hafta izlenmelidir. 8 haftadan sonra, CBC aylık olarak izlenebilir. Anemi plazma hücresi infiltrasyonuna bağlı ise lenalidomid tam doz önerilir. Düzeltilemeyen diğer nedenlerden kaynaklanıyor ise başlangıç dozu azaltılmalıdır. [191]

Trombositopeni

Miyeloma XI çalışmasında grade 1-2 trombositopeni %45 (n: 489) ve grade 3 trombositopeni %4 (n:49) ve grade 4 trombositopeni %2 (n: 23) olarak saptanmıştır.[190] Önerilen doz modifikasyonu tablo - 15'de gösterilmektedir.[189]

Tablo- 15: Trombosit sayısına göre lenalidomid doz modifikasyonu

Trombosit düzeyi	Önerilen doz
< 30 x 10 ⁹ P/L	Tedaviye ara verin
≥ 30 x 10 ⁹ P/L döndüğünde	5 mg/gün dozundan devam edin
Sonraki her düşüş için 30x10 ⁹ /L	Tedaviye ara verin
≥ 30 x 10 ⁹ P/L döndüğünde	Bir sonraki düşük doz seviyesinde devam edin

Nötropeni

Miyeloma XI çalışmasında grade 1-2 nötropeni %38 (n: 419) ve grade 3 nötropeni %28 (n:308) ve grade 4 nötropeni % 2 (n: 23) olarak saptanmıştır. [190] Önerilen doz modifikasyonu Tablo - 16'da gösterilmektedir.[189]

Tablo - 16: Nötrofil sayısına göre lenalidomid doz modifikasyonu

Nötrofil sayısı	Önerilen doz
<0,5 x10 ⁹ P/L Tekrar nötrofil sayısı ≥ 0,5 x 10 ⁹ P/L	Tedaviye ara ver 5 mg/gün dozundan devam edin
Sonraki her düşüş için <0,5x10 ⁹ P/L ≥ 0,5 x 10 ⁹ P/L döndüğünde	Tedaviye ara verin Bir sonraki düşük doz seviyesinde devam edin

Venöz Tromboemboli

Lenalidomidin tromboz riskini nasıl arttırdığı net bilinmemektedir. Tromboz oluşumu üzerindeki etkisinin araştırıldığı in vitro bir çalışmada trombosit sayısında bir değişiklik yapmadığı; ancak lenalidomid öncesi ve sonrasında hastalarda ortalama trombosit hacmi (MPV, p < 0,0001), trombosit dağılım genişliği (PDW, p < 0,0001), büyük trombosit oranı (p < 0,0001), trombosit hematokrit (p = 0,0005) ve fibrinojen (p = 0,0008) düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. İn vivo ve in vitro trombosit agregasyonu ve trombosit fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamadı. Pıhtılaşma parametreleri üzerine etkisine bakıldığında protrombin zamanı, trombin zamanı ve INR'de (international normalized ratio) anlamlı düzeyde azalma bulundu. APTT' de (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar lenalidomidin koagülasyon yolunu etkileyerek in vivo venöz tromboz oluşumunu desteklediğini düşündürülebilir.[192]

Miyelom IX ve Miyelom XI çalışmalarında idame olarak lenalidomid alan ve tedavisiz takip edilen hastalar tromboz oranları açısından karşılaştırıldığında lenalidomid alan grupta venöz tromboemboli anlamlı ölçüde daha fazla saptanmıştır. (%4,1, n: 44/1082 - %0,6, n: 5/889; p < .0001) Arteriyel olaylar da lenalidomid tedavisi alanlarda gözlem altındakilere göre daha sık görülmüştür. (%1,3, n: 14/1082 vs %0,3, n = 3/889; p = 0,022)[193]

Yine lenalidomid bazlı kemoterapi protokolleri veya lenalidomid ve deksametazon alan hastalarda tromboz riskini araştıran bir çok çalışmada lenalidomid alan gruplarda artmış tromboz riski gösterilmiştir. [194] [195]

Enfeksiyonlar

Multiple miyelom hastaları direk lenalidomide bağlanamada hastalığın kendisi ve tedaviye (ntropeni ve/veya uzun süreli steroid kullanımı) bağlı olarak artmış risk altındadırlar. [189]

Miyeloma XI çalışmasında grade 1-2 alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu %24 (n: 261), grade 3 alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu % (n: 89) ve grade 4 alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu <%1 (n: 4), grade 1-2 sepsis %<1 (n:1), grade 3 sepsis %1 (n:12) ve grade 4 sepsis %1 (n:6) ve grade 1-2 diğer enfeksiyonlar % 9 (n: 104) ve grade 3 diğer enfeksiyonlar %2 (n:23) saptanmıştır. [190]

Enfeksiyon riski tedavinin ilk 3 ayında daha fazladır ve tedaviye yanıt ile birlikte azalmaktadır. [191]

Cilt toksisitesi

Lenalidomide bağlı en sık bildirilen deri toksisitesi bulguları karşıntı, döküntü ve cilt kuruluğudur. Genellikle hafiftir ve yönetimi kolaydır. Steven Johnson gibi ciddi deri reaksiyonları çok az görülmektedir. Advers deri reaksiyonları insidansı %1 ile %8 arasında değişmektedir. En sık görülen yan etki döküntüdür ve genellikle 2 haftadan az sürmektedir. Genellikle antihistaminiklerle tedaviye başlanır ve toksisite düzelmezse düşük doz steroid uygulanabilir (prednizon 10-20 mg/gün 14 gün boyunca). Grade 3-4 cilt toksisitesi olması durumunda tedaviye ara verilip bulgular dzeltikten sonra lenalidomid düşük doz başlanabilir yada tedavi tamamen kesilebilir. [191]

Sekonder Maligniteler

Yeni tanı multiple miyelom hastalarında yapılan bir meta-analizde lenalidomid alan hastalarda lenalidomid almayanlara kıyasla 5 yılda tüm sekonder primer malignitelerinin kümülatif insidansı daha yüksek saptanmıştır. Artan risk en fazla melfalan ve lenalidomid tedavisini birlikte alan hastalarda görülmüştür. [196]

Yapılan başka bir meta-analizde hastalığın progresyonundan önce otolog kök hücre nakli sonrasında lenalidomid idame tedavisi alanlarda plasebo/tedavisiz izlem grubuna göre sekonder primer malignite kümülatif insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. [197]

Diğer yan etkiler

Gastrointestinal toksisite genellikle bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı ve/veya ishal şeklinde ortaya çıkar. Genellikle hafif - orta şiddettedir. Grade 3-4 toksisitelere lenalidomid tedavisine ara verilmeli; semptomlar düzeldikten sonra tedaviye daha düşük bir dozda devam edilmelidir.[191]

Lenalidomide bağlı görülebilen diğer yan etkiler arasında hipokalemi, parastezi, öksürük, dispne, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, miyalji gibi bulgu ve semptomlar bulunmaktadır. [189]

2.14.4. RELAPS / REFRAKTER HASTALARIN TEDAVİSİ

Relaps hastalık daha önce tedavi ile minör veya daha iyi bir yanıt elde edilen ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi gerektiren hastalık olarak tanımlanmaktadır. Refrakter hastalık verilen tedaviye yanıt vermeyen yada son tedaviden sonraki 60 gün içerisinde progresyon gösteren hastalık olarak tanımlanmaktadır. Relaps ve refrakter hastalık nüks gelişmiş hastalığın kurtarma tedavisine yanıtsız olması yada hastalığın kurtarma tedavisini takiben 60 gün içerisinde progresyon göstermesi olarak tanımlanır. Primer refrakter hastalık ise daha önce verilen tedaviye hiçbir yanıt alınmamış olan refrakter hastalık olarak tanımlanmaktadır. [186]

Otolog kök hücre nakli ve yeni ajanların kullanımı ile birlikte MM'da progresyonsuz sağkalım ve genel sağ kalım süresinde belirgin iyileşmeler olmasına

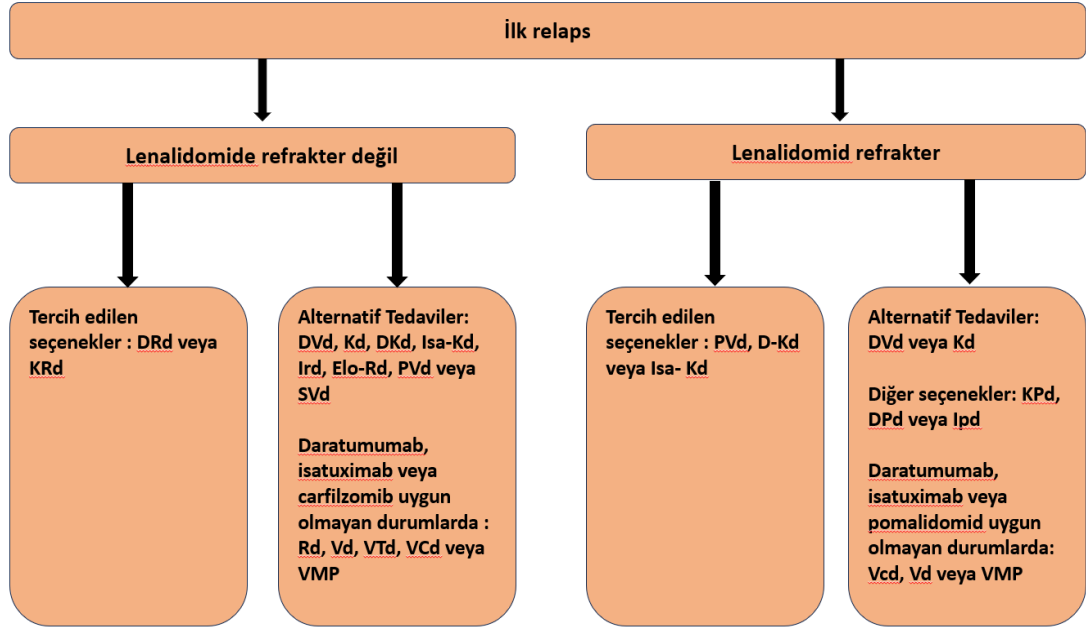
rağmen; hastaların neredeyse tamamında MM eninde sonunda nüksetmektedir. Nükseden multiple miyelom tanılı hastaların remisyon süresi her nüksten sonra giderek azalmaktadır. [198], [199]

Tedavi seçenekleri arasında hematopoetik kök hücre nakli, daha önce kullanılan ve yanıt alınan hastalarda aynı tedavi rejiminin tekrarlanması, daha önce kullanılmamış bir tedavi rejimi ve klinik çalışma kapsamındaki tedaviler yer almaktadır. OKİT için uygun olan hastalar, daha önce hiç OKİT yapılmamış ise nüks durumunda OKİT için değerlendirilmelidirler. Başlangıç tedavisinin bir parçası olarak OKİT yapılan ve kalıcı remisyon sağlanan veya stabil seyreden hastalarda nüks/progresyon durumunda ikinci bir OKİT düşünülebilir.

Nükseden hastalarda tedavi rejimi seçimi önceki verilen tedaviye yanıt, nüksetme zamanına, nüksün agresifliğine, sitogenetik anormalliklere, önceden var olan ilaç toksisitelerine, hastanın performans durumuna ve hasta tercihleri gibi hasta ve hastalıkla ilişkili birçok faktörden etkilenmektedir. [200], [201]

2.14.4.1. Daha Önce Bir Basamak Tedavi Almış Hastalarda Tedavi

Relaps/refrakter hastalık durumunda tedavi seçiminde en önemli husus lenalidomid direncinin olup olmadığıdır. Giderek daha fazla önem kazanan bir diğer husus ise hastalığın daratumumab içeren ilk basamak tedavilerinde ilerleyip ilerlemediğidir. Tedavi yaklaşımı şekil - 2 özetlenmiştir.



Şekil - 2: Daha önce bir basamak tedavi almış hastalarda tedavi

Lenalidomid genel sağkalıma faydaları nedeni ile yeni tanı multiple miyelom hastalarında ilk basamak tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. OKİT yapılan hastalarda lenalidomid hastalık progresyonuna kadar idame tedavi olarak onaylanmıştır. Yeni tanı OKİT için uygun olmayan MM hastalarında düşük doz deksametazon ile kombinasyon şeklinde progresyona kadar kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRD) rejimi sonrasında progresyona kadar lenalidomid ve deksametazon tedavisinin progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür. Ancak ilk basamak tedavisi olarak lenalidomid içeren rejimler alan birçok hastada hastalık progresyonu görülmektedir.[200]

2.14.4.1.1. Lenalidomid Refrakter Hastalarda Tedavi

Lenalidomid dirençli hastalığı olan hastalarda lenalidomid bazlı üçlü tedavi kombinasyonlarının kesin etkisi bilinmemektedir. Ancak beklenen düzeyin altında etkili olacağı düşünüldüğünden bu rejimler nadiren kullanılmaktadır.

Lenalidomid refrakter hastalarda proteozom inhibitörü içeren rejimler makul olan yaklaşım olmaktadır. Bortezomib, pomalidomid, deksametazon (PVD) ile bortezomib, deksametazon (VD) karşılaştırıldığında PVD alan hastalarda

progresyonsuz sağ kalım süreleri daha uzun bulunmuştur. PVD daha önce en az bir ile üç basamak tedavi almış relaps/refrakter MM hastalarında önerilen tedaviler arasındadır.

Daratumumab, karfilzomib, deksametazon (D-KD) ve isatuksimab, karfilzomib, deksametazon (Isa-KD) rejimleri genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım veirlerine dayanarak bir ile üç sıra tedavi almış lenalidomid dirençli hastalığı olanlarda ilk nükste kullanılabilecek önemli tedavi seçenekleri arasındadır.

Daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVD), karfilzomib, deksametazon (KD), karfilzomib, pomalidomid, deksametazon (KPD), İsatuksimab, pomalidomid, deksametazon (IPD) kullanılabilecek diğer tedavi rejimleridir.

2.14.4.1.2. Lenalidomid Refrakter Olmayan Hastalarda Tedavi

Lenalidomid idamesi almaksızın ilk basamak tedavi olarak bortezomib bazlı tedavi alan (VCD, VDT veya VMP) hastalarda veya tedavi kesildikten sonra lenalidomid idame tedavisi ile 6 aydan daha uzun süre progresyonsuz sağ kalıma sahip olan hastalarda ikinci basamak tedavi; karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRD), daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRD), iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRD) veya elotuzumab, lenalidomid, deksametazon (Elo-RD) gibi lenalidomid ve deksametazon bazlı tedavilere dayanmaktadır. Bu kombinasyonların hepsi lenalidomid ve deksametazon kombinasyonundan üstün bulunmuştur. Lenalidomid dirençli olmayan miyelomun ilk nüksünde en etkili kombinasyon DRD' dir. Anti CD38 monoklonal antikorlarına direnç varlığında veya bu ilaçları içeren tedaviler altında relaps olan hastalarda KRD önerilen ikinci tedavi seçeneğidir. IRD ve Elo-RD iyi tolere edilebilmekte ancak DRD ye göre daha az etkili bulunmuştur.

2020 yılında FDA en az bir basamak tedavisi almış hastalarda selinexor, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu onaylamıştır. Özellikle t(11,14) veya yüksek BCL-2 ekspresyonuna sahip olan hastalarda venotoklaks, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu ile progresyonsuz sağ kalımda anlamlı süreler elde edilmiştir.

Daratumumab bazlı tedavi rejimlerinin (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon (Dara-VMP) ve daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRD) ilk basamak tedavi olarak kullanıldığı hastalarda nüksetme durumunda en iyi yaklaşım daratumumab içermeyen lenalidomid bazlı bir tedavi kombinasyonu kullanmaktır. Bu durumda karfilzomib, deksametazon (KD), bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCD), pomalidomid, bortezomib, deksametazon (PVD), bortezomib, melfalan ve prednizon (VMP) ve karfilzomib, pomalidomid ve deksametazon (KPD) verilebilecek tedavi rejimleridir.

2.14.4.1.3. Kurtarma Tedavisi Olarak Okit

Standart riskli hastalığı olanlarda VRD tedavisi sonrası lenalidomid idamesi OKİT ile karşılaştırıldığında OKİT'in genel sağkalıma katkısı gösterilemediğinden birçok hastada OKİT nükse kadar ertelenmektedir. Uzun süre lenalidomid tedavisi aldıktan sonra progresyon gösteren hastalarda kurtarma OKİT'inden önceki en uygun indüksiyon rejimi hakkında çok az veri mevcuttur. KPD rejiminin kullanılabileceği gösterilmiştir.

Kurtarma OKİT tedavisi ilk sıra basamak tedavisinin bir parçası olarak OKİT yapılan hastaların nüksetmesi durumunda da düşünülebilir. Kurtarma OKİT'inden sonra progresyonsuz sağ kalım için en önemli prognostik faktör ilk OKİT'ten sonraki remisyon süresidir. İlk basamak tedavide OKİT ve lenalidomid idamesi ortalama 50 aylık yanıt süresi ile ilişkili olduğundan ilk OKİT'ten sonra yanıt süresi 36 aydan kısa olan hastalarda kurtarma OKİT önerilmemektedir ancak bu süre sınırı çok net değildir. Eğer hasta idame tedavi almamış ise bu süre 2 yıla indirilebilir. [200]

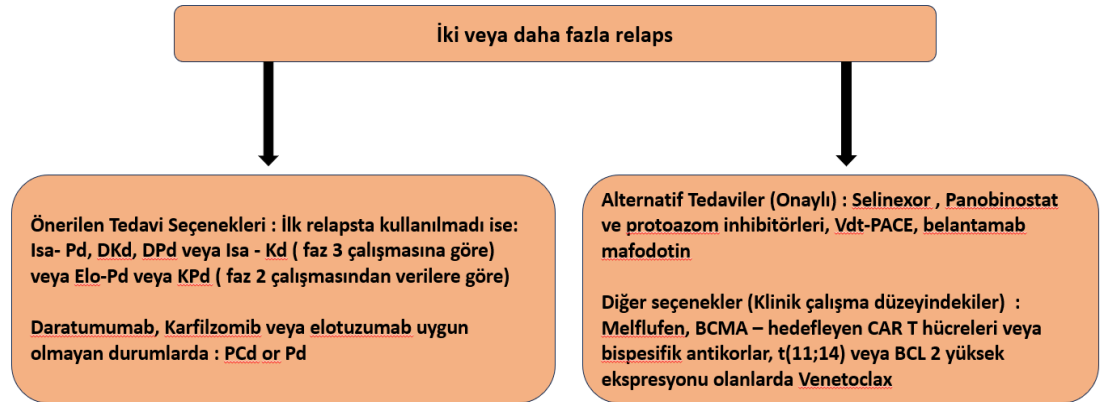
2.14.4.2. Daha Önce İki Veya Daha Fazla Basamak Tedavisi Alan Relaps/Refrakter Hastalarda Tedavi

Proteozom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve anti CD38 antikorlarına dirençli hale gelen hastalarda genel sağ kalım süresi oldukça kısalmaktadır. İkinci veya daha sonraki relapslarda ilk relaps için kullanılabilecek tedavi rejimlerinden hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilacı içeren seçeneklerden biri düşünülmelidir. Hem bortezomib hem de lenalidomide maruz kalmış veya dirençli ve anti CD 38

monoklonal antikor tedavisi almamış hastalarda D-KD (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) veya Isa-KD (isatuksimab, karfilzomib, deksametazon) uygun seçeneklerdir. Lenalidomid ve proteozom inhibitörleri dahil olmak üzere iki sıra tedavi almış hastalarda Elo-PD (elotuzumab, pomalidomide, deksametazon), Isa-PD (Isatuksimab, pomalidomide, deksametazon) ve Dara-PD (Daratumumab, pomalidomid, deksametazon) kullanılabilir tedavi seçenekleridir. Lenalidomid dirençli ve proteozom inhibitörlerine duyarlı t(11;14) pozitif hastalar Ven-VD (venetoklaks, bortezomib, deksametazon) ile tedavi edilebilmektedir.

Alternatif tedavi seçenekleri arasında proteozom inhibitörü içeren bir rejime panobinostat eklenmesi veya selinexor içeren tedavi rejimleri yer almaktadır. Üç sınıf tedaviye refrakter hastalar için selinexor, deksametazon (SD) veya belantamab mafodotin monoterapisi uygun seçenekler olabilir. Bendamustin, lenalidomid, deksametazon veya bendamustin, bortezomib, deksametazon gibi bendamustin içeren tedaviler diğer seçenekler arasındadır.

Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121) ve ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) nükseden dirençli miyelomu olan hastalarda onaylanmış CAR-T hücre tedavileridir.[181] Uygun donöre sahip yüksek riskli genç hastalar için allojenik transplantasyon da bir seçenektir. Tedavi önerileri şekil - 3 gösterilmektedir. [200]



Şekil - 3: İki veya daha fazla relapsta tedavi önerileri

2.14.5. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Yeni yanı MM hastalarında yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog hematopoietik kök hücre nakli uygun olan hastalarda standart bakımdır.

Yeni tanı Multiple miyelom hastaları için ilk tedavi olarak allojenik kök hücre nakli ile otolog kök hücre naklini karşılaştıran çalışmaları içeren iki meta-analiz, allojenik kök hücre naklinin daha yüksek CR oranları olmasına rağmen PFS ve OS açısından otolog kök hücre nakline üstünlüğünü gösterememiştir. Allojenik kök hücre nakli grubunda daha yüksek transplant ilişkili mortalite gözlenmiştir. [202], [203]

Nüks durumunda ikinci OKİT etkili bir tedavi seçeneğini olabilir; ancak yeni ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile birlikte ikinci OKİT'ten fayda görebilecek hastaları belirlerken önceki OKİT'ten elde edilen elde edilen yanıt ve süre dikkate alınmalıdır. [203], [204], [205] Nüks durumunda allojenik kök hücre naklinin yerine ilişkin veriler ise yetersizdir. Allojenik hematopoietik hücre nakli, doğrudan sitotoksikite ve graft versus multiple miyelom etkisi nedeni ile uzun süreli progresyonsuz sağkalımı ve hatta iyileşmeyi mümkün kılabilir. Ancak allojenik kök hücre nakli immünosupresyon ve buna bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı ve relaps dışı mortalite nedeni ile tartışmalı olmaya devam etmektedir. [206], [207]

Sonuç olarak allojenik kök hücre nakli yüksek riskli, genç ve komorbiditesi olmayan relaps/refrakter multiple miyelom tanılı hastalar için bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. [206], [208]

2.15. KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

2.15.1. ANEMİ VE DİĞER SİTOPENİLERİN TEDAVİSİ

MM tanılı hastaların neredeyse tamamı hastalık seyri boyunca anemiden etkilenmektedir. Bu durum çoğunlukla kemik iliğindeki plazma hücrelerinin eritropoezi bozacak şekilde çoğalması veya anti miyelom tedaviden kaynaklanmaktadır. Anemi eritrosit süspansiyonları transfüzyonu veya eritropoetin uyarıcı ajanlar ile tedavi edilebilir. Yapılan çalışmalarda darbepoetin alfa ve epoetin alfa gibi ajanların tromboembolik olay riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu

ajanların kullanımı ile mortalitenin ve malignitenin ilerleme riskinin artabileceği gösterilmiştir. [209]

MM tanılı hastalarda anemi tedavi ederken hedef tromboembolik komplikasyonları ve hipertansiyonu önlemek için hemoblobin seviyelerini 12 g/dL'nin altında tutmaktır. Rekombinant insan eritropoietini ve darbepoetin alfa diğer anemi nedenleri dışlanmış ise; miyelom ilişkili aneminin (hemogloblin düzeyi <10 g/dL) tedavisinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için kullanılabilir. Çoğu hastada eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yeterli olabilmektedir. Aneminin verilen kemoterapik ajanlara sekonder olduğu düşünülürse sitopenilerin kötüleşmesini engellemek amacıyla doz ayarlaması yapılabilir. Kemoterapiye bağlı şiddetli nötropeni tedavi etmek için granüosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi gerekebilir. [181], [210] Yeterli hemogloblin yanıtının elde edilemediği durumlarda tedavi 6-8 hafta sonra durdurulmalıdır.[211]

2.15.2. HİPERKALSEMİ VE KEMİK HASTALIĞI TEDAVİSİ

Geleneksel olarak bifosfonatlar MM ilişkili kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisinde altın standarttır. IMWG görüntüleme yöntemlerinde MM ilişkili kemik hastalığının varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın semptomatik MM'lu hastaların tümüne zolendronik asit tedavisi uygulanmasını önermektedir. Zolendronik asit ayrıca MM ilişkili hiperkalsemi tedavisinde de endikedir. Zolendronik asit en az 12 ay boyunca aylık 4 mg olacak şekilde uygulanmalıdır.

