



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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SON YİRMİ YILDA TAKİP  
EDİLEN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SAĞKALIMDAKİ  
DEĞİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sema Nur ÖZSAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır  
ANKARA  
2020



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

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SON YİRMİ YILDA TAKİP  
EDİLEN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SAĞKALIMDAKİ  
DEĞİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sema Nur ÖZSAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları  
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK  
Prof. Dr. Hakan GÖKER

ANKARA

2020

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında çekinmeden tecrübesine başvurduğum, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, sorularımı yanıtsız bırakmayan, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocam, tez danışmanlarım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a ve Prof. Dr. Hakan Göker'e,

Tezimin oluşma süresi boyunca bana olan desteğini hiç esirgemeyen, maddi manevi desteğini her daim yanımda hissettiğim Dr. Görkem Çelebi'ye

Asistanlık hayatım boyunca manevi ailem olan Dr. Berçemhan Yazırlı, Dr. Güldehan Haberal, Dr. Selvi Selin Tekin Süner'e,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini eksik etmeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım

Dr. Sema Nur ÖZSAN  
ANKARA, 2020

## ÖZET

### **OZSAN S. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde son yirmi yılda takip edilen multipl miyelom hastalarında sağkalımdaki değişimin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2020**

Multipl miyelom (MM) tedavisinde son yirmi yılda pek çok gelişme yaşanmıştır. Bu çalışmada yirmi yıldır merkezimizde takip edilen hastalarda sağkalımı etkileyen parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı. Yirmi yıldır merkezimizde takip edilen 309 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda ortalama tanı yaşı 62 yıl, ortalama total sağkalım süresi 64,07 ay bulundu. Tüm kohortta yıllar içerisinde bir prognoz düzelmesi izlenmedi; ancak ISS evre 3 hastalıkta 2007 sonrasında daha iyi prognoz belirlendi. Tanı anında Uluslar arası evreleme sistemi (ISS) evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi ve ek hastalık varlığının prognoz ile ilişkisi değerlendirildi. Tedavi yöntemlerinin sağkalım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla, olog kök hücre naklinin (OKHN) etkisi ve yeni nesil ajanların miyelom tedavisinde geri ödeme kapsamına alındığı dönemlerin etkileri incelendi. Tüm hastalarda tek değişkenli analizlerde ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, ek hastalık varlığı, tanı yaşı ve OKHN prognoz ile ilişkili olarak belirlenirken, çok değişkenli analizlerde ISS evrelemesi ve tanı yaşı prognoz ile ilişkili olarak belirlendi. Yaş prognozu direkt olarak etkilediği gibi uygulanacak tedaviyi de belirleyebilmektedir. Kök hücre nakli MM tedavisinin temel taşı oluşturmaktadır ve nispeten genç yaş grubunda daha sıklıkla yapılmaktadır. Bu nedenle hastalar 65 yaş sınır alınarak genç ve yaşlı hasta grupları olarak alt gruplara ayrılarak prognoz üzerinde etkili parametreler tekrar değerlendirildi. Yaşlı hasta grubunda yapılan kohort analizinde tüm hasta grubundan farklı olarak tanı alınan dönemde yeni ilaçların kullanımda olup olmaması sağkalımı etkiliyordu. Bu yaş grubunda yapılan tek değişkenli analizde ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, ek hastalık varlığı, OKHN ve ilaç dönemi prognoz ile ilişkili olarak belirlenirken, çok değişkenli analizde anlamlı sonuca ulaşılamadı. Genç yaş grubunda yapılan kohort analizinde ise tek değişkenli analizde ISS evrelemesi ve OKHN prognoz üzerinde etkiliyken, çok değişkenli analizde ISS evrelemesi anlamlı olarak belirlendi. Yeni nesil tedavilerin kullanıma girmesi öncesi dönemde indüksiyon tedavisi olarak vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) protokolü kullanılmaktaydı. Son dönemde ise bortezomib bazlı tedaviler indüksiyonda ön planda tercih edilmektedir. OKHN yapılan hastalarda VAD protokolü ve bortezomib bazlı tedavilerinin, indüksiyon tedavisinde tercih edilmesinin total sağkalım üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. İndüksiyon tedavisi olarak VAD veya bortezomib tercih edilen hastalar total sağkalım açısından kıyaslandığında, VAD ile tedaviye başlanan hastaların total sağkalım süreleri anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu umulmadık bulgu başka çalışmalarla teyit edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl miyelom, indüksiyon tedavisi, total sağkalım

## ABSTRACT

### **OZSAN S. Evaluation of the change in survival of multiple myeloma patients followed during the last twenty years at Hacettepe University Hospital, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, Ankara, 2020**