12 aydan sonra hastalarda çok iyi kısmi yanıt veya daha iyi bir kısmi yanıt elde edilmiş ise; tedavi veren hekim doz sıklığına 3 ayda bire veya osteoporoz önerilerine dayanarak 6 ayda bire veya yılda bire düşürmeyi ve hatta zolendronik asidi kesmeyi düşünebilir. İlacı kesme kararı verirken cinsiyet, yaş, etnik köken, vücut-kitle indeksi, kırık öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, kemik mineral yoğunluğu, sekonder osteoporozla ilişkili sistemik hastalık (MM dışında) ve MM tedavi rejimlerinin bir parçası olarak verilen glukokortikoidlerin dozu ve kullanım sıklığı göz önüne alınarak tedavi bireyselleştirilmelidir. 12 ayın sonunda çok iyi kısmi yanıt elde edilememiş ise zolendronik asit çok iyi kısmi yanıt veya daha iyi bir yanıt elde edesiye kadar aylık

olarak devam edilmelidir. Tedavi kesilmesi halinde hastalık nüksettiğinde kemik hastalığı riskini azaltmak için tedavi tekrar başlanmalıdır.

Denosumab yeni tanı MM hastalarının tedavisinde ve MM ile ilişkili kemik hastalığı kanıtı olan relaps/refrakter hastalarda önerilen RANKL aracılı kemik rezorbsiyonunu engelleyen bir monoklonal antikordur. Böbrek hastalığı olan hastalarda zolendronik asit yerine tercih edilebilir. Aylık 120 mg subkutan enjeksiyon şeklinde toksisite oluşuncaya kadar sürekli olarak uygulanmalıdır. Tedaviden 24 ay sonra ve çok iyi kısmi yanıt ve daha iyi yanıt elde edilen hastalarda tedavi kesilmesi veya ara verilmesi düşünülebilir. Kesildiği takdirde rebound etkileri önlemek için son dozdan 6 ay sonra tek doz zolendronik asit veya her 6 ayda bir denosumab verilmelidir.

Bifosfonat ve denosumab alan tüm hastalarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi verilmelidir. Ancak hiperkalsemi durumunda kalsiyum desteği hiperkalsemi düzeldikten sonra verilmelidir. Kreatin klerensi, serum elektronitleri aylık olarak izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pamidronik asit ilk seçenek ajanların (zolendronik asit, denosumab) mevcut olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda endikedir.

Balon kifoplasti ve vertebroplasti ağırlı vertebra kompresyon kırığı olan hastalarda önerilen tedaviler arasındadır. Radyoterapi öngörülen veya semptomatik omurilik basısı veya patolojik kırıkları nedeni ile kontrol edilemeyen ağrısı olan hastalarda düşünülmelidir. Cerrahi uzun kemik patolojik kırıklarının, vertebral kolon instabilitesinin ve spinal kord kompresyonunun önlenmesi ve restorasyonu için düşünülmelidir. Adjuvan radyoterapi özellikle anti miyelom tedaviye minimal yanıt veren veya hiç yanıt vermeyen hastalarda altta yatan plazmasitoma bağlı uzun kemiklerin patolojik ağrıları için düşünülmelidir.[212]

2.15.3. BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ

Akut renal yetmezlik multiple miyelomun acil bir komplikasyonudur. Tanı mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde konulmalı ve böbrek fonksiyonunun hızla geri kazanılabilmesi için tanı konulduktan hemen sonra anti miyelom tedaviye mümkün olduğunca kısa sürede başlanmalıdır. Miyeloma bağlı renal yetmezlikten

şüphelenildiğinde destek tedaviye hemen başlanmalıdır. Eşlik eden hiperkalsemi nedeni ile sıvı kaybı olan hastalara yeterli hidrasyon (≥ 3 L/gün, yaklaşık 2 L/m²/gün) sağlanmalıdır. Anüri ile başvuran hastalarda hidrasyon böbrek hasarını geri çevirmek için denenmelidir. Tüm hastalarda sıvı dengesinin dikkatle izlenmesi önerilir. Hiperkalseminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi bazı hastalarda renal yetmezliğin iyileşmesine neden olabilir. Bifosfonatlar ve denosumab miyelom ilişkili hiperkalseminin tedavisinde onaylanmıştır; ancak kreatinin klerensi <30 mL/dk' nın altında olan hastalarda bifosfonatlar (zolendronik asit ve pamidronat) önerilmemektedir; ayrıca böbrek hasarı riski nedeni ile bu ajanlarla tedaviye GFR düzeldiğinde başlanmalıdır. Kronik diyaliz hastalarında miyelomla ilişkili kemik hastalığının tedavisi için bifosfonatlar kullanılabilir. Bu tedaviler sırasında hasta hipokalsemi ve hipofosfatemi gelişim riski açısından yakından izlenmelidir. Hiperkalsemi ve renal yetmezlik tedavisinde yüksek doz steroidler ve kalsitonin güvenle kullanılabilir. Furosemid böbrek tübüllerinde kast oluşumunu arttırabileceğinden önerilmemektedir. Böbrek yetmezliği olan miyelom hastalarında kontrast maddeler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ilaçlar, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve bazı antibiyotikler (örn. aminoglikozidler) dahil olmak üzere nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı veya kesilmelidir. Bakteriyel enfeksiyon dışlanmalıdır.

Kast nefropatisi nedeni ile böbrek yetmezliği olan miyelom hasyalarında serum FLC konsantrasyonlarını hızla azalmak için mekanik yaklaşımlar kullanılabilir. Bu yaklaşımlar tek başlarına genel sağ kalımı ve sürekli hemodiyaliz ihtiyacı gelişmesini iyileştirmemektedir. Ancak anti miyelom tedavisi ile kombinasyon şeklinde kullanıldıklarında sürekli diyaliz ihtiyacını azaltabilirler. HCO-HD'nin (High cut off) anti-miyelom tedavisi ile birlikte kullanımı FLC'nin uzaklaştırılmasında plazmaferezden daha etkili olduğunu gösterilmiştir. HCO-HD mevcut olmadığı durumlarda akut renal yetmezliğin nedeninin hafif zincir kast nefropatisi olduğu kanıtlanmış veya ilişkisi olduğu kuvvetle şüphelenilen durumlarda plazma değişimi faydalı olabilir.

Yüksek doz steroidli rejimler 4 gün boyunca en az 160 mg deksametazona eşdeğer steroid dozlarını içermektedir. Böbrek yetmezliği olan yeni tanı multiple miyelom hastalarında tedavinin ilk ayında yüksek doz deksametazonun proteazom

inhibitörleri veya immünomodülatör ilaçlar ile kombine edilmesi daha hızlı bir renal yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Altta yatan multiple miyeloma atfedilen akut böbrek hastalığı olan hastalarda tanı kesinleşmeden ve spesifik anti miyelom tedavisi uygulanmadan önce steroidler başlanabilir.

Bortezomib bazlı rejimler hızlı ve derin hematolojik ve renal yanıtlar oluşturarak böbrek yetmezliğini geri döndürebilir; aynı zamanda sürekli diyaliz tedavisi ihtiyacını azaltabilir. Bortezomib bazlı üçlü kombinasyonlar bortezomib ve deksametazon kombinasyonuna kıyasla böbrek yanıtını ve sürekli diyaliz tedavisi ihtiyacını iyileştirebilir.

Karfilzomib renal yetmezlikli miyelom hastaları için benzer sonuçları olan diğer bir seçenektir ve doz ayarlaması gerektirmez. İksazomib renal yetmezliği olan ve kreatinin klirensi > 30 mL/dak olan miyelom hastalarında lenalidomid ve deksametazon ile birlikte güvenle uygulanabilir.

Talidomid renal yetmezlikli miyelom hastalarda etkili ve güvenlidir. Doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. Lenalidomid hafif ve orta şiddetli renal yetmezlikli hastalarda etkili ve güvenlidir; ancak doz ayarlaması yapılarak kullanılmalıdır. Lenalidomid ve deksametazon verilen orta derecede böbrek yetmezliği olan multiple miyelom hastalarının kreatin klirensinde bir miktar iyileşme olduğu gösterilmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda toksik etkilerin görülme sıklığı artmış ve genel sağkalım süresi kısalmıştır. AL amiloidozu ve proteinürisi olan hastalarda lenalidomidden kaçınılmalıdır.

Yüksek doz kemoterapi ile OKİT renal yetmezlikli miyelom hastalarında uygulanabilir; ancak melfalan dozu 100-140 mg/m² ile sınırlandırılmalıdır. [96]

2.15.4. ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ

Enfeksiyonlar hastalık, tedavi ve konakçı ilişkili faktörlerin kümülatif etkisi nedeni ile multiple miyelom hastalarında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Önleyici stratejiler arasında yaygın patojenlere karşı aşılama, antimikrobiyal profilaksi, enfeksiyon kontrol önlemleri ve gerekli durumlarda immünoglobulin replasmanı yer almaktadır.

En yüksek enfeksiyon riskinin olduğu dönemler tanıdan sonraki ilk 3 ay ve nüks veya refrakter multiple miyelomun tedavi edildiği dönemdir. Multiple miyelom hastalarında enfeksiyonların çoğu bakteri ve virüslerden kaynaklanır. Bakteriyel enfeksiyonlar en sık pnömoni ve bakteriyemi şeklinde görülürken; viral enfeksiyonlar ise mevsimsel virüsler (özellikle influenza ve herpes zoster) olarak görülmektedir. Enfeksiyon riskinin yüksek olduğu dönemlerde levofloksasin ile antibakteriyel profilaksi düşünülebilir. [96], [213]

Multiple miyelomlu hastalarda pnömokok, hemofilus influenza ve meningokok aşılımaları önerilmektedir. [213] MGUS, SMM ve MM'lu tüm hastalara, aile üyeleri ve varsa bakım verenlerine üç veya dört suğu içeren influenza aşılıarı ile aşılama önerilmektedir. [187]

Proteazom inhibitörleri, özellikle CD38 olmak üzere monoklonal antikorlar, yüksek doz melfalan ile OKİT ve yüksek doz glukokortikosteroid ile tedavi edilecek hastalara rekombinant varisella zoster aşılıması ve riskin daha da azaltılması için asiklovir veya valagansiklovir ile profilaktif tedavi önerilmektedir.

Ayrıca asiklovir veya valasiklovir profilaksisi herpes simpleks virüsü seropozitif hastalarda kullanılabilir. Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar, yüksek doz deksametazon, monoklonal antikorlar ve/veya kök hücre nakli ile tedavi planlanan hastalarda HBs-Ag ve anti-HBc antikorları bakılarak hepatit B açısından taranmalıdır. HBs-Ag negatif ve anti-HBc sonucunun pozitif olması durumunda hastalara HBV DNA testi yapılmalıdır. HBs-Ag pozitif ve/veya HBV-DNA testi pozitif olması durumunda anti miyelom tedavi süresinde antiviral tedavi verilmelidir.

HCV-RNA ile belgelenen saptanabilir düzeyde Hepatit C hastalığı olanlara mümkünse immünsüpresif tedavi başlamadan önce antiviral tedavi verilmelidir. [214]

Trimetoprim - sülfametoksazol relaps ve refrakter miyelomu olan veya yüksek dozda deksametazon (haftada 4 gün ≥ 40 mg/gün) alan, Pneumocystis jirovecci pnömonisi riski taşıyan hastalarda önerilmektedir.[96]

İntravenöz immünoglobulin G (IgG) profilaksisi rutin olarak önerilmemektedir; düşük IgG seviyeleri (<400-500 mg) ve son bir yıl içinde hastaneye yatmayı gerektiren en az iki ciddi enfeksiyonu olan hastalarda kullanılabilir. [213]

2.15.5. NÖROPATİ TEDAVİSİ

Polinöropati monoklonal immünoglobulinlerin doğrudan birikmesi sonucu ortaya çıkabildiği gibi anti miyelom tedavisinin yaygın görülen bir komplikasyonu da olabilmektedir. Tedaviye bağlı nöropati için bilinen tek risk faktörü önceden var olan nöropatidir. Bu hasta grubu komplikasyon açısından yakından izlenmelidir. [215]

Nöropati geliştiğinde hastanın yaşam kalitesi azalabilir ve doz azaltılması veya tedavinin değiştirilmesi gerekebilir. Proteozom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçlar periferik nöropatiye neden olan başlıca ilaçlardır. Proteozom inhibitörleri arasında nöropati en sık hastaların yaklaşık üçte biri ile bortezomib kullanımına bağlı gelişir.[216]

Tedavide ilk adım nöropatinin derecesinin değerlendirilmesi ve suçlanan ajanının dozunun veya kendisinin değiştirilmesidir. Klinik seyir periferik nöropati için atipik ise ayırıcı tanıda metabolik veya inflamatuvar nöropati gibi diğer nedenler dikkate alınmalıdır. Özellikle sık görülen B12 eksikliği ve diyabetik nöropati gibi periferik nöropatinin alternatif veya katkıda bulunana nedenleri değerlendirilmelidir. [215]

MM' da tedaviye bağlı polinöropatinin yönetimine ait veriler yetersizdir. Tedavi diğer hasta gruplarında kemoterapiye bağlı polinöropati ile ilgili deneyimlere dayanmaktadır. En sık kullanılan ajanlar antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin) ve antidepresanlar (trisiklin antidepresanlar ve serotonin nörepinefrin geri alım inhibitörleri)'dir. Yetersiz kontrol edilen nöropatik ağrı için non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opiatlar, tramadol veya inhalar kannaboidler kullanılabilir ancak etkinlik verileri yetersizdir.[209], [217]

2.15.6. AĞRI Palyasyonu

Ağrı birçok MM hastası için önemli bir sorundur. Kemik hastalığına bağlı ağrı anti miyelom tedavisi, radyoterapi veya balon kifoplasti gibi cerrahi tedaviler ile

birlikte bifosfonatlar kullanılarak kontrol edilebilir. Hafif ağrı kontrolü için parasetamol günde 1 grama kadar verilebilir. Genel olarak NSAİİ önerilmemektedir. Hafif ve orta şiddette ağrının kontrolü için oral tramadol veya kodein verilebilir. Kronik orta ile şiddetli ağrının kontrolü için fentanil veya buprenofrin bandları ve oksikodon kullanılabilir. Şiddetli kronik ağrı için anestezik ilaçlarla sinir blokajı yapılabilir. Kimyasal maddeler ile ısı veya dondurularak yapılan sinir blokajlarında haftalar, aylar veya süresiz olarak ağrı hafifletilerek uzun süreli blokaj sağlanabilir.

Akut şiddetli ağrının tedavisinde semptomların hızlı bir şekilde giderilmesi için subkutan opioid (oksikodon veya morfin enfeksiyonu gibi) kullanılabilir.

Kronik ağrısı olan tüm hastalar kalsiyum kanal blokerleri (gabapentin veya pregabalin), sodyum kanal blokerleri (lidokain, okskarbazepin) veya serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloksetin veya amitriptilin) için de aday olarak değerlendirilebilir. [217]

2.15.7. VENÖZ TROMBOEMBOLİ

MM' da tromboz hasta, hastalık ve tedaviye ilişkili risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile meydana gelmektedir. Multiple miyelom hastalarında, hastalığın kendisi, anti miyelom tedavileri, obezite, parapleji, eritropoez uyaran ajanlarla tedavi, komorbid hastalıklar, dehidratasyon ve böbrek yetmezliği venöz tromboemboli gelişimi için önemli risk faktörleridir.

Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve monoklonal antikolarlar başta olmak üzere yeni ajanların kullanıma girmesi ile tromboz, multiple miyelom hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. Özellikle immünomodülatör ilaçlar olan talidomid ve lenalidomidin kullanıldığı rejimlerde tromboz insidansının % 26' yı bulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu hastalarda risk değerlendirmesi yapılması ve aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin tromboprolaksisi önerilmektedir. [218]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/06/2023 tarih, E-60116787-020-380705 sayı numarası ile onay alınmıştır. (BKz: Ek:)

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ VE TASARIMI

Bu çalışma 01.01.2010 ve 01.01.2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde multiple miyelom tanısı ile idame lenalidomid tedavisi alan hastalar ile yapılmıştır. Bu tarihler arasında tanı alan 887 multiple miyelom hastası tarandı. 307 hastanın lenalidomid aldığı görüldü. Bu hastalardan lenalidomid bazlı tedavi rejimleri alan hastalar çıkarıldı. 85 idame lenalidomid tedavisi alan hastanın verileri incelendi.

Hastalardan çalışmaya yönelik herhangi bir ek tetkik istenmemiştir. Çalışma retrospektif, tek merkezli ve kesitsel bir çalışma olarak, Helsinki ve İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu'nda tanımlanan ilkeler göz önüne alınarak yapılmıştır. Belirlenen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, tanı tarihleri, hastalık evresi, başvuru anındaki laboratuvar verileri, kemik iliğindeki plazma hücre oranı, miyelom tipi, hastaların aldığı tedaviler, hastaların aldığı tedavilere yanıtları, OKİT öncesi ve sonrası tedavi yanıtları, lenalidomid idame tedavisi başlama tarihi, lenalidomid idame tedavisi aldıkları süre, lenalidomide bağlı gelişen yan etkiler, tedavi sırasında doz azaltma gerekip gerekmediği, lenalidomid idamesi sırasında yanıt derecesinde artma olup olmadığı, takiplerinde nüks gelişip gelişmediği, sağkalıma ait veriler, hastalarda gözlenen toksisite tabloları, hastaların ölüm tarihleri ve mortalite nedenleri Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi yazılım programındaki kayıtlardan elde edilmiştir.

Hastaların tanısında ve tedaviye verdikleri yanıt değerlendirmesinde International Myeloma Working Group'un (IMWG) yanıt kriterleri kullanıldı. Tedaviye bağlı yan etki değerlendirilmesinde Ulusal kanser enstitüsünün ortak toksisite kriterleri versiyon 2.0 kullanıldı.

Çalışmanın primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) ve genel sağkalım süresiydi (OS). Sekonder sonlanım noktası ise bir sonraki tedaviye kadar geçen süreydi (TTNT).

Sonlanım Noktaları:

Genel Sağkalım (OS): Tanı anından ölüme kadar geçen süre, hayatta kalan hastalarda son kontrol tarihi baz alınmıştır.

Progresyonsuz Sağkalım (PFS): Tanı anından progresyona kadar geçen süre

Bir Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süre (TTNT): Lenalidomid idamesi başlandıktan progresyona (Tedavi değişikliğine) kadar geçen süre

3.3. ÇALIŞMAYA HASTA DAHİL ETME VE ÇIKARMA KRİTERLERİ

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Multiple Miyelom tanısı olan hastalar
- Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2010-2021 yılları arasında MM tanısı ile idame lenalidomid tedavisi almış olmak

Çıkarma Kriterleri:

- Plazmasitom, MGUS, Smoldering Miyelom tanısı alan hastalar,
- Tanısı kesin olmayan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Lenalidomid tedavisini idame tedavi olarak almayan hastalar

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (IQR: 25. - 75. yüzdeler), minimum - maksimum değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası

değişimlerin incelenmesinde parametrik test varsayımları sağlandığında bağımlı gruplarda t testi, sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Logrank yöntemi kullanılmıştır. Progresyon ve sağkalım incelemelerindeki faktörlerin belirlenmesinde Cox Regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. KLİNİK VE DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmamıza 85 hasta dahil edildi. Hastaların 42'si (% 49,4) erkek, 43'ü (%50,6) kadın olup, en küçük yaş 24, en büyük yaş 82 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması $58,13 \pm 10,22$ ve medyan yaş 58 (51-64) olarak izlendi.

Tablo - 17 : Tanı anındaki demografik özellikler

		Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	42	49,4
	Kadın	43	50,6
Tanı anındaki yaş	A.O. \pm S.S Med (IQR) Min - max	$58,13 \pm 10,22$ 58(51-64) 24-82	
Komorbid hastalık	Var	57	67,1
	Yok	28	32,9
Hipertansiyon	Var	22	25,9
	Yok	63	74,1
Diyabet	Var	11	12,9
	Yok	74	87,1
Böbrek hastalığı	Var	13	15,3
	Yok	72	84,7
Hemodiyaliz ihtiyacı	Var	2	2,4
	Yok	83	97,6

Hastalar tanı anındaki komorbid hastalıklarına göre değerlendirildiğinde hastaların 57'sinde (%67,1) eşlik eden en az bir tane komorbid hastalık mevcuttu. Bu hastaların tanı anında 22'sinde (%25,9) hipertansiyon, 11'inde (%12,9) diyabet, 13'ünde (%15,3) böbrek hastalığı vardı. Böbrek hastalığı olan hastaların sadece 2'sinin (%2,4) sürekli diyaliz tedavisine ihtiyacı vardı. Hastaların demografik dağılımları tablo - 17'te tanımlanmıştır. Ayrıca hastaların % 64,7'sinde (n:55) tanı anında kemikte litik lezyon, % 27,1'inde (n:23) plazmasitom / ekstamedüller miyelom, %52,5'inde (n:42) immünparazi mevcuttu. Miyelom alt gruplarına bakıldığında %64,7'i (n:55) IgG MM, % 21,2'i (n:18) IgA MM ve %14,1'i (n:12) hafif zincir miyelomuna sahipti. Hastaların tanı anındaki diğer özellikleri tablo - 18' de gösterilmiştir.

Tablo - 18: Hastaların tanı anındaki diğer özellikleri

		Sayı	Yüzde(%)
Kemikte litik lezyon	Var	55	64,7
	Yok	30	35,3
Plazmasitom/Ekstramedüller miyelom	Var	23	27,1
	Yok	62	72,9
İmmün parazi	Var	42	52,5
	Yok	38	47,5
Miyelom Tipi	IgG MM	55	64,7
	IgA MM	18	21,2
	Hafif zincir	12	14,1
	MM		

4.2. LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımları incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri $10,67 \pm 2,2$ g/dl, lökosit değeri $7179,24 \pm 3127,76$ hücre/ μ L, nötrofil değeri $4131,89 \pm 1775,13$ hücre/ μ L, trombosit değeri $262,291,14 \pm 119,596,45$ hücre/ μ L, sedimentasyon değeri $84,81 \pm 43,93$ mm/sa olarak saptanmıştır

Tablo - 19 : Tanı anındaki hemogram değerleri (tam kan sayımı)

	A.O. \pm S.S	Med (IQR)	Min - maks
Lökosit (hücre/μL)	$7179,24 \pm 3127,76$	6280 (5210 - 8360)	2280 - 21300
Nötrofil (hücre/μL)	$4131,89 \pm 1775,13$	3780 (2690 - 5130)	1130 - 8930
Hemoglobin (g/dl)	$10,67 \pm 2,2$	10,6 (8,92 - 12,3)	6,8 - 16
MCV (fl)	$89,78 \pm 7,32$	91 (86,6 - 94,2)	66,2 - 112
Trombosit (hücre/μL)	$262291,14 \pm 119596,45$	239000 (188000 - 332000)	23000 - 649000
Sedimentasyon (mm/sa)	$84,81 \pm 43,93$	88 (45,5 - 121,5)	2 - 150

A.O: Aritmetik ortalama; S.S:Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdellikler); min – maks: En küçük – en büyük değerler

Hastaların tanı anında ortalama biyokimyasal değerlerine bakacak olursak; ortalama kreatin değerleri $1,26 \pm 1,07$ mg/dl, total protein $86,04 \pm 18,82$ g/dl, düzeltilmiş kalsiyum $9,85 \pm 1,58$ mg/dl, β -2 mikroglobulin ise $5,41 \pm 3,26$ ng/ml 'idi.

Tablo - 20: Tanı anındaki biyokimya değerleri

Kreatin (mg/dl)	1,26 ± 1,07	0,97 (0,73 - 1,32)	0,48 - 8,05
Total protein (g/dl)	86,04 ± 18,82	81,45 (72,5 - 98,03)	50 - 138,7
LDH (U/l)	195,75 ± 89,23	176 (135,5 - 219,5)	78 - 575
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,85 ± 1,58	9,62 (9,15 - 10,23)	5,3 - 16,4
β-2 mikroglobulin (ng/ml)	5,41 ± 3,26	4,14 (2,94 - 7,04)	1,43 - 15,21

4.3. KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ İNCELEMESİ

Hastaların kemik iliği aspirasyonları incelendiğinde ortalama kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranı 54,95±33,38 (min-maks: 1-100) olarak bulunmuştur.

Tablo - 21: Tanı anındaki kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı

Kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranı	A.O. ± S.S Med (IQR) Min-Max	54,95 ± 33,38 50 (30 - 90) 1- 100
--	---	---

4.4. EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

Hastaların tanı anında ISS evreleme sistemine göre dağılımına bakıldığında %28'i (n:23) evre 1, %34,1'i (n:28) evre 2, % 37,8'i (n:31) evre 3' idi (Tablo - 22). Genetik verilerine ulaşmadaki zorluk ve çoğu hastada ulaşılabilmesi nedeni ile hastalar R-ISS'ye göre sınıflandırılmamıştır.

Tablo - 22: Hastaların ISS Evreleme Sistemine göre genel dağılım

	Sayı	Yüzde (%)
Evre 1	23	28,0
Evre 2	28	34,1
Evre 3	31	37,8

4.5. UYGULANAN TEDAVİLER VE YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Hastaların birinci basamak aldığı tedaviler incelendiğinde hastaların %35,3'üne (n:30) VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon), %64,7'sine (n: 55) VD veya

VCD tedavisi verildiği görüldü. Bu hastaların %48,2'sinde (n: 41) en az VGPR yanıtı elde edilirken; %51,8'sinde (n:44) en çok PR yanıtı elde edildi. 85 hastanın %58,8'ine (n:50) ikinci basamak tedavi verildi. İkinci basamak tedavi olarak hastaların %6'sına (n:3) VRD, %22'sine (n:11) KRD, %68'ine (n:34) VCD veya VD ve %4'üne (n:2) sine VDT-PACE verildiği görüldü. İkinci basamak tedavi sonrasında hastaların %72'inde (n:36) en az VGPR, %28'inde (n:14) en çok PR yanıtı elde edildi. Hastaların %23,5'si (n: 20) 3. sıra tedavi alırken, %5,88'i (n:5) 4. sıra tedavi aldı.

Tablo - 23: Hastaların OKİT öncesi aldığı tedaviler

		Sayı	Yüzde(%)
Birinci basamakta aldığı tedavi	VAD	30	35,3
	VD veya VCD	55	64,7
Birinci basamak tedavi sonrası aldığı yanıt	CR, VGPR	41	48,2
	≤ PR	44	51,8
Birinci basamakta aldığı kür sayısı	A.O. ± S.S Med (IQR) Min - maks	3,86 ± 1,71 4(2-5) 1-8	
İkinci sıra tedavi	Var	50	58,8
	Yok	35	41,2
İkinci sıra tedavi	VRD	3	6,0
	KRD	11	22,0
	VCD/ VD	34	68,0
	VDT PACE	2	4,0
İkinci sıra tedavi sonrası aldığı yanıt	CR, VGPR	36	72,0
	≤ PR	14	28,0
Üçüncü basamak tedavi	Var	20	40,0
	Yok	30	60,0
Dördüncü basamak tedavi	Var	5	10,0
	Yok	45	90,0

Hastaların %87,1'ine (n:74) otolog kök hücre nakli yapılırken; %12,9'ine (n:11) nakil yapılmamıştır. Hastaların OKİT öncesi son yanıt durumlarına bakıldığında %78,8'inde (n:67) en az VGPR yanıtı elde edilirken, %21,2'sinde en çok PR yanıtı elde edildi. OKİT yapılan hastaların OKİT sonrası son durumlarına bakıldığında %93,2'unda (n:69) en az VGPR elde edilirken; %6,8'inde (n: 5) en çok PR yanıtı elde edilmişti.

Tablo - 24: Hastalarda OKİT durumu, OKİT öncesi ve sonrası yanıt durumları

		Sayı	Yüzde (%)
OKİT	Var	74	87,1
	Yok	11	12,9
OKİT öncesi son yanıt	CR, VGPR	67	78,8
	≤ PR	18	21,2
OKİT sonrası son yanıt	CR/VGPR	69	93,2
	≤ PR	5	6,8

Transplanta uygun olan ve olmayan miyelom hastalarımıza idame lenalidomid tedavisi önerilen şekilde 10 mg/gün dozunda başlandı. Ancak doz ayarlaması yapılması gereken gruplarda doz 2,5 mg/gün dozuna kadar revize edildi. Tedavi öncesi yanıt durumuna göre 15 mg/gün dozunda başlanan hastalarımız oldu. Aldıkları süre ise minimum 1ay ve maximum 84 ay şeklindeydi. Hastalar ortalama $26,31 \pm 19,79$ ay idame lenalidomid tedavisi aldı.

Tablo - 25: Lenalidomid dozu ve aldığı süre

	A.O. ± S.S	Med (IQR)	Min - maks
Lenalidomid dozu (mg)	9,74 ± 1,44	10(10-10)	2,5-15
Aldığı süre (ay)	26,31 ± 19,79	21(12,5-35,5)	1-84

Hastaların %17,6'sinde (n:15) böbrek yetmezliği, sitopeniler ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde artmış gibi nedenler ile doz azaltılması yapıldı. İdame tedavisi altında yanıt derinliğinde artış ise hastaların %21,2'sinde (n:18) mevcuttu.

Tablo - 26: Doz azaltma gerekliliği ve idame tedavisi altında yanıt derinliğinde artış

		Sayı	Yüzde (%)
Doz azaltma gerekliliği	Var	15	17,6
	Yok	70	82,4
İdame tedavisi altında yanıt derinliğinde artma	Var	18	21,2
	Yok	67	78,8

A.O: Aritmetik ortalama; S.S:Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdellikler); min – maks: En küçük – en büyük değerler

4.6. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI LABORATUVAR DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Multiple miyelom tanısı ile tedavi verilen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında tanı anında anlamlı olabilen serum beta 2 mikroglobulin, kappa/lamba oranı, total protein, kreatin değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Hemoglobin düzeylerinde ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olduğu görülmüştür.

Tablo - 27: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişimler

	A.O. ± S.S	Med (IQR)	Min - maks
Serum Beta2 Microglobulin Düzeyi			
Tedavi Öncesi	5,41 ± 3,26	4,14 (2,94 - 7,04)	1,43 - 15,21
Tedavi Sonrası	3,24 ± 2,25	2,76 (2,13 - 3,3)	1,38 - 13,8
Grup içi p	0,0001* (z=-6,641)		
Tedavi Öncesi – Tedavi Sonrası Fark	2,17 ± 2,66	1,41 (0,23 - 3,47)	-2,43 - 10,32
Kappa / Lambda Oranı			
Tedavi Öncesi	11,24 ± 23,63	2,17 (0,18 - 12,47)	0,01 - 167
Tedavi Sonrası	1,79 ± 0,77	1,75 (1,49 - 2,02)	0,11 - 4,8
Grup içi p	0,0001* (z=-3,741)		
Tedavi Öncesi – Tedavi Sonrası Fark	9,47 ± 23,44	0,45 (-0,77 - 10,12)	-1,99 - 164,21
Total Protein			
Tedavi Öncesi	86,04 ± 18,82	81,45 (72,5 - 98,03)	50 - 138,7
Tedavi Sonrası	67,63 ± 5,73	67,8 (63,6 - 72,65)	56,97 - 82,4
Grup içi p	0,0001* (z=-6,276)		
Tedavi Öncesi – Tedavi Sonrası Fark	18,51 ± 20,29	16,49 (2,2 - 32,1)	-15,4 - 70,1
Kreatinin			
Tedavi Öncesi	1,26 ± 1,07	0,97 (0,73 - 1,32)	0,48 - 8,05
Tedavi Sonrası	1,05 ± 1,21	0,81 (0,66 - 0,94)	0,48 - 10,16
Grup içi p	0,0001* (z=-4,81)		
Tedavi Öncesi – Tedavi Sonrası Fark	0,18 ± 0,51	0,14 (-0,02 - 0,34)	-2,11 - 2,93
MCV			
Tedavi Öncesi	89,78 ± 7,32	91 (86,6 - 94,2)	66,2 - 112
Tedavi Sonrası	94,03 ± 8,2	93,9 (89,9 - 98,2)	67,1 - 126
Grup içi p	0,0001* (t=-4,937)		
Tedavi Öncesi – Tedavi Sonrası Fark	-3,96 ± 7,14	-4,2 (-7,7 - 0,5)	-25,2 - 10,3
Hemoglobin			
Tedavi Öncesi	10,67 ± 2,2	10,6 (8,92 - 12,3)	6,8 - 16
Tedavi Sonrası	12,4 ± 1,64	12,4 (11,5 - 13,45)	8 - 16,3
Grup içi p	0,0001* (t=-6,268)		
Tedavi Öncesi – Tedavi Sonrası Fark	-1,68 ± 2,38	-1,7 (-3,4 - 0,2)	-7,6 - 3

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı değişim; A.O: Aritmetik ortalama; S.S:Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: En küçük – en büyük değerler; t: Bağımlı gruplarda t testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

4.7. TEDAVİYE SEKONDER KOMPLİKASYONLAR

Hastaların %80'inde (n:68) idame lenalidomid tedavisi aldıkları süre boyunca en az 1, ortalama 2 tane yan etki meydana geldi. En sık hematolojik yan etkiler görülmüş olup hastaların %11,8'inde (n:10) anemi, % 56,5'inde (n:48) nötropeni , %23,5'sinde (n:20) trombositopeni geliştiği görüldü.

İdame süresi boyunca hastaların % 43,5'sinde (n:37) en az bir tane enfeksiyon gelişti. 17 hastada pnömoni, 3 hastada zona, 5 hastada gastroenterit, 6 hastada üst solunum yolu enfeksiyonları, 3 hastada idrar yolu enfeksiyonu ve birer hastada rektal apse, yumuşak doku apsesi ve septik artrit gelişti.

2 hastada alt ekstremitelerde derin ven trombozu gelişti. 5 hastada iştahsızlık, karın ağrısı gibi dispeptik yakınmalar, 2 hastada nörolojik yan etkiler, 4 hastada renal yan etki, 1 hastada kardiyak yan etki meydana geldi. 2 hastada tedavinin ilk ayında grade 4 deri reaksiyonu gelişti ve tedavi kesilmesi gerekti. 8 hastada grade 2 deri reaksiyonu, 1 hastada grade 1 deri reaksiyonu görüldü. 1 hastada cilt skuamöz hücreli karsinom, 1 hastada küçük hücreli akciğer karsinomu olmak üzere toplam 2 hastada sekonder primer malignite gelişti. Ancak cilt skuamöz hücreli karsinomun aktinik keratoz zemininde geliştiği görüldü. 4 hastada hipotiroidi, 2 hastada kilo kaybı, 6 hastada ise karaciğer fonksiyon testlerinde artış meydana geldi. Bulgular tablo - 28'te gösterilmektedir.

Tablo - 28: Lenalidomid idame tedavisi altında gelişen yan etkiler

		Sayı	Yüzde (%)
Yan etki	Var	68	80
	Yok	17	20
Görülen yan etki sayısı	A.O. ± S.S Med (IQR) Min - maks	1,82 ± 1,42 2 (1 - 3) 0 - 6	
Anemi	Var	10	11,8
	Yok	75	88,2
Nötropeni	Var	48	56,5
	Yok	37	43,5
Trombositopeni	Var	20	23,5
	Yok	65	76,5
Enfeksiyon	Var	37	43,5
	Yok	48	56,5

Enfeksiyon tipi	Zona	3	
	Pnömoni	17	
	Gastroenterit	5	
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	6	
	Rektal apse	1	
	İdrar yolu enfeksiyonu	3	
	Yumuşak doku apsesi	1	
	Septik artrit	1	
Enfeksiyon Şiddeti	Grade 1-2	25	67,5
	Grade 3 ve üzeri	11	29,7
Tromboz	Var	2	2,4
	Yok	83	97,6
Miyalji	Var	1	1,2
	Yok	84	98,8
Gastrointestinal sistem yan etki	Var	5	5,9
	Yok	80	94,1
Nörolojik yan etki	Var	2	2,4
	Yok	83	97,6
Renal yan etki	Var	4	4,7
	Yok	81	95,3
Kardiyak yan etki	Var	1	1,2
	Yok	84	98,8
Cilt reaksiyonu	Var	11	12,9
	Yok	74	87,1
Cilt reaksiyonu grade	1	1	9,1
	2	8	72,7
	3	0	0
	4	2	18,2
Sekonder malignite	Var	2	2,4
	Yok	83	97,6
Malignite tipi	Cilt SCC	1	50
	KHAK	1	50
Diğer yan etkiler	Hipotiroidi	4	
	Kcft artışı	2	
	Kilo kaybı	6	

A.O: Aritmetik ortalama; S.S:Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdellikler); min – maks: En küçük – en büyük değerler

4.8. HASTALIK PROGRESYONU VE MORTALİTE

Hastaların %68,2'sinde (n:52) idame tedavisi altında nüks gelişti. Hastaların son durumlarına bakıldığında ise %31,8'i (n:27) hala hayatta iken, %68,2'inde (n: 31,8) exitus gelişmişti. 27 hastanın 11'i dış merkezde exitus olup, exitus nedenlerine ulaşılamamıştır. Ancak 16 hastanın nüks/progresyon sonrası exitus olduğu, 11 hastanın ise idame tedavisi altında exitus olduğu görüldü. 3 hasta covid pnömonisine sekonder

exitus olurken; 2 hasta progresyon sonrası dönemde akut serebral iskemii ilişkili exitus; 10 hasta ise sepsis ilişkili exitus oldu.

Tablo - 29: İdame altında nüks ve son durum

		Sayı	Yüzde (%)
İdame altında nüks	Var	33	38,8
	Yok	52	61,2
Son durum	Exitus	27	31,8
	Yaşıyor	58	68,2

4.9. İDAME LENALİDOMİD TEDAVİSİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Hastalarımızın tanı anından itibaren genel sağkalım medyan süresi 61,27 (42,45 - 78,31) ay olup; aritmetik ortalaması 66,89 ±35,89 aydır. Progresyonsuz sağkalım süresi ise medyan değeri 51,19 (32,59-73,05) ay ve aritmetik ortalaması 59,51 ± 37,75 aydır. İdame lenalidomid tedavisi başlandıktan sonra medyan sağkalım süresi 24,38 (12,94 - 45,52) ay ve aritmetik ortalaması 30,81 ± 23,732 aydır.

Tablo - 30: PFS, OS ve TTNT süreleri

	A.O. ± S.S	Med (IQR)	Min - maks
OS	66,89 ±35,89	61,27 (42,45 - 78,31)	13,67 - 193,71
PFS	59,51 ± 37,75	51,19 (32,59 - 73,05)	11,76 - 193,71
TTNT	30,81 ± 23,73	24,38 (12,94 - 45,52)	2,3 - 140,22

A.O: Aritmetik ortalama; S.S:Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdellikler); min – maks: En küçük – en büyük değerler

Hastaların sağkalım ihtimallerine baktığımızda cinsiyet, komorbid hastalık durumu (ht, dm, böbrek hastalığı ve sürekli hd tedavisi) açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Hastalar birinci basamakta alınan tedavi, birinci basamak tedavi sonrası elde edilen yanıt, ikinci basamak tedavi sonrası elde edilen yanıt açısından incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p:0,868, p:0,259, p:0,477). Ayrıca OKİT durumu, OKİT sonrası yanıt açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p:0,248, p:0,102).

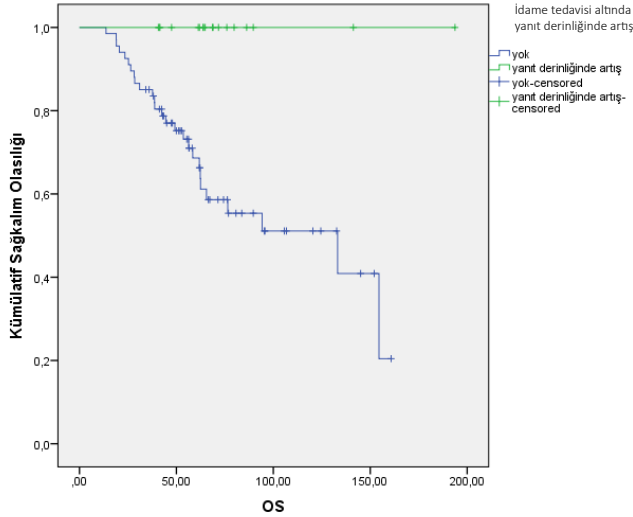
İdame lenalidomid tedavisi altında yanıt derinliğinde artış olan hastaların hiç birinde ölüm meydana gelmedi (p:0,002). İdame lenalidomid tedavisine sekonder nötropeni gelişmesi durumuna bakıldığında nötropeni gelişmeyen grupta gelişen gruba göre ölüm olasılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve sağkalım sürelerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p:0,011). İdame tedavi altında nüks gelişmesi durumuna bakıldığında nüks gelişmeyen kişilerin sağkalım sürelerinin gelişen kişilere göre anlamlı şekilde uzun olduğu ve ölüm görülme oranının daha düşük olduğu görülmüştür (p:0,004). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo - 31: Sağkalım bulguları

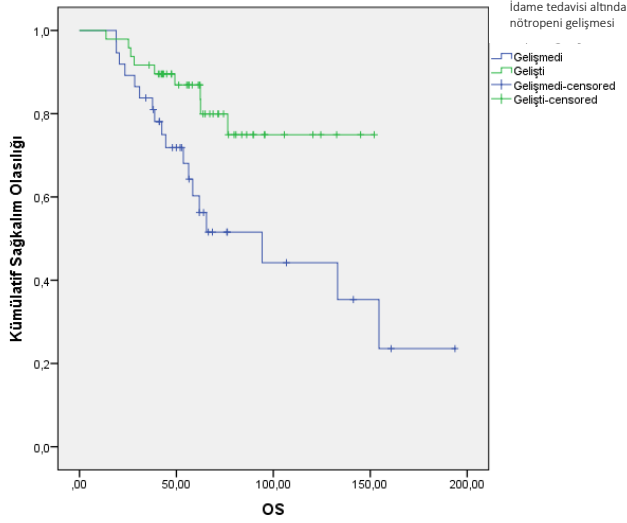
		Toplam n	Ex (n / %)	Sağ (n / %)	A.O ± Std.Hata	%95 G.A. Alt - Üst	Log Rank p
Tüm kişiler		85	27 (%31,8)	58 (%68,2)	125,11 ± 10,54	104,45 - 145,77	-
Cinsiyet	Erkek	42	12 (%28,6)	30 (%71,4)	136,93 ± 13,43	110,6 - 163,25	0,302
	Kadın	43	15 (%34,9)	28 (%65,1)	105,07 ± 11,52	82,49 - 127,65	
Tanıda böbrek hastalığı	Yok	72	24 (%33,3)	48 (%66,7)	126,23 ± 11,05	104,57 - 147,88	0,331
	Var	13	3 (%23,1)	10 (%76,9)	136,14 ± 14,6	107,53 - 164,75	
Hemodiyaliz ihtiyacı	Yok	83	26 (%31,3)	57 (%68,7)	125,84 ± 10,67	104,92 - 146,76	0,807
	Var	2	1 (%50)	1 (%50)	69,65 ± 5,09	59,68 - 79,62	
Komorbid hastalık	Yok	28	12 (%42,9)	16 (%57,1)	81,53 ± 8,55	64,77 - 98,3	0,086
	Var	57	15 (%26,3)	42 (%73,7)	137,83 ± 11,87	114,56 - 161,09	
ISS evre	1	23	5 (%21,7)	18 (%78,3)	130,04 ± 12,11	106,3 - 153,78	0,313
	2	28	10 (%35,7)	18 (%64,3)	108,27 ± 12,89	83,02 - 133,53	
	3	31	12 (%38,7)	19 (%61,3)	95,81 ± 9,93	76,35 - 115,26	
Plazmasitom/ekstrameduler miyelom	Yok	62	19 (%30,6)	43 (%69,4)	131,91 ± 12,03	108,34 - 155,49	0,777
	Var	23	8 (%34,8)	15 (%65,2)	109,22 ± 14	81,77 - 136,66	
Kemikte litik lezyon	Yok	30	10 (%33,3)	20 (%66,7)	107,88 ± 11,8	84,75 - 131,01	0,958
	Var	55	17 (%30,9)	38 (%69,1)	127,8 ± 13,1	102,13 - 153,48	
İmmun parazi	Yok	38	13 (%34,2)	25 (%65,8)	112,13 ± 10,59	91,38 - 132,89	0,711
	Var	42	14 (%33,3)	28 (%66,7)	129,3 ± 13,72	102,42 - 156,19	
Miyelom tipi	IgG MM	55	16 (%29,1)	39 (%70,9)	127,56 ± 12,79	102,49 - 152,63	0,964
	IgA MM	18	7 (%38,9)	11 (%61,1)	113,7 ± 13,78	86,7 - 140,71	
	Hafif zincir MM	12	4 (%33,3)	8 (%66,7)	72,16 ± 5,28	61,82 - 82,5	
Birinci basamakta aldığı tedavi	VAD	30	13 (%43,3)	17 (%56,7)	126,3 ± 13,38	100,07 - 152,54	0,868
	VD / VCD	55	14 (%25,5)	41 (%74,5)	102,41 ± 6,91	88,87 - 115,95	
Birinci basamak tedavi sonrası yanıt	CR, VGPR	41	14 (%34,1)	27 (%65,9)	98,08 ± 13,35	71,91 - 124,25	0,259
	≤ PR	44	13 (%29,5)	31 (%70,5)	139,86 ± 12,41	115,53 - 164,18	
İkinci basamak tedavi	Yok	35	9 (%25,7)	26 (%74,3)	64,17 ± 3,41	57,48 - 70,85	0,691
	Var	50	18 (%36)	32 (%64)	126,93 ± 11,72	103,96 - 149,91	
Üçüncü sıra tedavi	Almadı	30	11 (%36,7)	19 (%63,3)	92,05 ± 9,37	73,68 - 110,42	0,226
	Aldı	20	7 (%35)	13 (%65)	139,88 ± 15,33	109,83 - 169,93	
Dördüncü sıra tedavi	Almadı	45	16 (%35,6)	29 (%64,4)	128,35 ± 12,75	103,35 - 153,34	0,462
	Aldı	5	2 (%40)	3 (%60)	138,59 ± 17,12	105,04 - 172,13	
OKİT öncesi yanıt	CR, VGPR	67	21 (%31,3)	46 (%68,7)	109,12 ± 8,22	93,02 - 125,23	0,698
	≤ PR	18	6 (%33,3)	12 (%66,7)	138,43 ± 18,39	102,39 - 174,47	

OKİT	Yok	11	6 (%54,5)	5 (%45,5)	108,05 ± 22,75	63,47 - 152,64	0,248
	Var	74	21 (%28,4)	53 (%71,6)	115,94 ± 8,02	100,21 - 131,66	
OKİT sonrası yanıt	CR, VGPR	69	18 (%26,1)	51 (%73,9)	118,79 ± 8,27	102,58 - 135	0,102
	≤ PR	5	3 (%60)	2 (%40)	59,1 ± 13,4	32,83 - 85,37	
Hipogammoglobulinemi	Yok	30	7 (%23,3)	23 (%76,7)	152 ± 13,38	125,79 - 178,22	0,138
	Var	55	20 (%36,4)	35 (%63,6)	106,36 ± 9,22	88,29 - 124,42	
İdame lenalidomid tedavisi altında yanıt derinliğinde artış	Yok	67	27 (%40,3)	40 (%59,7)			0,002 *
	Var	18	0 (%0)	18 (%100)			
Doz azaltma gerekliliği	Var	70	22 (%31,4)	48 (%68,6)	125,61 ± 11,32	103,43 - 147,79	0,836
	Yok	15	5 (%33,3)	10 (%66,7)	102,98 ± 13,45	76,62 - 129,33	
Yan etki	Yok	17	9 (%52,9)	8 (%47,1)	104,78 ± 18,23	69,05 - 140,5	0,141
	Var	68	18 (%26,5)	50 (%73,5)	121,73 ± 7,65	106,75 - 136,72	
Nötropeni	Gelişmedi	37	18 (%48,6)	19 (%51,4)	103,36 ± 13,24	77,41 - 129,31	0,011 *
	Gelişti	48	9 (%18,8)	39 (%81,3)	126,22 ± 7,71	111,1 - 141,34	
Anemi	Gelişmedi	75	24 (%32)	51 (%68)	126,19 ± 10,94	104,74 - 147,63	0,839
	Gelişti	10	3 (%30)	7 (%70)	73,77 ± 9	56,12 - 91,41	
Trombositopeni	Gelişmedi	65	22 (%33,8)	43 (%66,2)	124,78 ± 11,39	102,45 - 147,12	0,602
	Gelişti	20	5 (%25)	15 (%75)	102,67 ± 10,75	81,6 - 123,74	
Enfeksiyon	Gelişmedi	48	18 (%37,5)	30 (%62,5)	120,35 ± 13,12	94,64 - 146,07	0,295
	Gelişti	37	9 (%24,3)	28 (%75,7)	126,51 ± 9,74	107,41 - 145,61	
Cilt reaksiyonu	Yok	74	25 (%33,8)	49 (%66,2)	123,42 ± 10,84	102,17 - 144,67	0,509
	Var	11	2 (%18,2)	9 (%81,8)	75,33 ± 5,19	65,16 - 85,5	
İdame tedavi altında nüks	Yok	52	11 (%21,2)	41 (%78,8)	148,26 ± 12,24	124,27 - 172,25	0,004 *
	Var	33	16 (%48,5)	17 (%51,5)	81,42 ± 9,27	63,25 - 99,59	

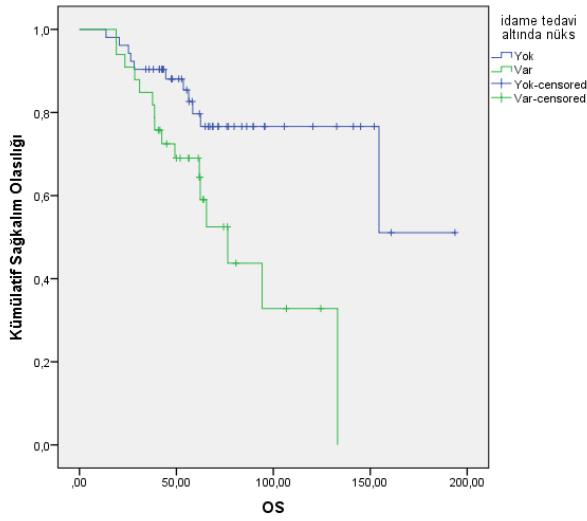
*p<0,05 Log Rank testi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; Std.Hata:Standart Hata; %95 G.A: %95 Güven Aralığı



Şekil - 4 : İdame tedavi altında yanıt derinliğinde artışın kümülatif sağkalımla ilişkisi



Şekil - 5: İdame altında nötropeni gelişiminin kümülatif sağkalımla ilişkisi



Şekil - 6: İdame altında nüks gelişiminin kümülatif sağkalımla ilişkisi

ISS evresi ve nüks gelişmesi durumuna bakıldığında ISS evre 1 olan hastalarda diğer evrelerdeki hastalara göre anlamlı derecede daha uzun sürede nüks geliştiği ve nüks olasılığının anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (p:0,024).

Birinci basamak tedavi olarak VAD alan hastalar ile VD/VCD alan hastaların nüks olasılıkları karşılaştırıldığında VAD alan hastalarda nüks görülme olasılığının daha düşük olduğu ve daha uzun sürede nüks geliştiği görüldü (p:0,043).

Yan etki gelişme durumu ile nüks olasılıkları karşılaştırıldığında yan etki gelişmeyen kişilerde yan etki gelişen kişilere göre anlamlı şekilde daha kısa sürede nüks görüldüğü ve nüks görülme oranının da daha yüksek olduğu saptandı (p:0,025).

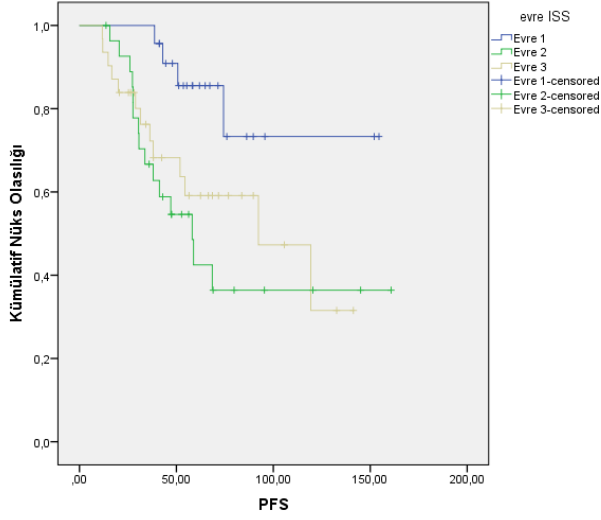
Lenalidomid idamesi altında nütropeni gelişmesi durumuna bakıldığında nütropeni gelişmeyen kişilerde gelişen kişilere göre nüks meydana gelme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu ve nüks görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü (p:0,047).

Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

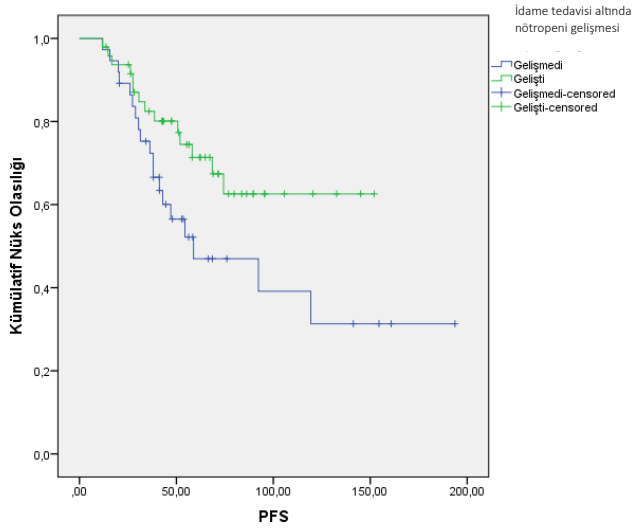
Tablo - 32: Nüks Bulguları

		Toplam n	Nüks Var (n / %)	Nüks Yok (n / %)	A.O ± Std.Hata	%95 G.A. Alt - Üst	Log Rank p
Tüm kişiler		85	33 (%38,8)	52 (%61,2)	116,94 ± 10,25	96,85 - 137,04	
Cinsiyet	Erkek	42	14 (%33,3)	28 (%66,7)	126,74 ± 13,7	99,89 - 153,59	0,127
	Kadın	43	19 (%44,2)	24 (%55,8)	94,56 ± 10,06	74,85 - 114,27	
Tamıda böbrek hastalığı	Yok	72	30 (%41,7)	42 (%58,3)	111,55 ± 11,02	89,95 - 133,14	0,248
	Var	13	3 (%23,1)	10 (%76,9)	123,07 ± 15,73	92,24 - 153,91	
Hemodiyaliz ihtiyacı	Yok	83	33 (%39,8)	50 (%60,2)			0,293
	Var	2	0 (%0)	2 (%100)			
Kororbid hastalık	Yok	28	10 (%35,7)	18 (%64,3)	72,68 ± 5,7	61,51 - 83,85	0,821
	Var	57	23 (%40,4)	34 (%59,6)	119,74 ± 11,64	96,92 - 142,56	
ISS evre	1	23	4 (%17,4)	19 (%82,6)	128,78 ± 11,86	105,54 - 152,02	0,024*
	2	28	15 (%53,6)	13 (%46,4)	83,76 ± 12,74	58,8 - 108,73	
	3	31	13 (%41,9)	18 (%58,1)	86,83 ± 10,59	66,08 - 107,58	
Plazmasitom/ekst rameduller miyelom	Yok	62	26 (%41,9)	36 (%58,1)	111,06 ± 11,68	88,18 - 133,95	0,408
	Var	23	7 (%30,4)	16 (%69,6)	116,35 ± 12,02	92,8 - 139,9	
Kemikte litik lezyon	Yok	30	12 (%40)	18 (%60)	99,12 ± 12,22	75,16 - 123,08	0,912
	Var	55	21 (%38,2)	34 (%61,8)	123,5 ± 11,92	100,14 - 146,86	
İmmun parazi	Yok	38	15 (%39,5)	23 (%60,5)	100 ± 11,8	76,88 - 123,11	0,719
	Var	42	17 (%40,5)	25 (%59,5)	114,43 ± 14,45	86,11 - 142,74	
Miyelom tipi	IgG MM	55	18 (%32,7)	37 (%67,3)	123,75 ± 12,99	98,29 - 149,21	0,256
	IgA MM	18	8 (%44,4)	10 (%55,6)	102,56 ± 15,5	72,19 - 132,94	
	Hafif zincir MM	12	7 (%58,3)	5 (%41,7)	55,34 ± 7,12	41,38 - 69,3	
Birinci basamak aldığı tedavi	VAD	30	10 (%33,3)	20 (%66,7)	137,52 ± 14,09	109,9 - 165,15	0,043*
	VD / VCD	55	23 (%41,8)	32 (%58,2)	78,6 ± 9,23	60,51 - 96,7	
Birinci basamak tedavi sonrası yanıt	CR, VGPR	41	18 (%43,9)	23 (%56,1)	79,83 ± 13,74	52,91 - 106,76	0,125
	≤ PR	44	15 (%34,1)	29 (%65,9)	129,46 ± 12,9	104,17 - 154,74	
İkinci basamak tedavi	Yok	35	13 (%37,1)	22 (%62,9)	56,68 ± 4,25	48,35 - 65	0,319
	Var	50	20 (%40)	30 (%60)	122,03 ± 11,88	98,74 - 145,32	
OKİT öncesi yanıt	CR, VGPR	67	27 (%40,3)	40 (%59,7)	96,4 ± 8,36	80,01 - 112,78	0,5
	≤ PR	18	6 (%33,3)	12 (%66,7)	127,93 ± 20,6	87,56 - 168,3	
OKİT	Yok	11	5 (%45,5)	6 (%54,5)	112,63 ± 26,55	60,58 - 164,68	0,645
	Var	74	28 (%37,8)	46 (%62,2)	101,59 ± 8,43	85,07 - 118,12	
OKİT sonrası yanıt	CR, VGPR	69	26 (%37,7)	43 (%62,3)	101,74 ± 8,74	84,61 - 118,86	0,726
	≤ PR	5	2 (%40)	3 (%60)	65,09 ± 15,58	34,56 - 95,63	
Hipogammoglobulinemi	Yok	30	10 (%33,3)	20 (%66,7)	134,16 ± 15,25	104,26 - 164,05	0,147
	Var	55	23 (%41,8)	32 (%58,2)	94,89 ± 9,87	75,55 - 114,23	
İdame lenalidomid tedavisi altında yanıt derinliğinde artış	Yok	67	28 (%41,8)	39 (%58,2)	95,38 ± 8,77	78,19 - 112,57	0,206
	Var	18	5 (%27,8)	13 (%72,2)	147,67 ± 17,49	113,39 - 181,95	
Doz azaltma gerekliliği	Hayır	70	25 (%35,7)	45 (%64,3)	120,58 ± 11,42	98,2 - 142,96	0,146
	Evet	15	8 (%53,3)	7 (%46,7)	77,29 ± 14,89	48,1 - 106,48	
Yan etki	Yok	17	12 (%70,6)	5 (%29,4)	79,17 ± 16,22	47,37 - 110,97	0,025*
	Var	68	21 (%30,9)	47 (%69,1)	113,57 ± 8,47	96,98 - 130,17	
Nötropeni	Gelişmedi	37	19 (%51,4)	18 (%48,6)	96,17 ± 14,39	67,96 - 124,37	0,047*
	Gelişti	48	14 (%29,2)	34 (%70,8)	111,27 ± 8,97	93,69 - 128,84	
Anemi	Gelişmedi	75	30 (%40)	45 (%60)	115,79 ± 10,71	94,79 - 136,78	0,78
	Gelişti	10	3 (%30)	7 (%70)	71,64 ± 11,13	49,83 - 93,45	
Trombositopeni	Gelişmedi	65	25 (%38,5)	40 (%61,5)	115,64 ± 11,9	92,33 - 138,96	0,913

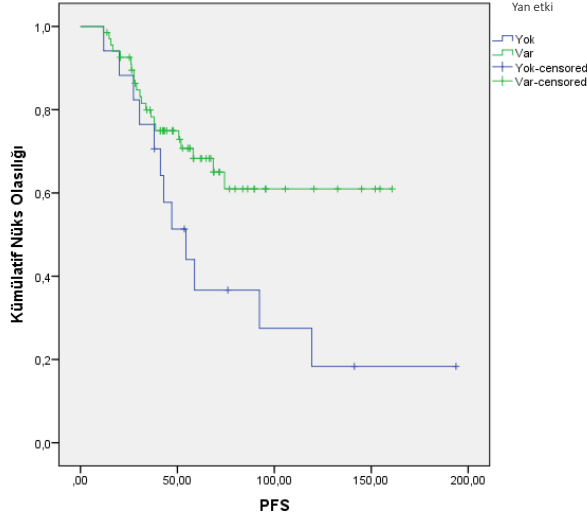
	Gelişti	20	8 (%40)	12 (%60)	88,59 ± 11,71	65,64 - 111,54	
Enfeksiyon	Gelişmedi	48	22 (%45,8)	26 (%54,2)	106,24 ± 12,85	81,06 - 131,42	0,274
	Gelişti	37	11 (%29,7)	26 (%70,3)	114,42 ± 11,85	91,19 - 137,64	
Cilt reaksiyonu	Yok	74	30 (%40,5)	44 (%59,5)	114,7 ± 10,68	93,78 - 135,63	0,582
	Var	11	3 (%27,3)	8 (%72,7)	68,99 ± 7,28	54,73 - 83,26	



Şekil - 7: Evre ISS' nin kümülatif nüks olasılığı ile ilişkisi



Şekil - 8: İdame tedavisi altında nötropeni gelişmesinin kümülatif nüks olasılığı ile ilişkisi



Şekil - 9: Yan etki varlığının kümülatif nüks olasılığı ile ilişkisi

Tanı anında yapılan kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranının artmasının ölüm olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisinin olduğu; kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranının artmasının ölüm olasılığını arttırdığı görülmüştür ($p=0,044$, H.R.=1,155).

İdame lenalidomid tedavisine sekonder nötropeni gelişmesi gelişmemesine oranla ölüm olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıcı etkisinin olduğu; nötropeni gelişmesi durumunun ölüm olasılığını azalttığı görülmüştür ($p=0,014$, H.R.=0,361).

İdame tedavi altında nüks olması olmamasına kıyasla ölüm olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisinin olduğu; nüks olmasının ölüm olasılığını arttırdığı görülmüştür ($p=0,005$, H.R. =3,056). Lenalidomid idame tedavi süresinin artışının ölüm olasılığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltıcı yönde etkisinin olduğu; süre artışının ölüm riskini düşürdüğü görülmüştür ($p=0,0001$, H.R.=0,915).

Diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo - 33: İncelenen parametrelerin genel sağkalım üzerine etkisi

OS		Wald	p	H.R.	%95 G.A. Alt - Üst Sınır
-	Tanı anındaki yaş	1,999	0,157	1,032	0,988 - 1,077
Ref: Erkek	Cinsiyet (kadın)	1,050	0,305	1,497	0,692 - 3,239
Ref: Yok	Tanıda böbrek hastalığı (Var)	0,918	0,338	0,554	0,166 - 1,852
Ref: Yok	Hemodiyaliz ihtiyacı (Var)	0,059	0,807	1,283	0,173 - 9,537
Ref: Yok	Komorbid hastalık (Var)	2,832	0,092	0,509	0,232 - 1,118
-	evre ISS	2,012	0,156	1,422	0,874 - 2,312
Ref: Evre 1	evre ISS (Evre 2)	1,501	0,221	1,959	0,668 - 5,744
	evre ISS (Evre 3)	2,121	0,145	2,187	0,763 - 6,273
Ref: Yok	Plazmasitom/ekstrameduller miyelom (Var)	0,080	0,777	1,127	0,491 - 2,588
Ref: Yok	Kemikte litik lezyon (Var)	0,003	0,958	0,979	0,447 - 2,142
-	Serum beta2 mikroglobulin düzeyi	1,525	0,217	1,069	0,961 - 1,19
-	Kappa/lambda	0,014	0,907	0,999	0,985 - 1,013
-	Total protein	0,020	0,888	1,001	0,982 - 1,022
-	LDH	0,001	0,971	1,000	0,996 - 1,004
-	Düzeltilmiş Kalsiyum	0,916	0,339	1,103	0,902 - 1,349
-	Kreatin	0,008	0,929	1,014	0,747 - 1,376
-	Lökosit	0,005	0,942	1,000	1 - 1
-	Nötrofil	1,083	0,298	1,000	1 - 1
-	MCV	2,553	0,110	1,051	0,989 - 1,116
-	Hemoglobin	2,974	0,085	0,839	0,688 - 1,024
-	Trombosit	0,463	0,496	1,000	1 - 1
-	Sedimentasyon	1,231	0,267	1,005	0,996 - 1,015
Ref: Yok	İmmun parazi (Var)	0,137	0,711	1,155	0,539 - 2,476
-	Kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranı	4,053	0,044*	1,014	1 - 1,028
Ref: IgG MM	Miyelom tipi (IgA MM)	0,058	0,810	1,116	0,457 - 2,724
	Miyelom tipi (Hafif zincir MM)	0,034	0,854	1,110	0,366 - 3,372
Ref: VAD	Birinci basamak aldığı tedavi (VD veya VCD)	0,028	0,868	1,073	0,466 - 2,47
Ref: CR, VGPR	Birinci basamak tedavi sonrası yanıt (Diğerleri)	1,258	0,262	0,643	0,297 - 1,392
Ref: Yok	İkinci basamak tedavi (Var)	0,157	0,692	0,842	0,359 - 1,974
Ref: CR, VGPR	OKİT öncesi son yanıt (Diğerleri)	0,150	0,699	0,832	0,328 - 2,112
Ref: Yok	OKİT (Var)	1,308	0,253	0,575	0,223 - 1,484
Ref: CR, VGPR	OKİT sonrası yanıt (Diğerleri)	2,463	0,117	2,676	0,783 - 9,148
Ref: Yok	Hipogammoglobulinemi (Var)	2,127	0,145	1,901	0,802 - 4,51
Ref: Yok	İdame lenalidomid tedavisi altında yanıt derinliğinde artış (Var)	3,372	0,066	0,031	0,001 - 1,263
Ref: Yok	Doz azaltma gerekliliği (Var)	0,043	0,836	1,109	0,418 - 2,944
Ref: Yok	Yan etki (Var)	2,102	0,147	0,550	0,245 - 1,234
Ref: Gelişmedi	Nötropeni (Gelişti)	6,026	0,014*	0,361	0,16 - 0,814
Ref: Gelişmedi	Anemi (Gelişti)	0,041	0,839	1,133	0,338 - 3,796
Ref: Gelişmedi	Trombositopeni (Gelişti)	0,271	0,603	0,771	0,289 - 2,055
Ref: Gelişmedi	Enfeksiyon (Gelişti)	1,080	0,299	0,652	0,291 - 1,46
Ref: Yok	İdame tedavi altında nüks (Var)	7,520	0,006*	3,056	1,375 - 6,79
-	Lenalidomid dozu	0,608	0,436	0,912	0,724 - 1,149
-	Aldığı süre ay	17,876	0,0001*	0,915	0,878 - 0,954
-	Yan etki sayısı	3,098	0,078	0,755	0,552 - 1,032
-	Enfeksiyon şiddeti	0,188	0,664	0,818	0,331 - 2,024

Tanı anındaki yaş artışının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı etkisinin olduğu; yaşın artmasının nüks görülme olasılığını arttırdığı görülmüştür ($p=0,04$, H.R. =1,042).

Tanı anında hastaların ISS evre 2 veya evre 3 olmasının evre 1 olmasına göre nüks riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisinin olduğu; ISS evresinin artmasının nüks görülme riskini arttırdığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,011$, H.R.= 4,194 ve $p=0,04$, H.R.=3,249).

Tanı anındaki hemogloblin değerinin yüksek olmasının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıcı etkisinin olduğu; hemogloblin değerinin yüksek olmasının nüks görülme riskini azalttığı görülmüştür ($p=0,025$, H.R.= 0,812).

Tanı anındaki kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranındaki artışın nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı etkisinin olduğu; kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranının artmasının nüks görülme olasılığını arttırdığı görülmüştür ($p=0,027$, H.R. =1,013).

Birinci basamak aldığı tedavinin VD veya VCD olmasının VAD olmasına göre nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisinin olduğu; VD veya VCD tedavisi almasının nüks görülme riskini arttırdığı görülmüştür ($p=0,047$, H.R.=2,235).

Yan etki görülmesinin görülmemesine göre nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıcı yönde etkisinin olduğu; yan etki görülmesinin nüks görülme riskini azalttığı görülmüştür ($p=0,029$, H.R.=0,453). İdame lenalidomid tedavisi aldığı süre artışının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıcı yönde etkisinin olduğu; lenalidomid idame tedavisi aldığı sürenin artmasının nüks görülme riskini azalttığı görülmüştür ($p=0,001$, H.R.=0,962).

Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki serum beta 2 mikroglobulin düzeyleri arasındaki farkın artışının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırıcı etkisinin olduğu; bu farkın artmasının nüks görülme riskini arttırdığı görülmüştür ($p=0,01$, H.R.=1,153).

Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki hemoglobin düzeyleri arasındaki farkın yani tedavi sonrası hemoglobin değerinde artışın miktarı ile nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltıcı yönde etkisi olduğu; hemoglobin farkının artmasının nüks görülme riskini azalttığı görülmüştür (p=0,041, H.R.=0,585).

Tablo - 34: İncelenen parametrelerin nüks üzerine etkisi

PFS		Wald	p	H.R.	%95 G.A. Alt - Üst Sınır
-	Tanı anındaki yaş	4,223	0,04*	1,042	1,002 - 1,084
Ref: Erkek	Cinsiyet (Kadın)	2,269	0,132	1,712	0,85 - 3,448
Ref: Yok	Tanıda böbrek hastalığı (Var)	1,284	0,257	0,503	0,153 - 1,65
Ref: Yok	Hemodiyaliz ihtiyacı (Var)	0,484	0,487	0,047	0 - 259,735
Ref: Yok	Komorbid hastalık (Var)	0,051	0,821	1,090	0,515 - 2,308
-	ISS evre	3,512	0,061	1,520	0,981 - 2,356
Ref: Evre 1	ISS evre (Evre 2)	6,461	0,011*	4,194	1,389 - 12,669
	ISS evre (Evre 3)	4,231	0,04*	3,249	1,057 - 9,986
Ref: Yok	Plazmasitom/ekstrameduller miyelom (Var)	0,676	0,411	0,704	0,305 - 1,626
Ref: Yok	Kemikte litik lezyon (Var)	0,012	0,912	1,041	0,511 - 2,12
-	Serum beta2 mikroglobulin düzeyi	1,443	0,230	1,061	0,964 - 1,167
-	Kappa/lambda oranı	0,421	0,517	1,003	0,993 - 1,013
-	Total protein	0,707	0,400	1,008	0,99 - 1,027
-	LDH	0,999	0,318	1,002	0,998 - 1,005
-	Düzeltilmiş kalsiyum	1,408	0,235	1,118	0,93 - 1,346
-	Kreatinin	1,335	0,248	0,724	0,419 - 1,252
-	Lökosit	0,181	0,671	1,000	1 - 1
-	Nötrofil	2,709	0,100	1,000	1 - 1
-	Mcv	1,554	0,212	1,036	0,98 - 1,096
-	Hemoglobin	5,005	0,025*	0,812	0,676 - 0,975
-	Sedimentasyon	1,218	0,270	1,005	0,996 - 1,014
Ref: Yok	İmmun parazi (Var)	0,129	0,719	1,136	0,566 - 2,28
-	Kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranı	4,887	0,027*	1,013	1,002 - 1,025
Ref: ıgG MM	Miyelom tipi (IgA MM)	0,325	0,569	1,275	0,553 - 2,938
	Miyelom tipi (Hafif zincir MM)	2,613	0,106	2,076	0,856 - 5,033
Ref: Hayır	Doz azaltma gerekliliği (Evet)	2,054	0,152	1,792	0,807 - 3,978
Ref: Yok	Yan etki (Var)	4,754	0,029*	0,453	0,222 - 0,923
Ref: Gelişmedi	Nötropeni (Gelişti)	3,810	0,051	0,501	0,25 - 1,003
Ref: Gelişmedi	Anemi (Gelişti)	0,078	0,780	0,844	0,257 - 2,775
Ref: Gelişmedi	Trombositopeni (Gelişti)	0,012	0,913	1,045	0,471 - 2,319
Ref: Gelişmedi	Enfeksiyon (Gelişti)	1,180	0,277	0,669	0,324 - 1,382
-	Lenalidomid dozu	1,865	0,172	1,337	0,881 - 2,029
-	Aldığı süre (Ay)	11,079	0,001*	0,962	0,94 - 0,984
-	Yan etki sayısı	1,213	0,271	0,860	0,658 - 1,125
-	Enfeksiyon şiddeti	2,018	0,155	0,541	0,232 - 1,262
-	Serum beta 2 mikroglobulin düzeyi fark	6,696	0,01*	1,153	1,035 - 1,285
-	Hemoglobin fark	4,163	0,041*	0,858	0,741 - 0,994

İdame lenalidomid tedavisi başladıktan nükse kadar olan süre (TTNT) olasılıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olabilecek risk faktörlerinin incelenmesinde kullanılan Cox regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında OKİT yapılmasının yapılmamasına göre ve OKİT sonrası elde edilen yanıtın idame lenalidomid tedavisi başladıktan nükse kadar olan süre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,248$, $H.R.=0,570$, $p=0,797$, $H.R.=1,208$).

TTNT olasılıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olabilecek risk faktörlerinin incelenmesinde kullanılan Cox regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında OKİT yapılmasının yapılmamasına göre ve OKİT sonrası elde edilen yanıtın derecesinin idame lenalidomid tedavisi altında nüks ihtimali üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,248$, $H.R.=0,570$, $p=0,797$, $H.R.=1,208$).

İdame lenalidomid tedavisine sekonder yan etki gelişen hasta grubunda gelişmeyen hasta grubuna göre idame tedavisi başladıktan nükse kadar geçen sürede anlamlı derecede iyileşme olduğu ve progresyon riskinin daha düşük olduğu görüldü ($p=0,011$, $H.R.=0,396$).

Lenalidomid aldığı sürenin artışının progresyon riskini (lenalidomid idame tedavisi sonrası progresyon) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı görüldü ($p=0,0001$, $H.R.=0,947$).

Tablo - 35: İncelenen parametrelerin lenalidomid idamesi başladıktan progresyona (tedavi değişikliğine) kadar geçen süre üzerine etkisi

TTNT		Wald	P	H.R.	%95 G.A. Alt - Üst Sınır
Ref:Yok	OKİT yapıldı mı (Var)	1,333	0,248	0,570	0,22 - 1,479
Ref: CR, VGPR	OKİT sonrası yanıt (Diğerleri)	0,066	0,797	1,208	0,286 - 5,1
Ref:Yok	Yan etki (Var)	6,528	0,011*	0,396	0,195 - 0,806
-	Aldığı süre (ay)	21,190	0,0001*	0,947	0,926 - 0,969

5. TARTIŞMA

Multiple miyelom için önerilen tedavi uygun hastalar için üçlü ilaç kombinasyonu ile indüksiyon tedavisini takiben yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli, ardından konsolidasyon ile birlikte veya konsolidasyon olmadan idame tedaviyi içerir. MM hastaların bir çoğunda eninde sonunda progresyon görülmektedir. Progresyonu geciktirmek ve uzun süreli hastalık kontrolü sağlamak için idame tedavi önerilmektedir. Lenalidomid FDA ve EMA tarafından MM'da idame tedavisi olarak progresyona kadar önerilmektedir.

Ocak 2004 ile 2018 arasında Mayo Klinik'te değerlendirilen 1426 NDMM hastasının verileri değerlendirildiğinde kemik iliği plazma hücre oranının \geq %60 olduğu hastalarda ortalama PFS'nin ve OS'nin daha kısa olduğu görüldü. [219] 787 MM hastasını değerlendiren retrospektif bir çalışmada, kemik iliği plazma hücre oranının \geq %30 olması daha kısa medyan OS ile ilişkilendirildi. [220] Yine başka bir çalışmada kemik iliği plazma hücre oranının %50'den fazla olduğu hastalarda genel sağkalımın önemli ölçüde daha kısa olduğu ($p < 0.005$) bulunmuştur.[221] Bizim çalışmamızda da tanı anında yapılan kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranının artmasının ölüm ve nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisinin olduğu; kemik iliği biyopsisindeki plazma hücre oranının artmasının ölüm ve nüks olasılığını arttırdığı görülmüştür (sırasıyla; $p=0,044$, H.R. =1,155, $p=0,027$, H.R. =1,013). Verilerimiz literatürdeki verilerle uyumludur.

ISS evrelemesine göre ortalama genel sağkalım (OS) ISS evre I'de 62 ay, ISS evre II'de 44 ay ve ISS evre III'te 29 ay'dır ($p < 0.001$). [113] Çalışmamızda ölüm oranlarına baktığımızda ISS evre 1 hastaların %21,7'inde, evre 2 ISS hastaların %35,7 ve evre 3 ISS hastaların %38,7'sinde ölüm meydana gelmişti. Ancak genel sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ISS evresi ve nüks olasılığı ilişkisine bakıldığında; ISS evre 1 olan hastalarda diğer evrelerdeki hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun sürede nüks geliştiği ve nüks olasılığının anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p:0,024$). ISS evresinin evre 2 veya 3 olmasının evre 1 olmasına göre nüks olasılığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkinin olduğu; ISS evresinin artmasının nüks görülme riskini arttırdığı saptandı (sırasıyla $p=0,011$, H.R.= 4,194 ve $p=0,04$, H.R.=3,249). Ancak daha ileri bir evre olan

ISS evre 3'ün ISS evre 2'ye göre nüks olasılığını arttırmada daha anlamlı olmadığı görüldü. ISS evreleme sistemi birçok faktörden etkilenebilen beta 2 mikroglobulin ve albümin düzeylerini içeriyordu. ISS'nin genel sağkalım ve tedavi yanıtlarını tahmin etmedeki yetersizliği nedeni ile hastalığın prognoz ve sağkalımı hakkında güçlü düzeyde bilgi veren sitogenetik anormallikleri de içerecek şekilde güncellenmesi yıllar içinde gerekti. Çalışmamızdaki hastaların sitogenetik sonuçlarına ulaşılabilseydi; hastalar R-ISS'ye göre evrelenerek nüks ve genel sağkalım sonuçlarının daha doğru bir şekilde tahmin edilebileceği düşünöldü. Çalışmamızın sadece idame lenalidomid tedavisi alan hastalar ile yapılmış olması nedeniyle bu sonucun tüm miyelom hastalarını kapsamayacağı düşünöldü.

İlk basamak tedavisi olarak VAD verilen 32 NDMM hastasını inceleyen bir çalışmada hastalarda genel yanıt oranlarının %84 olduğu ve tüm hastaların %28'inin tam remisyona girdiği görüldü. İki kürden sonra maximum yanıt olduğu; medyan yanıt süresinin 18 ay ve ortalama sağkalım 44 ay olduğu saptandı. [222] Daha sonraki yıllarda VCD rejiminin sitogenetik risk faktörlerinden bağımsız olarak yeni tanı almış MM'li 60 yaş ve altı hastalar için oldukça etkili bir indüksiyon rejimi olduğunu gösterildi. [223], [224] Reeder ve arkadaşlarının dört kür VCD tedavisi sonrası yanıt oranlarını değerlendirdikleri çalışmada toplam yanıt oranının % 93, \geq VGPR yanıt oranının % 67 olduğu görüldü. [225] IFM 2005-01 Faz III çalışmasında VD ile VAD kıyaslandığında; VD'nin VAD'a oranla hastalık evresi ve olumsuz sitogenetik anormalliklerden bağımsız olarak genel yanıt oranları, CR/VGPR oranları ve PFS yi istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileştirdiği görüldü. [226] Böbrek yetmezliği olan MM hastalarında standart indüksiyon rejimi olarak VAD yerine bortezomib bazlı bir rejimin (VCD) kullanılması ile daha iyi renal yanıt oranları saptandı. [227] Hastalarımızın birinci basamak aldığı tedaviler incelendiğinde hastaların %35,3'üne (n:30) VAD, %64,7'sine (n: 55) VD veya VCD tedavisi verildiği görüldü. Hastaların birinci basamak aldıkları tedavinin VD veya VCD olmasının VAD olmasına oranla nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisi olduğu; VD veya VCD tedavisi almasının nüks görülme riskini arttırdığı görölmüştür (p=0,047, H.R=2,235). Bu bilgiler literatür verileri ile uyuşmamaktaydı. Bunun nedenine yönelik veriler incelendiğinde ilk basamak tedavi olarak VAD alan hastaların tanı tarihlerinin çok eski olduğu görüldü. Bortezomib tedavisinin yeni kullanıma

girdiği o dönemde, Bortezomib sağlık bakanlığı tarafından sadece yüksek riskli ve VAD tedavisine yanıt vermeyen hastalarda onay verilerek ödeniyordu. Hastalarımızın çoğunluğunda VAD rejiminin VCD rejimine geçişte bir basamak olarak kullanıldığı ve VAD tedavisinden sonra yanıt değerlendirmenin çoğu zaman yapılmadığı görüldü. Hem bu nedenler ile hemde yüksek riskli hastalarda VCD tedavisi kullanılması dolayısıyla nüks görülme riskinin VCD/VD grubunda daha yüksek olabileceği düşünüldü. Hastalar birinci basamakta aldığı tedavi, birinci basamak tedavi sonrası elde edilen yanıt, ikinci basamakta aldığı tedavi açısından incelendiğinde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p: 0,868, p: 0,259, p: 0,477).

65 yaş üstü yeni tanı MM hastalarında OKİT'i inceleyen bir meta-analizde, gözlemsel çalışmalarda OKİT'in genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirebileceği gösterildi. Randomize kontrollü çalışmalarda ise genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları belirsizdi. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında birçok değişken ve verilen kemoterapi rejimlerinin standardize edilememesi vardı. [228] Yine OKİT'in PFS'yi iyileştirirken; OS üzerinde standart kemoterapi rejimlerine göre anlamlı bir fark olmadığını gösteren başka çalışmalar da vardı. [229] Ancak ilk basamak tedavi olarak önerilen VRD ve VRD ardından OKİT'i karşılaştıran bir çalışmada OKİT tedavisinin progresyonsuz sağkalımı arttırdığı ancak genel sağkalımı etkilemediği görüldü. [230] Hastalarımızın %87,1'ine (n: 74) otolog kök hücre nakli yapılırken; %12,9'ine (n: 11) nakil yapılmamıştır. Hastaların OKİT öncesi son yanıt durumlarına bakıldığında %78,8'inde (n:67) en az VGPR yanıtı elde edilirken; %21,2'sinde en çok PR yanıtı elde edildi. OKİT yapılan hastaların OKİT sonrası son durumlarına bakıldığında %93,2'unda (n:69) en az VGPR elde edilirken; %6,8'inde (n:5) en çok PR yanıtı elde edilmişti. OKİT hastalarımızda yanıt derinliğini arttırdığı görülmüştür. Bu veriler literatür ile uyumluydu. OKİT yapılmayanlara göre yapılanlarda genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve idame tedavisi sonrası progresyonsuz sağkalımda anlamlı bir fark saptanamadı. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu iken; bazıları ile uyumsuzdu. Burda hastalara OKİT öncesi verilen tedaviler, hastaların olumsuz sitogenetik anormalliklere sahip olup olmadığı gibi hasta ve tümör ilişkili birçok etkenin rolü olabileceği düşünüldü.

Miyelom XI çalışması ve Kanada Miyelom Araştırma Grubu'nun lenalidomid tedavisi ve sonuçları ile ilgili çalışmasında en sık nötropeni, trombositopeni, böbrek yetmezliği, döküntü, diyare, yorgunluk, enfeksiyonlar gibi nedenlerle doz azaltılması/kesilmesi gerektiği görüldü.[231],[190] Bizim çalışmamızda da hastaların %17,6'sinde (n:15) böbrek yetmezliği, sitopeniler ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde artmış gibi nedenler ile doz azaltılması gerekti. Verilerimiz idame tedavisi alan hastalarda doz azaltma gerektiren durumlar ve doz azaltma oranı açısından literatür bilgileri ile benzerdi.

Başka bir çalışmada idame lenalidomid tedavisi başlamadan önce hastaların %32,4'ünde (n:45) CR elde edilemediği, %67,6'sinde (n: 94) CR ve %26,6' inde (n:37) MRD negatifliği elde edildiği; lenalidomid idamesi tedavisi sonrasında ise CR elde edilemeyen hasta oranının %12,9'e (n:18) düştüğü ve MRD elde edilen hastaların sayısının ise 37'den 72'ye ulaştığı görüldü. MRD negatifliği elde edilinceye kadar geçen süre ortalama 18,5 aydı. Ancak MRD negatifliğine ulaşan 35 hastanın alt analizinde MRD negatifliği sağlandıktan sonra idame tedavisini bırakanlar ve bırakmayanlar arasında PFS açısından bir fark saptanamadı. Aynı çalışmada OKİT yapılan 116 hastanın olduğu alt grupta ise CR oranı elde edilen hasta sayısının 34'ten (%29,4) 102'ye (%87,9) ve MRD negatifliği elde edilen hasta sayısının 34'ten (%41,5) 60'a (%58,8) yükseldiği görüldü. Maksimum yanıt kadar geçen süre ortalama 16 ay; MRD negatifliğine kadar geçen süre ortalama 21,5 aydı. [232] 72 NDMM hastasını içeren bir çalışmada ise hastalarda lenalidomid öncesi en az VGPR yanıtı mevcuttu. 72 hastanın 33'ünde (%46) molecular complete response (m-CR) ve 44 hastada (%63) flow CR, konsolidasyon sonrası MRD pozitifliği olan hastaların %27'sinde MRD negatifliği elde edildi. MRD' nin evre ve sitogenetikten bağımsız olarak progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterildi. [233] Merkezimizde MRD ölçülemezlikle birlikte idame tedavisi altında yanıt derinliğinde artış hastaların %21,2'sinde (n:18) görüldü. (\leq VGPR yanıtından CR arttığı gözlemlendi.) Bu veriler literatür verileri ile uyumluydu. İdame lenalidomid tedavisi altında yanıt derinliğinde artış olan gruptaki hastaların hiç birinde ölüm meydana gelmedi (p: 0,002). Literatürde idame tedavi altında yanıt derinliğinde artış olan hasta gruplarında progresyonsuz sağkalım sürelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta sayısının az olması (n:18) ve yanıt derinliğinde artış olan grupta progresyonsuz sağkalım süreleri incelenmemiş olması

nedeni ile idame tedavi altında yanıt derinliğinde artış olan hastalarda hastalık, tedavi ve diğer nedenlere bağlı exitus gelişmeyecektir denilemez. Son yıllarda MM hastaların ortalama yaşam süreleri giderek artmasına rağmen; hastalar yeterince takip edilseydi nüks ve/veya mortalite gerçekleşebileceği düşünüldü. Ancak idame lenalidomid tedavisinin progresyona kadar geçen süreleri arttırdığı görülmektedir.

Multiple miyelom tanısı ile tedavi verilen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında tanı anında anlamlı olabilen serum beta2 mikroglobulin, kapa/lamba oranı, total protein, kreatin değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Hemoglobin düzeylerinde ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ile ilgili halihazırda literatürde karşımıza çıkan ve bizim kıyaslayabileceğimiz herhangi bir veri bulamadık. Multiple miyelomda anemi ve böbrek hastalığı etyolojisinde hastalık ilişkili faktörlerin rolü göz önüne alındığında; tedavi ile hastalık kontrolü sağlanması nedeni ile aneminin ve böbrek hastalığının düzelmesi beklenebilir. OKİT'ten 5 gün önce ve OKİT sonrası 90. gündeki hemogram değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hemoglobin değerlerinde artış olması çalışmamızdaki hemoglobin artışını destekleyebilir. Bu çalışmada serum beta2 mikroglobulin, kapa/lamba oranı, total protein değerlendirilmezken; kreatin değerinde anlamlı fark saptanmamıştır. [234] Tedavi öncesi ve sonrası serum beta 2 mikroglobulin düzeyi arasındaki farkın artışının nüks olasılığı üzerinde etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede nüks olasılığını arttırıcı etkisi olduğu; bu farkın artmasının nüks görülme riskini arttırdığı görüldü ($p=0,01$, $H.R.=1,153$). Beta 2 mikroglobulin prognozu ön görmede iyi bir prognostik faktör [235] olması nedeni ile ISS evrelemesinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda tanı anındaki ve tedavi sonrası beta 2 mikroglobulin düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Beta 2 mikroglobulin serumda renal fonksiyon bozuklukları [236], hücre turn-over artışının olduğu durumlar (özellikle B lenfosit ilişkili hematolojik malignitelerde, multiple miyelomda), kronik inflamasyonun olduğu durumlar (otoimmün hastalıklar dahil), karaciğer hastalıkları ve bazı viral enfeksiyonlara bağlı yükselirken; tübüler fonksiyon bozukluğu olan hastalarda düzeyleri azalabilmektedir. [237] Literatür verilerine dayanarak beta 2

mikroglobulin serum düzeyi birçok faktörden etkilendiği için remisyonu değerlendirme ve progresyonu öngörmeye kullanılmayacağı düşünülmüştür. [238]

Yapılan bir meta-analizde CALGB ve IFM çalışmalarındaki tedaviyle ortaya çıkan yan olaylar analiz edildiğinde en yaygın yan etkinin hematolojik toksisiteler olduğu görüldü. CALGB çalışmasında nötropeni %2,2 (n:5), trombositopeni %2,7 (n:6) görülürken; IFM çalışmasında nötropeni %2,3 (n:9) ve trombositopeni %1,0 (n:3) görülmüştür. [197] MYELOMA XI çalışmasında grade 1-2 trombositopeni %45 (n:489), grade 3 trombositopeni %4 (n:49), grade 4 trombositopeni %2 (n:23); grade 1-2 nötropeni %38 (n:419), grade 3 nötropeni %28 (n:308), grade 4 nötropeni %2 (n:23); grade 1-2 anemi %60 (n:657), grade 3 anemi %4 (n:40), grade 4 anemi ise %<1 (n:2) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların %80'inde (n:68) en az 1 tane yan etki görüldü. En yaygın görülen yan etki hematolojik yan etkiler olup hastaların %11,8'inde (n:10) anemi, %56,5'inde (n:48) nötropeni, %23,5'sinde (n:20) trombositopeni gelişti. Bu veriler diğer çalışmalar ile benzerdir.

Çalışmamızda çok az görülen miyalji, gastrointestinal sistem yan etkileri, nörolojik yan etki, renal yan etki, kardiyak yan etkiler literatür verileri ile uyumluydu.

Lenalidomide bağlı bildirilen cilt toksisiteleri arasında genellikle kuru cilt, döküntü ve/veya atrofik lezyonlar yer almaktadır. Steven Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroz (TEN) gibi ağır deri reaksiyonları çok az görülmektedir. Lenalidomidin cilt toksisitesi genellikle hafif olmakta ve yönetimi kolaydır. En yaygın görülen yan etki döküntü olup; genellikle iki haftadan kısa sürmektedir. Tedaviye genellikle antihistaminiklerle başlanır ve toksisite düzelmez ise düşük doz steroid tedavisi (prednizon 10-20 mg/gün 14 gün boyunca) uygulanır. [191] Yapılan bir çalışmada MM tanısı ile tek başına lenalidomid alan hastaların 7'sinde (%29) döküntü meydana geldiği; çoğu döküntünün hafif olduğu ve sadece 2 hastada lenalidomid tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi gerektiği görüldü. [239] İlacın 2005'de piyasaya sürülmesinden 2008'e kadar geçen sürede 57,000 hasta arasından 12 hastada Stevens Johnson Sendromu(SJS), üç hastada Eritema Multiforme (EM) ve bir hastada Toksik Epidermal Nekroz geliştiği rapor edilmiştir. [240] 10 klinik çalışma ve toplam 737 hastanın incelendiği bir meta-analizde döküntü insidansı %11,8 ile %37,8 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmaların sadece üç tanesi MM

hastalarında yapılmış olup; hastaların tamamı lenalidomid tedavisinin yanında deksametazon da almaktaydı. 9 çalışma ve 694 hastada grade 3-4 deri toksisiteyi incelendiğinde %0,6 - %9,5 arasında değişmekteydi. 10 mg ve 25 mg kullanan hasta gruplarında tüm derecelerde anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Deksametazon ile kombinasyon halinde ve tek başına lenalidomid alan hastalarda tüm derecelerde anlamlı bir fark yoktu. [241] Çalışmamızda hastaların 2 tanesinde grade 4 deri reaksiyonu tedavinin ilk ayında gelişti ve lenalidomid idame tedavisinin kesilmesi gerekti. 8 hastada grade 2 deri reaksiyonu, 1 hastada grade 1 deri reaksiyonu gelişti. Yüzde olarak bakarsak deri reaksiyonu %9,5 ve grade 3-4 deri toksisitesi %2,35 ile diğer çalışmalar ile uyumluydu. Bulgular literatürdeki veriler ile benzerdi.

Çalışmalarda lenalidomid tedavisine deksametazonun eklenmesinin tromboz riskini arttırdığı gözlenmiştir. [242], [243]Kanada Miyelom Araştırma Grubu tarafından yapılan veri tabanında lenalidomid idamesi alan grupta %5,4, almayan grupta %2,6 venöz ve arteriyel tromboz saptandı. Aradaki fark anlamlı değildi (p: 0,5). Yine başka meta-analizde lenalidomid ve diğer immünmodülatör ilaçların tromboemboli riskini arttırabileceği gösterildi. [244] Miyelom IX ve Miyelom XI çalışmalarında tedaviye göre tromboz riskine bakıldığında; idame fazında tromboemboli mutlak insidansı çok düşük olmasına rağmen lenalidomid idame grubunda gözlem grubuna göre önemli ölçüde daha fazla hastada venöz tromboemboli saptandı (sırasıyla %4,1 n:44/1082 ve %0,6, n:5/889, p < 0.0001). Arteriyel olaylar da lenalidomid tedavisi görenlerde gözlem grubuna göre daha sık görülmüştü (sırasıyla %1,3, n:14/1082 ve %0,3, n:3/889, p=0,022). Yine başka bir çalışmada tromboz insidansı % 3 olarak bulunmuştur. [245] Hastalarımızın ikisinde (%2,4) alt ekstremitelerde venöz tromboemboli gelişti. Çalışmamızdaki verilerle birçok çalışma benzerdi. Lenalidomidin özellikle deksametazon ile kombine verildiği durumlarda tromboemboli riskinin anlamlı şekilde arttığı; monoterapi olarak verildiğinde bazı çalışmalarda anlamlı artış olduğu, bazı çalışmalarda ise artış olduğu ancak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü. Lenalidomid ve lenalidomid, deksametazonun tromboz açısından karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

GALCB ve IFM çalışmasında lenalidomid idamesi alan grupta plasebo/izlem grubuna kıyasla sekonder primer malignite oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda progresyon gelişinceye kadar veya ikinci basamak tedavi başlamadan

önce ortaya çıkan sekonder primer malignitelere kadar geçen süre lenalidomid idamesi alan grupta daha kısaydı. Ancak iki grupta da progresyon gelişme riski sekonder primer malignite gelişme riskine göre daha yüksekti. Ölüme kadar geçen süre idame lenalidomid alan grupta daha uzundu. CALGB çalışmasında 16 (%7) hastada benign, malign ve spesifik olmayan neoplazi saptanırken; plasebo kolunda 3 (%1,4) hastada sekonder neoplazi saptandı. [246] IFM çalışmasında 7 (%2,3) hastada benign, malign ve spesifik olmayan neoplazi saptanırken; plasebo kolunda 2 (%0,7) hastada sekonder neoplazi saptandı. GALGB çalışmasında progresyondan önce %5,3, progresyondan önce ve sonra %6,1 oranında; IFM çalışmasında progresyondan önce %0,8, progresyondan önce ve sonra %2,8 oranında meydana gelen hematolojik sekonder primer malignite rapor edilmiştir. [197] MM-009 ve MM-010 çalışmalarının kayıt analizlerini içeren bir faz 3 çalışmasında invaziv sekonder primer malignitelerin IR'si (incidence rate) lenalidomid/deksametazon grubunda 1,71 (%95 GA, 0,86-3,43) ve plasebo artı deksametazon grubunda 0,91'di (%95 GA, 0,23-3,66). Bu IR'ler tedavi grupları arasında önemli ölçüde farklı değildi ve 60 ile 64 yaş arası genel popülasyonda beklenen invaziv kanser insidansı ile tutarlıydı. 64 hastayı içeren uzun vadeli güvenlik analizinde sekonder solid tümörlerin IR'si 1,8 ve melanom dışı cilt kanserinin IR'si 2,3 idi. Bu verilerde lenalidomid/deksametazon ile uzun süreli tedavi sonucunda sekonder primer malignite riskinde artış saptandı; ancak bu artış melanom dışı deri karsinomlarının görülme sıklığının artmasına bağlandı. [247] NDMM hastalarında idame tedavisi olarak talidomid, lenalidomid, karfilzomib, bortezomid kombinasyonları ile lenalidomid tedavisini karşılaştıran Miyeloma XI çalışmasında sekonder primer malignite gelişme insidansı en yüksek idame lenalidomid alan grupta (RI %10,8 n:145) saptandı. OKİT yapılan Lenalidomid tedavisi alan hastalarda sekonder primer malignite insidansı %7,7 ve takip edilen hastalarda %3,1 idi. Transplanta uygun olmayan lenalidomid tedavisi alan hastalarda sekonder primer malignite riski idame lenalidomid alan grupta %15,4, takip edilen grupta %9,9 idi. Ayrıca sekonder primer malignite geliştiğinde transplanta uygun olan grupta yaş ortalaması 68 iken, transplanta uygun olmayan grupta yaş ortalaması 78' idi. Genel sekonder primer malignite insidansı lenalidomid tedavisi alan transplant için uygun olmayan hasta grubunda en yüksek saptanırken; bu hasta grubunda hematolojik malignite oranları düşük kalmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak ileri yaşın özellikle melanom dışı cilt kanseri olmak üzere ikinci kanserlerin gelişimi için önemli bir risk

faktörü olduğunu göstermektedir.[248] Sebasöz karsinom ile multiple miyelom, hematolojik malignite, immünsupresan ve immunomodülatör ilaçların ilişkisini inceleyen bir çalışmada multiple miyelom tedavisinde kullanılan talidomid ve onun türevi lenalidomid sebasöz karsinom için yüksek bir odds değeri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu ilişkinin lenalidomid maruziyetinden mi yoksa altta yatan multiple miyelom hastalığının kendisinden mi kaynaklandığı belirsizdir çünkü lenalidomid ile tedavi edilen diğer hematolojik malignitelerde benzer bir risk görülmemiştir.[249] Bizim çalışmamızda da bir hastada aktinik keratoz zemininde cilt skuamöz hücreli karsinom (SCC), bir hastada küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) olmak üzere toplam 2 (%2,35) hastada sekonder malignite gelişmiş olup diğer çalışmalar ile benzerdir. KHAK alan hasta tanı anında 72 yaşında, cilt SCC tanısı alan hasta tanı anında 76 yaşındaydı. İki hastamızda OKİT öncesi dönemde yüksek doz melfalan tedavisi aldığı görüldü. 2 hastamız olduğu için sekonder primer malignite riskini arttıracılabilecek diğer nedenler analiz edilemedi. Yeni tanı miyelom hastalarında lenalidomid tedavisi ile sekonder primer maligniteleri inceleyen 3254 hastayı içeren bir meta-analizde lenalidomidin artan hematolojik ikinci primer malignite ile ilişkili olduğu görülürken; lenalidomid tedavisi ile solid tümörlerin görülme sıklığında ise hiçbir fark olmadığı görüldü. Hematolojik sekonder primer malignitelerin artması temel olarak lenalidomid ve melfalana birlikte maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir. Miyelomu remisyonda olan hastalarda ikinci primer malignitelerin gelişiminde çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. [250] Ancak bizim hastalarımızın hiçbirinde sekonder hematolojik malignite saptanmadı.

231 hastayı içeren başka bir çalışmada lenalidomid idamesi alan grupta 8 yeni hematolojik kanser ve 10 solid tümör (melanom dışı cilt kanseri hariç) tespit edildi. Bu sayı plasebo grubunda 1 hematolojik kanser ve 5 solid kanserdi. [251]

Yan etki gelişmesi ile nüks olasılığı karşılaştırıldığında yan etki gelişmeyen hastalarda yan etki gelişen hastalara göre anlamlı derecede daha kısa sürede nüks görüldüğü ve nüks ihtimalinin daha yüksek olduğu görüldü. Yan etki görülmesinin görülmemesine kıyasla nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıcı yönde etkisinin olduğu, yan etki varlığının nüks görülme riskini düşürdüğü görülmüştür. (p=0,029, H.R.=0,453). Literatürde idame lenalidomid tedavisi alan hastalarda gelişen yan etkiler ile hastaların sağkalım verileri ve nüks ihtimallerini

karşılaştıran hiçbir çalışma bulunamadı. Hastalar gelişen yan etki özelinde incelenmediği, bu yan etki durumuna hafif üsyeden kaşıntıya kadar birçok yan etki dahil edildiği, hasta sayımızın az olması ve göreceli yeterli takip süresinin olmaması gibi nedenler ile sonucun doğruluğunun ileri çalışmalar ile doğrulanması gerektiği düşünüldü.

Lenalidomid idame tedavisine sekonder nötropeni gelişmesi durumuna bakıldığında nötropeni gelişmeyen hastalarda gelişen hastalara göre nüks meydana gelme sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu ve nüks görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü. İdame lenalidomid tedavisine sekonder nötropeni gelişmesi gelişmemesine oranla ölüm olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıcı etkisinin olduğu; nötropeni gelişmesi durumunda ölüm olasılığının azaldığı görüldü ($p=0,014$, H.R.= 0,361). Ayrıca enfeksiyon gelişmesinin nüks ve ölüm olasılığını arttırmadığı görüldü. Literatürde bu verilerle kıyaslanabilecek bir çalışma bulunamadı. İdame lenalidomid tedavisine sekonder nötropeni ve enfeksiyon gelişmesinin nüks ve ölüm olasılığını arttırmadığı görüldü.

İdame tedavi altında nüks olması olmamasına kıyasla ölüm olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırıcı yönde etkisinin olduğu; nüks olmasının ölüm olasılığını arttırdığı ve nüks gelişenlerde sağkalım sürelerinin daha kısa görülmüştür ($p=0,005$, H.R. =3,056). Literatürde idame lenalidomid tedavisi verilen hastalarda nüks geliştikten sonraki takiplerindeki sağkalım sonuçlarını gösteren bir çalışma yoktur; ancak nükseden hastalarda genel sağkalımın olasılığının her nüksten sonra giderek azaldığı ve her nüksten bir sonraki nükse kadar sürenin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. [252], [253], [254], [255]

1980-2020 yılları arasında 1001 hastayla yapılan bir çalışmada medyan sağkalım 60,3 ay olarak saptanmıştır. [256] Lenalidomid idame tedavisi ile özellikle OKİT sonrası multiple miyelom hastalarında plasebo veya izlem grubu ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda önemli bir ölçüde iyileşme sağlandığı görülmüştür. [251], [257] 2005 ve 2009 yılları arasından OKİT sonrası plasebo ve lenalidomid idame tedavisini karşılaştıran çalışmada lenalidomid idamesi alan grupta progresyon riskinde azalma, progresyona kadar geçen sürede artma ve genel sağkalımda iyileşme mevcuttu. [251] IFM 2005-02 çalışmasında 4 yıl sonunda genel

sağkalımlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. [258]Ancak CALGB 100104 çalışmasında 8 yıllık genel sağkalım oranları lenalidomid idamesi alan grupta plaseboya göre anlamlı bir şekilde daha iyiydi.[259] Tibbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council (MRC)) tarafından yapılan ve 1137 tane idame lenalidomid tedavisi alan ve 834 tane kontrol grubu hastasını içeren randomize kontrollü faz 3 çalışması olan miyeloma-XI'de sadece transplanta uygun olan hastalarda değil transplanta uygun olmayan hastalarda da lenalidomid idamesinin progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği görüldü. Genel sağkalıma bakıldığında transplanta uygun hastalarda genel sağkalımda iyileşme gözlenirken; transplanta uygun olmayan alt grupta genel sağkalımda iyileşme görülmedi. Bu alt grupta yaş ortalaması daha yüksekti ve bu alt grup sitogenetik risk gruplarına göre değerlendirildiğinde heterojenite saptanmadı. Ölüm nedenleri genel sağkalım sonuçlarını etkileyebilecek risk faktörleri açısından incelendiğinde miyelom ile ilişkili olmayan ölümlerin sıklığının yüksek olduğu görüldü. [190] Çalışmamızda hastalarımızın tanı tarihinden itibaren genel sağkalım medyan değeri 61,27 (42,45 - 78,31) ay olup aritmetik ortalaması 66,89 ±35,89 aydır. Progresyonsuz sağkalım ise medyan değeri 51,19 (32,59 - 73,05) ay ve aritmetik ortalaması 59,51 ± 37,75 aydır. İdame lenalidomid tedavisi başlandıktan sonra medyan sağkalım 24,38 (12,94 - 45,52) ay ve aritmetik ortalaması 30,81 ± 23,732 aydır. Hastalarımızın bir çoğunun beklenen OS ve PFS sürelerine ulaştığı görüldü. Bulduğumuz verimiz literatür bilgisiyle örtüşmektedir. İdame lenalidomid tedavisinin OS ve PFS yi uzattığı birçok çalışmada gösterilmiş olup; 2015 yılında yeni tanı multiple miyelom hastaları için otolog kök hücre nakli sonrasında onaylanmıştır. Bu sebeple merkezimizde OKİT sonrası uygun hastalarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda OKİT sonrası plasebo veya tedavisiz izlenen grup ile karşılaştırma yapılamadığından idame lenalidomid tedavisinin OS ve PFS üzerine etkisi net değerlendirilememiştir.

Lenalidomid idame tedavi aldığı süresinin artışının ölüm olasılığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltıcı yönde etkisinin olduğu; süre artışının ölüm riskini düşürdüğü görülmüştür (p=0,0001, H.R.=0,915). Lenalidomid aldığı süre artışının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltıcı yönde etkisi olduğu; lenalidomid idame tedavisi aldığı sürenin artmasının nüks görülme riskini azalttığı görülmüştür (p=0,001, H.R=0,962). Lenalidomid aldığı sürenin artışının

progresyon riskini (lenalidomid idamesi sonrası progresyon) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı görüldü ($p=0,0001$, $H.R.=0,947$). Literatürde bu konuyla alakalı yapılmış bir çalışma olmamasına rağmen hem tedavi süresi arttıkça yanıt derinliğinde artış olması, hem de lenalidomid idame tedavisinin progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterildiğinden bu verinin anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Tanı anındaki hemoglobin değerinin yüksek olmasının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltıcı etkisinin olduğu; hemoglobin değerinin yüksek olmasının nüks görülme riskini düşürdüğü görülmüştür ($p=0,0259$

, $H.R.=0,812$). Literatur incelendiğinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olduğu ve bizim çalışma verilerimizi desteklediği görüldü. [260], [261], [262], [263] Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki hemoglobin düzeyi arasındaki farkın yani tedavi sonrası hemoglobin değerinde artışın miktarı ile nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltıcı yönde etkisi olduğu; hemoglobin farkının artmasının nüks görülme riskini düşürdüğü görülmüştür ($p=0,041$, $H.R.=0,585$).

Tanı anındaki yaşın artışının nüks olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırıcı etkisinin olduğu; yaşın artmasının nüks görülme riskini arttırdığı görülmüştür ($p=0,04$, $H.R.=1,042$). Yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek yıpranma oranlarının olduğu ve lenalidomide daha erken direnç gösterdikleri saptandı; bu da yaşlı hastalarda nüks olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. [264]

İdame lenalidomid tedavisi başladıktan nükse kadar olan süre (TTNT) olasılıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan risk faktörlerinin incelenmesinde kullanılan Cox regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında; OKİT yapılmasının yapılmamasına göre ve OKİT sonrası elde edilen yanıtın idame lenalidomid tedavisi başladıktan nükse kadar olan süre ve nüks ihtimali üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,248$, $H.R.=0,570$, $p=0,797$, $H.R.=1,208$ ve sırasıyla $p=0,248$, $H.R.=0,570$, $p=0,797$, $H.R.=1,208$). Literatürde idame lenalidomid tedavisi başladıktan nükse kadar olan sürede etkili olabilecek faktörleri inceleyen bir çalışma bulamadık.

6. SONUÇLAR

1- Tanı anındaki kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranının kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla; p=0,044, H.R. =1,155, p=0,027, H.R. =1,013).

2- Evre I ISS MM hastalarda, evre 2-3 hastalara göre daha iyi PFS ve OS sonuçlarının olduğu görüldü (sırasıyla p=0,011, H.R.= 4,194 ve p=0,04, H.R.=3,249).

3- Birinci basamak aldığı tedavi olarak VD/VCD yerine VAD protokolü almasının nüks olasılığında azalma ile ilişkili olduğu görüldü. (p=0,047, H.R=2,235).

4- Hastaların, birinci basamakta aldığı tedavi, birinci basamak tedavi sonrası elde edilen yanıt, ikinci basamakta aldığı tedavi açısından genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p:0,868, p:0,259, p:0,477).

5- OKİT yapılan hastalarda nakil öncesine göre tedavi yanıtlarının arttığı görüldü.

6- İdame lenalidomid altında hastalarda tedavide doz azaltmayı gerektirecek düzeyde yan etkilerin (nötropeni, trombositopeni, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon testlerinde artış) görülebileceği saptandı.

7- Hastaların %21,2'sinde idame tedavi altında yanıt derinliğinde artış görüldü.

8-Tanı anında ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinde değişikliklerin olabileceği görüldü. Tedavi ile hemoglobin değerinde artış, kreatinin, serum beta 2 mikroglobulin, kappa/lambda oranı, total protein değerlerinde azalma olabileceği görüldü.

9-İdame tedavisi altında hastaların %11,8' inde (n:10) anemi, % 56,5' inde (n:48) nötropeni , %23,5'sinde (n:20) trombositopeni geliştiği saptandı.

10- İdame altında hastaların % 43,5'sinde en az bir tane enfeksiyon geliştiği, en çok sırasıyla pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenteritin geliştiği görüldü.

11- Hastalarda deri reaksiyonu %12,9 oranıyla sık olarak görüldüğü, en sık döküntü şeklinde olduğu ve bu reaksiyonların genellikle hafif düzeyde olduğu saptandı.

12- Bir hastada sekonder primer malignite olarak KHAK, bir hastada cilt skuamöz hücreli karsinom saptandı. Hastaların hiçbirinde sekonder hematolojik malignite saptanmadı.

13-İdame lenalidomid tedavisi altında yan etki gelişen hastalarda daha düşük oranda nüks görüldü.

14- Lenalidomid idame tedavisi altında nötropeni ve enfeksiyon gelişmesinin nüks olasılığını arttırmadığı görüldü.

15- İdame lenalidomid tedavisi ile hastalarımızın beklenen OS süresine ulaştığı görüldü.

16-İdame lenalidomid tedavisinin süresi arttıkça PFS ve OS sürelerinin de arttığı görüldü (sırasıyla $p=0,0001$, H.R.=0,947 ve $p=0,0001$, H.R.=0,915).

17- Tanı anındaki hemoglobin değerinin OS ve PFS ile korele olduğu görüldü.

18- Tanı sırasında ve tedavi sonrasında hemoglobin değerleri arasındaki farkın artmasının nüks görülme riskini azalttığı görüldü ($p=0,041$, H.R.=0,585).

19-İdame lenalidomid tedavisi başladıktan nükse kadar geçen sürenin OKİT yapılıp yapılmaması ve OKİT sonrası elde edilen yanıt ile ilişkili olmadığı saptandı.

7. KAYNAKLAR

- [1] S. A. Padala *et al.*, “Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma,” Jan. 20, 2021, *NLM (Medline)*. doi: 10.3390/medsci9010003.
- [2] R. A. Kyle *et al.*, “Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma,” *Mayo Clin Proc*, vol. 78, no. 1, pp. 21–33, Jan. 2003, doi: 10.4065/78.1.21.
- [3] M. A. Dimopoulos *et al.*, “Corrigendum to ‘Corrigendum to “Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”’: [Ann Oncol Volume 33, Issue 1, January 2022, Page 117],” *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 9, p. 988, Sep. 2022, doi: 10.1016/J.ANNONC.2022.05.004.
- [4] M. Dreyling *et al.*, “Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Annals of Oncology*, vol. 28, pp. iv62–iv71, 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx223.
- [5] R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2023,” *CA Cancer J Clin*, vol. 73, no. 1, pp. 17–48, Jan. 2023, doi: 10.3322/caac.21763.
- [6] A. A. Yusuf *et al.*, “A retrospective analysis to examine factors associated with mortality in Medicare beneficiaries newly diagnosed with multiple myeloma,” *Curr Med Res Opin*, vol. 32, no. 12, pp. 1989–1996, Dec. 2016, doi: 10.1080/03007995.2016.1226166.
- [7] R. Silbermann and G. D. Roodman, “Myeloma bone disease: Pathophysiology and management,” 2013, *Elsevier GmbH*. doi: 10.1016/j.jbo.2013.04.001.
- [8] J. M. Bird *et al.*, “Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011,” *Br J Haematol*, vol. 154, no. 1, pp. 32–75, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x.
- [9] A. Palumbo *et al.*, “Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 26, pp. 2863–2869, 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [10] R. Obert *et al.*, “A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE A BSTRACT Background A monoclonal gammopathy of unde,” 2002. [Online]. Available: www.nejm.org
- [11] A. Palumbo *et al.*, “Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report”, doi: 10.1182/blood.

- [12] S. V. Rajkumar and S. Kumar, “Multiple myeloma current treatment algorithms,” *Blood Cancer J*, vol. 10, no. 9, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41408-020-00359-2.
- [13] P. Milani *et al.*, “N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma,” *Am J Hematol*, vol. 91, no. 11, pp. 1129–1134, Nov. 2016, doi: 10.1002/ajh.24532.
- [14] H. Gregersen, P. Jensen, M. Gislum, B. Jørgensen, H. T. Sørensen, and M. Nørgaard, “Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance,” *Br J Haematol*, vol. 135, no. 1, pp. 62–67, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06269.x.
- [15] M. Ho, A. Patel, C. Y. Goh, M. Moscovin, L. Zhang, and G. Bianchi, “Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM),” Dec. 01, 2020, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41375-020-01051-x.
- [16] N. van Nieuwenhuijzen, I. Spaan, R. Raymakers, and V. Peperzak, “From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells,” May 15, 2018, *American Association for Cancer Research Inc.* doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3115.
- [17] A. J. Cowan *et al.*, “Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016,” in *JAMA Oncology*, American Medical Association, Sep. 2018, pp. 1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
- [18] R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2023,” *CA Cancer J Clin*, vol. 73, no. 1, pp. 17–48, Jan. 2023, doi: 10.3322/caac.21763.
- [19] *MULTIPL MYELOM*. [Online]. Available: www.thd.org.tr
- [20] G. J. Morgan *et al.*, “Inherited genetic susceptibility to multiple myeloma,” 2014, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/leu.2013.344.
- [21] S. Feurstein, M. W. Drazer, and L. A. Godley, “Genetic predisposition to leukemia and other hematologic malignancies,” Oct. 01, 2016, *W.B. Saunders*. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.10.003.
- [22] A. Altieri, B. Chen, J. L. Bermejo, F. Castro, and K. Hemminki, “Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma,” *Eur J Cancer*, vol. 42, no. 11, pp. 1661–1670, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2005.11.033.
- [23] S. Y. Kristinsson *et al.*, “Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden,” *Int J Cancer*, vol. 125, no. 9, pp. 2147–2150, Nov. 2009, doi: 10.1002/ijc.24514.

- [24] C. M. Vachon *et al.*, “Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance,” 2009, doi: 10.1182/blood-2008-12.
- [25] “socioeconomic_status_and_the_incidence_of_multiple.2”.
- [26] M. Went *et al.*, “Search for multiple myeloma risk factors using Mendelian randomization,” *Blood Adv*, vol. 4, no. 10, pp. 2172–2179, May 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001502.
- [27] A. Wallin and S. C. Larsson, “Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies,” *Eur J Cancer*, vol. 47, no. 11, pp. 1606–1615, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.ejca.2011.01.020.
- [28] J. J. Castillo, P. K. Dhimi, S. Curry, and K. Brennan, “No association between cigarette smoking and incidence of plasma cell myeloma: A meta-analysis of 17 observational studies,” Jul. 2012. doi: 10.1002/ajh.23220.
- [29] T. Psaltopoulou, T. N. Sargentanis, N. Kanellias, P. Kanavidis, E. Terpos, and M. A. Dimopoulos, “Tobacco smoking and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of 40 observational studies,” *Int J Cancer*, vol. 132, no. 10, pp. 2413–2431, May 2013, doi: 10.1002/ijc.27898.
- [30] G. Andreotti *et al.*, “A pooled analysis of cigarette smoking and risk of multiple myeloma from the international multiple myeloma consortium,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 24, no. 3, pp. 631–634, Mar. 2015, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1145.
- [31] G. Andreotti *et al.*, “A pooled analysis of alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the international multiple myeloma consortium,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 22, no. 9, pp. 1620–1627, Sep. 2013, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0334.
- [32] E. T. Chang *et al.*, “Alcohol consumption over time and risk of lymphoid malignancies in the california teachers study cohort,” Dec. 15, 2010. doi: 10.1093/aje/kwq309.
- [33] G. Andreotti *et al.*, “Risk of multiple myeloma in a case-spouse study,” *Leuk Lymphoma*, vol. 57, no. 6, pp. 1450–1459, Jun. 2016, doi: 10.3109/10428194.2015.1094693.
- [34] A. Blair, S. H. Zahm, N. E. Pearce, E. F. Heineman, and J. F. Fraumeni, “Clues to cancer etiology from studies of farmers,” 1992. doi: 10.5271/sjweh.1578.
- [35] S. A. Khuder and A. B. Mutgi, “Meta-analyses of multiple myeloma and farming,” *Am J Ind Med*, vol. 32, no. 5, pp. 510–516, Nov. 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-0274(199711)32:5<510::AID-AJIM11>3.0.CO;2-5.

- [36] C. Perrotta, A. Staines, and P. Cocco, “Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next?,” *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, vol. 3, no. 1, 2008, doi: 10.1186/1745-6673-3-27.
- [37] F. Donato, E. Pira, C. Ciocan, and P. Boffetta, “Exposure to glyphosate and risk of non-hodgkin lymphoma and multiple myeloma: An updated meta-analysis,” *Medicina del Lavoro*, vol. 111, no. 1, pp. 63–73, 2020, doi: 10.23749/mdl.v111i1.8967.
- [38] A. Blair and L. B. Freeman, “Epidemiologic studies in agricultural populations: Observations and future directions,” in *Journal of Agromedicine*, 2009, pp. 125–131. doi: 10.1080/10599240902779436.
- [39] E. S. Soteriades, J. Kim, C. A. Christophi, and S. N. Kales, “Cancer incidence and mortality in firefighters: A state-of-the-art review and meta-analysis,” 2019, *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention*. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.11.3221.
- [40] G. K. LeMasters *et al.*, “Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies,” *J Occup Environ Med*, vol. 48, no. 11, pp. 1189–1202, Nov. 2006, doi: 10.1097/01.jom.0000246229.68697.90.
- [41] B. Takkouche, C. Regueira-Méndez, and A. Montes-Martínez, “Risk of cancer among hairdressers and related workers: A meta-analysis,” *Int J Epidemiol*, vol. 38, no. 6, pp. 1512–1531, Sep. 2009, doi: 10.1093/ije/dyp283.
- [42] T. I. M. M. M. M. M. Ichimaru, “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.* 69, 323–328 (1982).”.
- [43] S. K. M. T. S. I. E. R. A. K. N. K. H. D. T. M. T.] M. T. [corrected to M. et al. D L Preston 1, “Preston, D. L. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat. Res.* 137, S68–S97 (1994).”.
- [44] N. Hunter and R. Haylock, “Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955–2011,” *Journal of Radiological Protection*, vol. 42, no. 1, Mar. 2022, doi: 10.1088/1361-6498/abee96.
- [45] I. S. Kuznetsova, E. V. Labutina, and N. Hunter, “Radiation risks of leukemia, lymphoma and multiple myeloma incidence in the mayak cohort: 1948–2004,” *PLoS One*, vol. 11, no. 9, Sep. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0162710.
- [46] T. N. Sergentanis *et al.*, “Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses,” Oct. 01, 2015, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.clml.2015.06.003.

- [47] A. Gramenzil¹, I. Buttinol, B. D'avanzol, E. Negri², S. Franceschi³, and C. La Vecchia⁴, "Medical history and the risk of multiple myeloma," Macmillan Press Ltd, 1991.
- [48] G. Andreotti *et al.*, "Risk of multiple myeloma in a case-spouse study," *Leuk Lymphoma*, vol. 57, no. 6, pp. 1450–1459, Jun. 2016, doi: 10.3109/10428194.2015.1094693.
- [49] A. S. Duberg *et al.*, "Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 41, no. 3, pp. 652–659, Mar. 2005, doi: 10.1002/hep.20608.
- [50] K. Shen, G. Xu, Q. Wu, D. Zhou, and J. Li, "Risk of multiple myeloma in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of case-control and cohort studies," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, Mar. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0091461.
- [51] O. Landgren, Y. Zhang, S. H. Zahm, P. Inskip, T. Zheng, and D. Baris, "Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: A case-control study in Connecticut women," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 15, no. 12, pp. 2342–2347, Dec. 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0097.
- [52] O. Landgren *et al.*, "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study," *Blood*, vol. 113, no. 22, pp. 5412–5417, 2009, doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
- [53] S. Iida and R. Dalla-Favera, "Molecular pathogenesis of multiple myeloma," *Rev Clin Exp Hematol*, vol. 3, pp. 60–70, 1997, doi: 10.1016/j.hoc.2023.12.010.
- [54] B. G. Barwick, V. A. Gupta, P. M. Vertino, and L. H. Boise, "Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma," 2019, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2019.01121.
- [55] S. Manier, A. Sacco, X. Leleu, I. M. Ghobrial, and A. M. Roccaro, "Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression," 2012. doi: 10.1155/2012/157496.
- [56] T. Dosani, M. Carlsten, I. Maric, and O. Landgren, "The cellular immune system in myelomagenesis: NK cells and T cells in the development of MM and their uses in immunotherapies," 2015, *Springer Nature*. doi: 10.1038/BCJ.2015.32.
- [57] M. Raitakari *et al.*, "T-cell expansions in patients with multiple myeloma have a phenotype of cytotoxic T cells," *Br J Haematol*, vol. 110, no. 1, pp. 203–209, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02131.x.
- [58] C. Zelle-Rieser *et al.*, "T cells in multiple myeloma display features of exhaustion and senescence at the tumor site," *J Hematol Oncol*, vol. 9, no. 1, pp. 1–12, Nov. 2016, doi: 10.1186/s13045-016-0345-3.

- [59] J. Tan *et al.*, “Increased exhausted CD8 + T cells with programmed death-1, T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing-3 phenotype in patients with multiple myeloma,” *Asia Pac J Clin Oncol*, vol. 14, no. 5, pp. e266–e274, Oct. 2018, doi: 10.1111/ajco.13033.
- [60] K. Giannopoulos, W. Kaminska, I. Hus, and A. Dmoszynska, “The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: Detailed characterisation of immune status in multiple myeloma,” *Br J Cancer*, vol. 106, no. 3, pp. 546–552, Jan. 2012, doi: 10.1038/bjc.2011.575.
- [61] M. V Dhodapkar *et al.*, “Brief Report LYMPHOID NEOPLASIA Prospective analysis of antigen-specific immunity, stem-cell antigens, and immune checkpoints in monoclonal gammopathy,” 2015, doi: 10.1182/blood-2015-03.
- [62] M. Péres-Andres *et al.*, “Characterization of bone marrow T cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and plasma cell leukemia demonstrates increased infiltration by cytotoxic/Th1 T cells demonstrating a skewed TCR-V β repertoire,” *Cancer*, vol. 106, no. 6, pp. 1296–1305, Mar. 2006, doi: 10.1002/cncr.21746.
- [63] A. Soriani *et al.*, “ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NKG2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype,” 2009, doi: 10.1182/blood-2008-08.
- [64] R. T. Costello *et al.*, “Differential expression of natural killer cell activating receptors in blood versus bone marrow in patients with monoclonal gammopathy,” *Immunology*, vol. 139, no. 3, pp. 338–341, Jul. 2013, doi: 10.1111/imm.12082.
- [65] D. M. Benson *et al.*, “The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: A therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody,” *Blood*, vol. 116, no. 13, pp. 2286–2294, Sep. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-02-271874.
- [66] T. R. Ullah, “The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells’ journey from bone marrow to beyond,” Aug. 01, 2019, *Elsevier GmbH*. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100253.
- [67] P. Neri *et al.*, “Integrin β 7-mediated regulation of multiple myeloma cell adhesion, migration, and invasion,” *Blood*, vol. 117, no. 23, pp. 6202–6213, Jun. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-06-292243.
- [68] S. Markovina *et al.*, “Bone marrow stromal cells from multiple myeloma patients uniquely induce bortezomib resistant NF- κ B activity in myeloma cells,” 2010. [Online]. Available: <http://www.molecular-cancer.com/content/9/1/176>

- [69] G. Shay, L. Hazlehurst, and C. C. Lynch, “Dissecting the multiple myeloma-bone microenvironment reveals new therapeutic opportunities,” Jan. 01, 2016, *Springer Verlag*. doi: 10.1007/s00109-015-1345-4.
- [70] A. Hameed, J. J. Brady, P. Dowling, M. Clynes, and P. O’Gorman, “Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management,” *Cancer Growth Metastasis*, vol. 7, p. CGM.S16817, Jan. 2014, doi: 10.4137/cgm.s16817.
- [71] S. Vallet *et al.*, “Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, no. 11, pp. 5124–5129, Mar. 2010, doi: 10.1073/pnas.0911929107.
- [72] N. Giuliani, V. Rizzoli, and G. D. Roodman, “Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition,” Dec. 15, 2006, *American Society of Hematology*. doi: 10.1182/blood-2006-05-026112.
- [73] N. Giuliani *et al.*, “Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: Role in myeloma-induced osteoclast formation,” *Leukemia*, vol. 26, no. 6, pp. 1391–1401, 2012, doi: 10.1038/leu.2011.381.
- [74] S. Colucci *et al.*, “Soluble decoy receptor 3 modulates the survival and formation of osteoclasts from multiple myeloma bone disease patients,” *Leukemia*, vol. 23, no. 11, pp. 2139–2146, 2009, doi: 10.1038/leu.2009.136.
- [75] J. L. Berlier, M. Rethnam, A. Q. Banu Binte Abdul Majeed, and T. Suda, “Modification of the bone marrow MSC population in a xenograft model of early multiple myeloma,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 508, no. 4, pp. 1175–1181, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.178.
- [76] M. Banaszkiwicz *et al.*, “New biomarkers of ferric management in multiple myeloma and kidney disease-associated anemia,” Nov. 01, 2019, *MDPI*. doi: 10.3390/jcm8111828.
- [77] M. Heider, K. Nickel, M. Högner, and F. Bassermann, “Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution,” Dec. 01, 2021, *S. Karger AG*. doi: 10.1159/000520312.
- [78] Y. C. Gau, T. J. Yeh, C. M. Hsu, S. Y. Hsiao, and H. H. Hsiao, “Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease,” Mar. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms23063112.
- [79] D. Chen, X. Yang, M. Liu, Z. Zhang, and E. Xing, “Roles of miRNA dysregulation in the pathogenesis of multiple myeloma,” Dec. 01, 2021, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41417-020-00291-4.
- [80] F. Silvestris, P. Cafforio, M. Tucci, and F. Dammacco, “Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma,” *Blood*, vol. 99, no. 4, pp. 1305–1313, Feb. 2002, doi: 10.1182/BLOOD.V99.4.1305.

- [81] A. Cucuianu, M. Patiu, and A. Rusu, “Hepcidin and multiple myeloma related anemia,” *Med Hypotheses*, vol. 66, no. 2, pp. 352–354, 2006, doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.041.
- [82] K. Maes *et al.*, “In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2”, doi: 10.1182/blood-2010-03.
- [83] G. Birgegård, P. Gascón, and H. Ludwig, “Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: Findings of the European Cancer Anaemia Survey,” *Eur J Haematol*, vol. 77, no. 5, pp. 378–386, Nov. 2006, doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x.
- [84] R. A. Kyle, T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, D. R. Larson, M. F. Plevak, and L. J. Melton, “Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades,” *Cancer*, vol. 101, no. 11, pp. 2667–2674, Dec. 2004, doi: 10.1002/cncr.20652.
- [85] R. Walker *et al.*, “Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 9, pp. 1121–1128, Mar. 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.08.5803.
- [86] E. Terpos, J. Berenson, R. J. Cook, A. Lipton, and R. E. Coleman, “Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease,” *Leukemia*, vol. 24, no. 5, pp. 1043–1049, 2010, doi: 10.1038/leu.2010.62.
- [87] L. Raimondi *et al.*, “Non-Coding RNAs in multiple myeloma bone disease pathophysiology,” Sep. 01, 2020, *MDPI AG*. doi: 10.3390/NCRNA6030037.
- [88] S. K. R. Mukkamalla and D. Malipeddi, “Myeloma bone disease: A comprehensive review,” Jun. 02, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms22126208.
- [89] E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, M. Gavriatopoulou, and M. A. Dimopoulos, “Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: From bench to bedside,” 2018, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/s41408-017-0037-4.
- [90] P. Garland, P. Gishen, and A. Rahemtulla, “Percutaneous vertebroplasty to treat painful myelomatous vertebral deposits-long-term efficacy outcomes,” *Ann Hematol*, vol. 90, no. 1, pp. 95–100, Jan. 2011, doi: 10.1007/s00277-010-1021-2.
- [91] J. Hillengass *et al.*, “Review International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders,” 2019. [Online]. Available: www.thelancet.com/oncology
- [92] P. F.-L. F. B. J. M. X. M. L. S. M. A. C. A. D. C. R. E. M. J Bladé 1, “Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution”.

- [93] E. C. Heher, H. G. Rennke, J. P. Laubach, and P. G. Richardson, “Kidney disease and multiple myeloma,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 8, no. 11, pp. 2007–2017, Nov. 2013, doi: 10.2215/CJN.12231212.
- [94] M. Haas, B. H. Spargo, E.-J. C. Wit, and S. M. Meehan, “Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 35, no. 3, pp. 433–447, Mar. 2000, doi: 10.1016/S0272-6386(00)70196-X.
- [95] M. A. Dimopoulos *et al.*, “International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, no. 13, pp. 1544–1557, May 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
- [96] M. A. Dimopoulos *et al.*, “Policy Review Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group,” 2023. [Online]. Available: www.thelancet.com/oncology
- [97] T. Al-Hussain, M. H. Hussein, H. Al Mana, and M. Akhtar, “Renal Involvement in Monoclonal Gammopathy,” 2015. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/anatomicpathology>
- [98] M. Courant, S. Orazio, A. Monnereau, J. Preterre, C. Combe, and C. Rigotherier, “Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple myeloma: a population-based registry”, doi: 10.1093/ndt/gfz211.
- [99] S. H. Almueilo, “Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma,” 2015. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/sjkd>
- [100] C. Blimark *et al.*, “Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients,” *Haematologica*, vol. 100, no. 1, pp. 107–113, 2015, doi: 10.3324/haematol.2014.107714.
- [101] M. Offidani *et al.*, “Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide,” *Leuk Lymphoma*, vol. 52, no. 5, pp. 776–785, May 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.555027.
- [102] G. Pratt, O. Goodyear, and P. Moss, “Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma,” Sep. 2007. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06705.x.
- [103] C. Lin *et al.*, “Assessment of infection in newly diagnosed multiple myeloma patients: risk factors and main characteristics,” *BMC Infect Dis*, vol. 20, no. 1, p. 699, Sep. 2020, doi: 10.1186/s12879-020-05412-w.
- [104] N. Balmaceda *et al.*, “Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019,” *BMC Cancer*, vol. 21, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12885-021-08451-x.

- [105] N. S. Raje *et al.*, “Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group,” Feb. 01, 2022, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/S2352-3026(21)00283-0.
- [106] P. E. Debureau *et al.*, “Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study,” *Front Immunol*, vol. 13, Dec. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.1069360.
- [107] J. Bladé and L. Rosiñol, “Complications of Multiple Myeloma,” Dec. 2007. doi: 10.1016/j.hoc.2007.08.006.
- [108] A. Dispenzieri and R. A. Kyle, “Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders,” 2005, *Bailliere Tindall Ltd.* doi: 10.1016/j.beha.2005.01.024.
- [109] W. Grisold *et al.*, “Are You Interested in Performing Cochrane Reviews in Neuro-Oncology? Robin Grant,” vol. 2, 2012, [Online]. Available: www.kup.at/journals/eano/index.html
- [110] E. Terpos *et al.*, “European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications,” *Haematologica*, vol. 100, no. 10, pp. 1254–1266, Oct. 2015, doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
- [111] L. Bao *et al.*, “Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients,” *Cancer Med*, vol. 9, no. 23, pp. 8962–8969, Dec. 2020, doi: 10.1002/cam4.3594.
- [112] B. G. M. Durie and S. E. Salmon, “A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival,” *Cancer*, vol. 36, no. 3, pp. 842–854, 1975, doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U.
- [113] P. R. Greipp *et al.*, “International staging system for multiple myeloma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 15, pp. 3412–3420, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- [114] F. Zagouri *et al.*, “Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies,” *Eur J Haematol*, vol. 99, no. 5, pp. 409–414, 2017, doi: 10.1111/ejh.12923.
- [115] S. V. Rajkumar, “Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma,” 2016.
- [116] S. Vincent Rajkumar *et al.*, “Review International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma,” 2014. [Online]. Available: www.thelancet.com/oncology

- [117] N. van Nieuwenhuijzen, I. Spaan, R. Raymakers, and V. Peperzak, “From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells,” May 15, 2018, *American Association for Cancer Research Inc.* doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3115.
- [118] L. L. Yavorkovsky, “The role of staging in multiple myeloma,” 2023, *Taylor and Francis Ltd.* doi: 10.1080/17474086.2023.2277876.
- [119] E. Terpos *et al.*, “High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents,” *Eur J Haematol*, vol. 85, no. 2, pp. 114–119, Aug. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01466.x.
- [120] B. Barlogie, V. Bolejack, M. Schell, and J. Crowley, “Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): Examining whether different variables govern different time segments of survival,” *Ann Hematol*, vol. 90, no. 4, pp. 423–428, Apr. 2011, doi: 10.1007/s00277-010-1130-y.
- [121] D. Saxe, E. J. Seo, M. B. Bergeron, and J. Y. Han, “Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma,” Feb. 01, 2019, *Blackwell Publishing Ltd.* doi: 10.1111/ijlh.12882.
- [122] A. M. Rajan and S. V. Rajkumar, “Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice,” Oct. 30, 2015, *Nature Publishing Group.* doi: 10.1038/bcj.2015.92.
- [123] O. Castaneda and R. Baz, “Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review,” Apr. 01, 2019, *NLM (Medline).* doi: 10.5644/ama2006-124.242.
- [124] P. Liebisch and H. Döhner, “Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma,” *Eur J Cancer*, vol. 42, no. 11, pp. 1520–1529, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2005.12.028.
- [125] T. O. Thy and M. Schmidt, “Risk assessment in multiple myeloma | 349 High or low? Assessing disease risk in multiple myeloma.” [Online]. Available: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2022/1/349/2021852/349schmidt.pdf>
- [126] W. J. Chng *et al.*, “IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma,” Feb. 2014. doi: 10.1038/leu.2013.247.
- [127] “Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy Newly Diagnosed Myeloma mSMART.”
- [128] H. Ludwig *et al.*, “Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 9, pp. 1599–1605, Mar. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.2114.
- [129] D. M. Cordas dos Santos *et al.*, “Age Is a Prognostic Factor for the Overall Survival of Patients with Multiple Myeloma Undergoing Upfront Autologous

Hematopoietic Stem Cell Transplantation,” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 26, no. 6, pp. 1077–1083, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.028.

- [130] C. Du *et al.*, “The Relative Risk of Prognostic Factors of Age Stratified Multiple Myeloma,” *Blood*, vol. 136, no. Supplement 1, pp. 26–27, Nov. 2020, doi: 10.1182/blood-2020-140718.
- [131] M. L. Chretien *et al.*, “Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: The IFM experience on 2316 patients,” *Haematologica*, vol. 99, no. 7, pp. 1236–1238, Jul. 2014, doi: 10.3324/haematol.2013.098608.
- [132] A. Anagnostopoulos *et al.*, “Multiple myeloma in elderly patients: Prognostic factors and outcome,” *Eur J Haematol*, vol. 75, no. 5, pp. 370–375, Nov. 2005, doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00532.x.
- [133] N. C. Munshi *et al.*, “A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma,” *Blood Adv*, vol. 4, no. 23, pp. 5988–5999, Dec. 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827.
- [134] J.-J. Lahuerta *et al.*, “JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials,” *J Clin Oncol*, vol. 35, pp. 2900–2910, 2017, doi: 10.1200/JCO.
- [135] E. Zamagni *et al.*, “Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation,” *Blood*, vol. 118, no. 23, pp. 5989–5995, Dec. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-06-361386.
- [136] E. Zamagni *et al.*, “PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma,” *Clinical Cancer Research*, vol. 21, no. 19, pp. 4384–4390, Oct. 2015, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0396.
- [137] P. R. Greipp *et al.*, “Plasmablastic Morphology-An Independent Prognostic Factor With Clinical and Laboratory Correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Myeloma Trial E9486 Report by the ECOG Myeloma Laboratory Group,” 1998.
- [138] S. Kumar, S. V. Rajkumar, P. R. Greipp, and T. E. Witzig, “Cell proliferation of myeloma plasma cells: Comparison of the blood and marrow compartments,” *Am J Hematol*, vol. 77, no. 1, pp. 7–11, Sep. 2004, doi: 10.1002/ajh.20125.
- [139] D. P. Steensma *et al.*, “Brief report A high bone marrow plasma cell labeling index in stable plateau-phase multiple myeloma is a marker for early disease progression and death,” 2001. [Online]. Available:

<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/97/8/2522/1673255/h8080102522.pdf>

- [140] L. Burazerović and E. Hasanbegović, “Beta 2 microglobulin as prognostic factor in newly diagnosed myeloma patients Beta 2 mikroglobulin kao prognostički faktor u novodijagnosticiranih pacijenata sa mijelomom,” 2016.
- [141] D. Rossi *et al.*, “Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma,” *Cancer*, vol. 116, no. 9, pp. 2188–2200, May 2010, doi: 10.1002/cncr.24959.
- [142] R. Bataille, J. Grenier, and J. Sany, “Beta-2-Microglobulin in Myeloma: Optimal Use for Staging, Prognosis, and Treatment-A Prospective Study of 160 Patients,” 1984.
- [143] V. Eleutherakis-Papaiakovou *et al.*, “Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance,” *Leuk Lymphoma*, vol. 48, no. 2, pp. 337–341, Feb. 2007, doi: 10.1080/10428190601126602.
- [144] M. Myeloma (p Kapoor and S. Editor, “MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges”, doi: 10.1007/s11899-021-00633-5/Published.
- [145] N. C. Cherng, N. R. Asal, E. T. Lee, J. Philip Kuebler, and D. Solanki, “Prognostic factors in multiple myeloma,” *Cancer*, vol. 67, no. 12, pp. 3150–3156, 1991, doi: 10.1002/1097-0142(19910615)67:12<3150::AID-CNCR2820671236>3.0.CO;2-U.
- [146] D. Bębnowska *et al.*, “Immunological prognostic factors in multiple myeloma,” Apr. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms22073587.
- [147] T. C. Michels and K. E. Petersen, “Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment,” 2017. [Online]. Available: www.aafp.org/afp
- [148] M. A. Castaneda-Avila, C. M. Ulbricht, and M. M. Epstein, “Risk factors for monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review,” Apr. 01, 2021, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00277-021-04400-7.
- [149] O. Landgren *et al.*, “Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: A population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey,” 2014, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/leu.2014.34.
- [150] R. A. Kyle *et al.*, “Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance,” *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 3, pp. 241–249, Jan. 2018, doi: 10.1056/nejmoa1709974.
- [151] R. A. Kyle *et al.*, “Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for

- monitoring and management,” 2010, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/leu.2010.60.
- [152] S. V. Rajkumar, S. Kumar, S. Lonial, and M. V. Mateos, “Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms,” *Blood Cancer J*, vol. 12, no. 9, Sep. 2022, doi: 10.1038/s41408-022-00719-0.
- [153] A. Lakshman *et al.*, “Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria,” *Blood Cancer J*, vol. 8, no. 6, Jun. 2018, doi: 10.1038/s41408-018-0077-4.
- [154] R. A. Kyle *et al.*, “Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma Abstract,” 2007. [Online]. Available: www.nejm.org
- [155] M. V. Mateos *et al.*, “International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM),” *Blood Cancer J*, vol. 10, no. 10, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41408-020-00366-3.
- [156] R. Ryšavá, “AL amyloidosis: Advances in diagnostics and treatment,” Sep. 01, 2019, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/ndt/gfy291.
- [157] L. Rasche and N. Weinhold, “When a solitary plasmacytoma is just the beginning...,” Nov. 30, 2023, *Elsevier B.V.* doi: 10.1182/blood.2023021859.
- [158] M. A. Gertz, “Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment,” *Am J Hematol*, vol. 97, no. 6, pp. 818–829, Jun. 2022, doi: 10.1002/ajh.26569.
- [159] M. Hasib Sidiqi and M. A. Gertz, “Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021,” May 01, 2021, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41408-021-00483-7.
- [160] V. E. Thomas, J. Smith, M. D. Benson, and N. R. Dasgupta, “Amyloidosis: Diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease,” Dec. 01, 2019, *Future Medicine Ltd*. doi: 10.2217/nmt-2019-0020.
- [161] G. M. Dores, O. Landgren, K. A. McGlynn, R. E. Curtis, M. S. Linet, and S. S. Devesa, “Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: Incidence and survival in the United States, 1992-2004,” *Br J Haematol*, vol. 144, no. 1, pp. 86–94, Jan. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x.
- [162] M. A. Dimopoulos and G. Hamilos, “Solitary Bone Plasmacytoma and Extramedullary Plasmacytoma,” *Curr Treat Options Oncol*, vol. 3, pp. 255–259, 2002.
- [163] P. Kapoor and S. V. Rajkumar, “Current approach to Waldenström macroglobulinemia,” Nov. 01, 2023, *Churchill Livingstone*. doi: 10.1016/j.blre.2023.101129.

- [164] M. A. Gertz, “Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management,” *Am J Hematol*, vol. 98, no. 2, pp. 348–358, Feb. 2023, doi: 10.1002/ajh.26796.
- [165] M. L. McMaster, “The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia,” *Semin Hematol*, vol. 60, no. 2, pp. 65–72, Mar. 2023, doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008.
- [166] “HematoLog TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ 2013: 3■1.”
- [167] R. Brown and L. Ginsberg, “POEMS syndrome: clinical update,” Jan. 25, 2019, *Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG*. doi: 10.1007/s00415-018-9110-6.
- [168] Y. R. Kim, “Update on the POEMS syndrome,” 2022, *Korean Society of Hematology*. doi: 10.5045/br.2022.2022001.
- [169] T. Ali and M. H. Qazilbash, “POEMS syndrome: A multisystem clonal disorder,” *Eur J Haematol*, vol. 106, no. 1, pp. 14–18, Jan. 2021, doi: 10.1111/ejh.13514.
- [170] A. Dispenzieri, “POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management,” *Am J Hematol*, vol. 96, no. 7, pp. 872–888, Jul. 2021, doi: 10.1002/ajh.26240.
- [171] S. Kumar *et al.*, “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma,” 2016. [Online]. Available: www.thelancet.com/oncology
- [172] B. G. M. Durie *et al.*, “International uniform response criteria for multiple myeloma,” *Leukemia*, vol. 20, no. 9, pp. 1467–1473, Sep. 2006, doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
- [173] S. V. Rajkumar, “Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management,” *Am J Hematol*, vol. 97, no. 8, pp. 1086–1107, Aug. 2022, doi: 10.1002/ajh.26590.
- [174] S. Devarakonda, Y. Efebera, and N. Sharma, “Role of stem cell transplantation in multiple myeloma,” Feb. 01, 2021, *MDPI AG*. doi: 10.3390/cancers13040863.
- [175] J. W. Keller *et al.*, “Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients,” *J Geriatr Oncol*, vol. 5, no. 3, pp. 238–244, 2014, doi: 10.1016/j.jgo.2014.04.003.
- [176] P. Milani *et al.*, “N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma,” *Am J Hematol*, vol. 91, no. 11, pp. 1129–1134, Nov. 2016, doi: 10.1002/ajh.24532.

- [177] M. Engelhardt *et al.*, “A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients,” *Haematologica*, vol. 102, no. 5, pp. 910–921, Apr. 2017, doi: 10.3324/haematol.2016.162693.
- [178] A. Murillo *et al.*, “Performance of the International Myeloma Working Group myeloma frailty score among patients 75 and older,” *J Geriatr Oncol*, vol. 10, no. 3, pp. 486–489, May 2019, doi: 10.1016/j.jgo.2018.10.010.
- [179] A. Palumbo *et al.*, “International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 6, pp. 587–600, Feb. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.48.7934.
- [180] X. Wei and Y. Wei, “Stem cell mobilization in multiple myeloma: challenges, strategies, and current developments,” May 01, 2023, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00277-023-05170-0.
- [181] M. A. Dimopoulos *et al.*, “Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†,” *Annals of Oncology*, vol. 32, no. 3, pp. 309–322, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- [182] X. Wei and Y. Wei, “Stem cell mobilization in multiple myeloma: challenges, strategies, and current developments,” May 01, 2023, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00277-023-05170-0.
- [183] S. Giralt *et al.*, “International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100),” *Leukemia*, vol. 23, no. 10, pp. 1904–1912, 2009, doi: 10.1038/leu.2009.127.
- [184] A. Branagan, M. Lei, U. Lou, and N. Raje, “Current Treatment Strategies for Multiple Myeloma,” *JCO Oncol Pract*, vol. 16, pp. 5–14, 2020, doi: 10.1200/JOP.19.
- [185] J. Mikhael *et al.*, “MD 11 ; Namrata Peswani, MD 12 ; Anca Prica, MD 13 ; Noopur Raje,” James Omel, 2019. [Online]. Available: www.cancer.net,
- [186] N. S. Callander *et al.*, “Multiple Myeloma, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines,” *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 20, no. 1, pp. 8–19, Jan. 2022, doi: 10.6004/jnccn.2022.0002.
- [187] S. K. Kumar, “Updates in the treatment of multiple myeloma,” in *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, Harborside Press, May 2021, pp. 648–651. doi: 10.6004/jnccn.2021.5009.

- [188] N. Chen, S. Zhou, and M. Palmisano, “Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide,” Feb. 01, 2017, *Springer International Publishing*. doi: 10.1007/s40262-016-0432-1.
- [189] CHMP, “ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.”
- [190] G. H. Jackson *et al.*, “Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial,” *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 1, pp. 57–73, Jan. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.
- [191] A. P. G. Rodríguez, “Management of the adverse effects of lenalidomide in multiple myeloma,” Mar. 2011. doi: 10.1007/s12325-010-0104-8.
- [192] P. Li *et al.*, “Lenalidomide Promotes Thrombosis Formation, but Does Not Affect Platelet Activation in Multiple Myeloma,” *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 18, Sep. 2023, doi: 10.3390/ijms241814097.
- [193] C. A. Bradbury *et al.*, “Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials,” 2020. [Online]. Available: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/9/1091/1759266/bloodbld2020005125.pdf>
- [194] R. Chakraborty *et al.*, “Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis,” *Cancer*, vol. 126, no. 8, pp. 1640–1650, Apr. 2020, doi: 10.1002/cncr.32682.
- [195] M. A. Dimopoulos *et al.*, “Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma,” *Leukemia*, vol. 23, no. 11, pp. 2147–2152, 2009, doi: 10.1038/leu.2009.147.
- [196] A. Palumbo *et al.*, “Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: A meta-analysis of individual patient data,” *Lancet Oncol*, vol. 15, no. 3, pp. 333–342, Mar. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70609-0.
- [197] P. L. McCarthy *et al.*, “JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis,” *J Clin Oncol*, vol. 35, pp. 3279–3289, 2017, doi: 10.1200/JCO.
- [198] S. K. Kumar *et al.*, “Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma,” *Mayo Clin Proc*, vol. 79, no. 7, pp. 867–874, 2004, doi: 10.4065/79.7.867.
- [199] K. Yong *et al.*, “Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice,” *Br J Haematol*, vol. 175, no. 2, pp. 252–264, Oct. 2016, doi: 10.1111/bjh.14213.

- [200] E. Zamagni *et al.*, “Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group,” 2021. [Online]. Available: www.thelancet.com/oncology
- [201] S. K. Kumar *et al.*, “Multiple Myeloma, Version 2.2024,” *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 21, no. 12, pp. 1281–1301, Dec. 2023, doi: 10.6004/jnccn.2023.0061.
- [202] K. E. Armeson, E. G. Hill, and L. J. Costa, “Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: Meta-analysis of trials with biological assignment,” *Bone Marrow Transplant*, vol. 48, no. 4, pp. 562–567, Apr. 2013, doi: 10.1038/bmt.2012.173.
- [203] R. Mina and S. Lonial, “Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma?,” Aug. 01, 2019, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1002/cncr.32060.
- [204] W. I. Gonsalves *et al.*, “Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma,” Apr. 2013. doi: 10.1038/bmt.2012.183.
- [205] S. Giralt *et al.*, “American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma,” Dec. 01, 2015, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016.
- [206] C. Greil, M. Engelhardt, J. Finke, and R. Wäsch, “Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma,” Jan. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/cancers14010055.
- [207] J. S. Claveau, F. K. Buadi, and S. Kumar, “Current Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma,” Jun. 01, 2022, *Adis*. doi: 10.1007/s40487-022-00195-3.
- [208] M. Sobh *et al.*, “Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: Trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party,” *Leukemia*, vol. 30, no. 10, pp. 2047–2054, Oct. 2016, doi: 10.1038/leu.2016.101.
- [209] A. Guzdar and C. Costello, “Supportive Care in Multiple Myeloma,” Apr. 01, 2020, *Springer*. doi: 10.1007/s11899-020-00570-9.
- [210] S. K. Kumar *et al.*, “Multiple myeloma, version 3.2021,” *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 18, no. 12, pp. 1685–1717, Dec. 2020, doi: 10.6004/JNCCN.2020.0057.
- [211] E. Terpos *et al.*, “European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications,” *Haematologica*, vol. 100, no. 10, pp. 1254–1266, Oct. 2015, doi: 10.3324/haematol.2014.117176.

- [212] E. Terpos *et al.*, “Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group,” Mar. 01, 2021, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30559-3.
- [213] “ESMO Multiple myeloma Supplementary material 1 Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up-Supplementary Material MANAGEMENT OF FRAIL ELDERLY PATIENTS.”
- [214] H. Ludwig *et al.*, “Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network,” Jan. 01, 2021, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41375-020-01016-0.
- [215] R. LeBlanc, D. J. Bergstrom, J. Côté, R. Kotb, M. L. Louzada, and H. J. Sutherland, “Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium,” Jan. 01, 2022, *Elsevier Inc*. doi: 10.1016/j.clml.2021.07.028.
- [216] R. Chakraborty and N. S. Majhail, “Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship,” Jun. 01, 2020, *Wiley-Liss Inc*. doi: 10.1002/ajh.25764.
- [217] E. Terpos *et al.*, “European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications,” *Haematologica*, vol. 100, no. 10, pp. 1254–1266, Oct. 2015, doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
- [218] S. K. Kumar *et al.*, “Multiple myeloma, version 3.2021,” *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 18, no. 12, pp. 1685–1717, Dec. 2020, doi: 10.6004/JNCCN.2020.0057.
- [219] A. S. Al Saleh *et al.*, “Increased Bone Marrow Plasma-Cell Percentage Predicts Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients,” *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 20, no. 9, pp. 596–601, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.clml.2020.03.012.
- [220] J. Qian *et al.*, “Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases,” *Hematology*, vol. 22, no. 8, pp. 472–476, Sep. 2017, doi: 10.1080/10245332.2017.1309493.
- [221] M. Cavo, M. Baccarani, M. Gobbi, and A. Lipizer A N, “Prognostic value of bone marrow plasma cell infiltration in stage I multiple myeloma,” 1983.
- [222] “samson1989”.
- [223] S. Knop *et al.*, “Bortezomib, IV cyclophosphamide, and dexamethasone (VelCD) as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Results of an interim analysis of the German DSMM Xia trial,”

https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.8516, vol. 27, no. 15_suppl, pp. 8516–8516, May 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.27.15_SUPPL.8516.

- [224] S. Y. Ong *et al.*, “Subcutaneous bortezomib combined with weekly cyclophosphamide and dexamethasone is an efficient and well tolerated regime in newly diagnosed multiple myeloma,” Jun. 01, 2015. doi: 10.1111/bjh.13238.
- [225] S. Y. Ong *et al.*, “Subcutaneous bortezomib combined with weekly cyclophosphamide and dexamethasone is an efficient and well tolerated regime in newly diagnosed multiple myeloma,” Jun. 01, 2015. doi: 10.1111/bjh.13238.
- [226] J. L. Harousseau *et al.*, “Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 30, pp. 4621–4629, Oct. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.9158.
- [227] A. Sarici *et al.*, “Comparison of the renal response of bortezomib-based induction and conventional regimen in multiple myeloma patients with renal failure,” *Ann Med Res*, vol. 28, no. 10, p. 1824, 2021, doi: 10.5455/annalsmedres.2021.01.098.
- [228] H. Mian, O. S. Mian, B. Rochweg, R. Foley, and T. M. Wildes, “Autologous stem cell transplant in older patients (age \geq 65) with newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis,” *J Geriatr Oncol*, vol. 11, no. 1, pp. 93–99, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.jgo.2019.05.014.
- [229] B. Dhakal *et al.*, “Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis,” *JAMA Oncol*, vol. 4, no. 3, pp. 343–350, Mar. 2018, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2017.4600.
- [230] “The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.”
- [231] H. S. Mian *et al.*, “Lenalidomide Dosing and Outcomes in Transplant-Ineligible Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database,” *Blood*, vol. 138, no. Supplement 1, pp. 4721–4721, Nov. 2021, doi: 10.1182/blood-2021-148191.
- [232] R. Alonso *et al.*, “Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma,” *Blood Adv*, vol. 4, no. 10, pp. 2163–2171, May 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001508.
- [233] M. Gambella *et al.*, “Minimal residual disease by flow cytometry and allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with myeloma receiving lenalidomide maintenance: A pooled

- analysis,” *Cancer*, vol. 125, no. 5, pp. 750–760, Mar. 2019, doi: 10.1002/cncr.31854.
- [234] R. Zhao, J. Zhao, Y. Song, W. Fu, Q. Wang, and R. Zhang, “Changes in Laboratory Indexes for Multiple Myeloma Patients Before and After Autologous Stem Cell Transplant,” *J Inflamm Res*, vol. 16, pp. 5779–5789, 2023, doi: 10.2147/JIR.S433424.
- [235] P. Dorina, D. Smaranda, and C. Marcela, “Beta-2 Microglobulin as Prognostic Marker in Multiple Myeloma.” *Age*, 2011, 63: 38-88.
- [236] K. T. Barton, A. Kakajiwala, D. J. Dietzen, C. W. Goss, H. Gu, and V. R. Dharnidharka, “Using the newer Kidney Disease: Improving global outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury,” *Clin Kidney J*, vol. 11, no. 6, pp. 797–802, Dec. 2018, doi: 10.1093/ckj/sfy056.
- [237] K. L. Testleri, “BETA-2 MIKROGLOBULIN (SERUM, İDRAR).”
- [238] M. Boccadoro *et al.*, “Multiple Myeloma: Beta-2-Microglobulin is not a Useful Follow-Up Parameter,” 1989.
- [239] H. P. Sviggum, M. D. P. Davis, S. V. Rajkumar, and A. Dispenzieri, “Dermatologic Adverse Effects of Lenalidomide Therapy for Amyloidosis and Multiple Myeloma,” *Arch Dermatol*, vol. 142, no. 10, pp. 1298–1302, Oct. 2006, doi: 10.1001/ARCHDERM.142.10.1298.
- [240] S. Imbesi, A. Allegra, G. Calapai, C. Musolino, and S. Gangemi, “Cutaneous adverse reactions to lenalidomide,” Jan. 01, 2015, *Elsevier Doyma*. doi: 10.1016/j.aller.2013.07.005.
- [241] B. Nardone, S. Wu, B. C. Garden, D. P. West, L. M. Reich, and M. E. Lacouture, “Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: A systematic review of the literature and meta-analysis,” *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 13, no. 4, pp. 424–429, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.clml.2013.03.006.
- [242] “Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America A B S T R A C T.” [Online]. Available: www.nejm.org
- [243] M. Dimopoulos *et al.*, “Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 21, pp. 2123–2132, Nov. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa070594.
- [244] Y. Wang *et al.*, “Maintenance Therapy with Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review,” Mar. 01, 2016, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/jnci/djv342.
- [245] P. G. Richardson *et al.*, “A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma,”

Blood, vol. 108, no. 10, pp. 3458–3464, Nov. 2006, doi: 10.1182/blood-2006-04-015909.

- [246] H. M. Cherniawsky *et al.*, “The survival impact of maintenance lenalidomide: An analysis of real-world data from the Canadian Myeloma Research Group national database,” Jun. 01, 2021, *Ferrata Storti Foundation*. doi: 10.3324/haematol.2020.259093.
- [247] M. A. Dimopoulos *et al.*, “A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide,” 2012, doi: 10.1182/blood-2011-08.
- [248] J. R. Jones *et al.*, “Title - Myeloma XI Trial for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM); Long Term Second Primary Malignancy (SPM) Incidence in the Context of Lenalidomide Maintenance,” *Blood*, vol. 134, no. Supplement_1, pp. 3132–3132, Nov. 2019, doi: 10.1182/blood-2019-127469.
- [249] P. M. Jedlowski and J. P. DuPont, “Multiple myeloma, haematologic malignancy and immunosuppressant and immunomodulatory medications are associated with sebaceous carcinoma, a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 38, no. 5, pp. 937–944, May 2024, doi: 10.1111/jdv.19703.
- [250] “second primart malignancies with lenalidomide therapy for NDMM”.
- [251] P. L. Mccarthy *et al.*, “Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma A bs t r ac t,” 2012.
- [252] S. K. Kumar *et al.*, “Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study,” *Leukemia*, vol. 26, no. 1, pp. 149–157, 2012, doi: 10.1038/leu.2011.196.
- [253] M. A. Dimopoulos, P. G. Richardson, P. Moreau, and K. C. Anderson, “Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma,” Jan. 11, 2015, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.200.
- [254] S. Gopalakrishnan *et al.*, “Revised International Staging System Is Predictive and Prognostic for Early Relapse (<24 months) after Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma,” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 25, no. 4, pp. 683–688, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.141.
- [255] C. Bygrave *et al.*, “Early relapse after high-dose melphalan autologous stem cell transplant predicts inferior survival and is associated with high disease burden and genetically high-risk disease in multiple myeloma,” *Br J Haematol*, vol. 193, no. 3, pp. 551–555, May 2021, doi: 10.1111/bjh.16793.

- [256] B. Puertas *et al.*, “Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma,” *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 5, Mar. 2023, doi: 10.3390/cancers15051558.
- [257] A. Palumbo *et al.*, “Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 10, pp. 895–905, Sep. 2014, doi: 10.1056/nejmoa1402888.
- [258] M. Attal *et al.*, “Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma Abstract,” 2012.
- [259] CHMP, “ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.”
- [260] A. S. Rosenberg *et al.*, “Association of Morbid Progression With Overall Survival Among Patients With Multiple Myeloma: Validation of the Progression-free Survival Endpoint,” *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 21, no. 5, pp. 345-354.e4, May 2021, doi: 10.1016/j.clml.2020.12.021.
- [261] T. Shragai *et al.*, “Characteristics and Outcome of Multiple Myeloma Patients Presenting with Anemia Only: a Retrospective Multi-Center Study,” *Blood*, vol. 132, no. Supplement 1, pp. 5578–5578, Nov. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-99-116372.
- [262] E. Hannisdal, O. Kildahl-Andersen, K. A. Grøttum, and J. Lamvik, “Prognostic factors in multiple myeloma in a population-based trial,” *Eur J Haematol*, vol. 45, no. 4, pp. 198–202, 1990, doi: 10.1111/j.1600-0609.1990.tb00457.x.
- [263] X. Mao *et al.*, “Development of a Clinical Risk Stratification for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma,” *Blood*, vol. 134, no. Supplement_1, pp. 4363–4363, Nov. 2019, doi: 10.1182/blood-2019-125044.
- [264] S. Morè, L. Corvatta, M. V. Manieri, A. Olivieri, and M. Offidani, “Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre,” *Br J Haematol*, vol. 201, no. 3, pp. 432–442, May 2023, doi: 10.1111/bjh.18658.

8. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 15.06.2023-E.380705



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-60116787-020-380705
Konu : Başvurunuz Hk.

15.06.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nevin ALAYVAZ ASLAN

İlgi : 08.06.2023 tarihli dilekçeniz. *192.168.197.25*
218043
30.05.2024

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "İdame Lenahdomid Tedavisi Alan Multiple Myelom Hastalarının Sağlık Durumu, Sağlıkını Etkileyen Faktörler ve Tedavi İlişkili Yan Etkilerin İncelenmesi" konulu çalışmanız 13.06.2023 tarih ve 10 sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yapılmasında ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Hülya ÇETİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSFAUSYRVR, Pin Kodu :28413
Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kimikü/Denizli
Telefon: 0 (025) 8 Faks: 0 (258) 296 17 65
e-Posta: tibbietik@pau.edu.tr Elektronik Ağ: http://www.pau.edu.tr
Kep Adresi: paurektorluk@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/pau-sbys>

Bilgi için: Hüsnüye ERDOĞAN YAŞAR
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.