There have been many advances in multiple myeloma (MM) treatment over the past two decades. In this study, patients who had been followed in our center during last twenty years were examined in terms of survival. 309 patients who had been followed in our center for 20 years were evaluated retrospectively. The median age at diagnosis was 62 years, median overall survival time was 64.07 months in all patients. No clear prognosis improvement was observed over time in the entire cohort. However, survival in ISS stage 3 patients diagnosed in 2007 and before was worse than those diagnosed later. Age, International Staging System (ISS) stage, ECOG performance status, and presence of comorbidities at the time of diagnosis were evaluated as prognostic factors. Effect of treatment methods on survival was also evaluated. Impacts of availability of novel drugs at diagnosis and performing of autologous stem cell transplantation (ASCT) were determined. In univariate analyses, ISS staging, ECOG performance status, presence of comorbidities, age at diagnosis and ASCT were related to prognosis in all patients, while ISS staging and age at diagnosis retained their significance in multivariate analysis. Age is expected to effect prognosis both directly and by determining the treatment to be applied. ASCT is the cornerstone of MM treatment and is performed more frequently in the young age group. Therefore, the patients were divided into subgroups as young and old patient groups using 65 years as cut-off and parameters affecting prognosis were re-evaluated. In the elderly patient group, unlike the entire patient group, availability of novel treatment agents at the time of diagnosis seemed to affect prognosis. While ISS staging, ECOG performance evaluation, presence of comorbidities, ASCT and drug period were determined as related to prognosis in univariate analyses in this age group, no significant result was observed in multivariate analysis. In the young age group, while ISS staging and ASCT had impact on prognosis in univariate analyses, only ISS staging was determined significant in multivariate analysis. Before novel therapies came into use, the VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) protocol had been used as induction therapy in MM. Recently, bortezomib-based treatments have been preferred for induction. It was also aimed to evaluate the effects of VAD protocol and bortezomib-based treatments as upfront treatment protocols on overall survival (OS) in patients who had undergone ASCT. Patients who received VAD versus bortezomib-based protocols as upfront induction therapy had significantly better OS. This unexpected finding should be confirmed in further studies.

**Keywords:** Multiple myeloma, induction treatment, overall survival

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>vi-vii</b>
<b>GRAFİK DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Plazma hücre fonksiyonu ve gelişimi</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Multipl Myelom</b>	<b>5</b>
<b>2.2.1. Epidemiyoloji</b>	<b>6</b>
<b>2.2.2. Patogenez</b>	<b>6</b>
<b>2.2.3. Tanı Kriterleri, tanısal değerlendirme ve Sınıflandırma</b>	<b>7</b>
<b>2.2.4. Semptom ve Bulgular</b>	<b>10</b>
<b>2.2.5. Tedavi</b>	<b>12</b>
<b>2.2.6. Prognoz</b>	<b>16</b>
<b>3. BİREYLER ve YÖNTEM</b>	<b>19</b>
<b>3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ</b>	<b>19</b>
<b>3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ</b>	<b>19</b>
<b>3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</b>	<b>19</b>
<b>3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>19</b>
<b>3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ</b>	<b>20</b>
<b>3.5.1. Değerlendirilen LAB Tetkikleri</b>	<b>20</b>
<b>3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>	<b>20</b>
<b>3.7. ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ</b>	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>4.1. Başlıca demografik bilgiler ve izlem süreleri</b>	<b>22</b>
<b>4.2. Tüm hastalarda ve yaş gruplarına göre ortanca sağkalım</b>	<b>22</b>
<b>4.3. Tanı zamanında hastanın ve hastalığın temel özelliklerinin sağkalım üzerine etkisi</b>	<b>24</b>
<b>4.4. Tedavi yöntemlerinin ve tanı zamanlarının sağkalım üzerine etkisi</b>	<b>27</b>
<b>4.5. Prognozu etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri</b>	<b>29</b>
<b>4.6. Değişik yaş hasta gruplarında tedaviye cevabın değerlendirilmesi</b>	<b>30</b>

<b>4.7. Yaşlı hasta grubunda sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri</b>	<b>31</b>
<b>4.8. Genç hasta grubunda sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizi</b>	<b>32</b>
<b>4.9. Zamanla indüksiyon tedavi tercihindeki değişim</b>	<b>33</b>
<b>4.10. İndüksiyon tedavi tercihinin sağkalım üzerine etkisi</b>	<b>33</b>
<b>4.11. Nakil hastalarında indüksiyon tedavisinin sağkalım üzerine etkisi</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>44</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>

## SİMGEILER ve KISALTMALAR

- ACE inhibitörü:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- AL amiloidoz:** Hafif zincir amiloidoz
- BCR:** B hücre reseptörü
- CD:** Cluster of differentiation
- CRAB:** Hiperkalsemi, renal hasar, anemi, kemik lezyonları
- CXCL13:** C-X-C motifine sahip kemokin ligandı
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group
- ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı
- FGF:** Fibroblast growth factor
- FSGS:** Fokal segmental glomeruloskleroz
- GC:** Germinal center
- Hb:** Hemoglobin
- HLA-DR:** Human leucocyte antigen
- Ig:** Immunglobulin
- IL-6:** Interlökin 6
- IMiD:** Immunomodulatory drugs
- IMWiG:** International myeloma working group
- ISS:** International Staging System
- KİAB:** Kemik İliği Aspirasyon Biyopsisi
- LDH:** Laktat dehidrogenaz
- M proteini:** monoklonal protein
- MDE:** Myeloma defining events
- MGUS:** Monoclonal gammopathy of unknown significance
- MM:** Multipl miyelom
- MRD:** Minimal residual disease
- MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme
- OS:** Overall survival
- PAX5:** Paired box protein
- PD-L1:** Programmed death ligand



**PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi

**PI:** Proteozom inhibitörleri

**R-ISS:** Revised international staging system

**SMM:** Smoldering multipl miyelom

**TdT:** Terminal deoksinükleitidil transferaz

**TGF-beta:** Transforming growth factor beta

**Th:** T helper hücre

**VAD:** vinkristin, adriamisin, deksametazon

**VTD:** Bortezomib, talidomid, deksametazon

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**GRAFİK DİZİNİ**

<b>Şekil 1</b> Plazma Hücre Gelişim basamakları	<b>5</b>
<b>Şekil 2</b> Tüm hastalarda ortanca sağkalım değerlendirilmesi	<b>23</b>
<b>Şekil 3</b> Yaş dönemlerine göre total sağkalım süreleri	<b>26</b>
<b>Şekil 4</b> ISS 3 hastalarda 2007 öncesi ve sonrası sağkalım kıyaslanması	<b>28</b>
<b>Şekil 5</b> İndüksiyon tedavisinin (VAD veya bortezumib bazlı) sağkalım üzerinde etkisi	<b>33</b>
<b>Şekil 6</b> VAD veya bortezumib bazlı indüksiyon tarihinden sonra sağkalım	<b>35</b>
<b>Şekil 7</b> VAD veya bortezumib bazlı indüksiyon başlanan hastalarda nakil sonrası sağkalım	<b>36</b>

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 4.1** Başlıca demografik bilgiler ve izlem süreleri

**Tablo 4.2** Tüm hastalarda ve yaş gruplarına göre ortanca sağkalım

**Tablo 4.3** Tanı zamanında hastanın ve hastalığın temel özelliklerinin prognoz üzerine etkisi

**Tablo 4.4** Tedavi yöntemlerinin ve tanı zamanlarının sağkalım üzerine etkisi

**Tablo 4.5** Sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri

**Tablo 4.6** Genç ve yaşlı hasta gruplarında tedaviye cevabın değerlendirilmesi

**Tablo 4.7** Yaşlı hasta grubunda sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri

**Tablo 4.8** Genç hasta grubunda sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizi

**Tablo 4.9** Zamanla indüksiyon tedavi tercihindeki değişim

**Tablo 4.10** İndüksiyon tedavi tercihinin sağkalım üzerine etkisi

**Tablo 4.11** Nakil hastalarında indüksiyon tedavisinin sağkalım üzerine etkisi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl miyelom (MM) ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir. Kontrol edilemeyen, monoklonal plazma hücre artışı ile karakterizedir. Kemik iliğinden fonksiyonel olmayan immunoglobulin salımı gerçekleşmektedir. Sonuç olarak hedef organ hasarlarına neden olmaktadır. En sık anemi, kemik lezyonları, enfeksiyonlar, hiperkalsemi, renal hasarlanma ile prezente olmaktadır. Yaşlı popülasyonda daha sık görülür. (1)

MM’da çok sayıda yeni nesil tedavi bulunmakla birlikte kür edilemeyen bir hastalıktır. Temel amaç indüksiyon tedavisinden sonra yüksek doz kemoterapi vererek otolog kök hücre nakli yapmak ve böylelikle mümkün olan en derin yanıtı sağlamaktır. Otolog kök hücre nakli için hastanın genel durumu ve yaşı göz önüne alınmaktadır. Bu nedenle farklı yaş gruplarında farklı tedavi planları yapılmaktadır. (2)

MM tedavisi indüksiyon ile başlar, geçmişte ilk planda VAD (vinkristin, adriamisin, dexametazon) veya MP (melfalan, prednisolon) gibi protokoller kullanılırken, yeni nesil ajanların miyelom tedavisinde kullanımı ile bortezomib, talidomid, lenalidomid gibi yeni nesil ilaç içeren kombinasyonlar indüksiyon ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir. Kök hücre nakli için uygun bulunan hasta grubunda indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz melfalan hazırlama rejimini takiben kök hücre nakli yapılmaktadır. Rekürrens tedavisinde ise ilk indüksiyonda kullanılmayan yeni ajanlar, kortikosteroid ve değişik sitotoksik ajanların çeşitli kombinasyonlarını kullanmaktadır. (3)

MM’un premalin formları bulunmaktadır, bu formlar asemptomatik MM (“smoldering” MM, SMM) ve iyi huylu monoklonal gammopati (“monoclonal gammopathy of unknown significance”, MGUS) olarak bilinmektedir. MGUS 50 yaş üzeri popülasyonun %3 kadarında bulunmaktadır, bir yılda MM’a progresse olması %1 ihtimaldir. SMM MM ve MGUS arasında ara form olarak değerlendirilebilir. İlk 5 yılda aktif hastalığa dönüşme riski yıllık %10 civarındadır, takiben riskte nispeten azalma beklenir. (55)

2015 yılında Uluslar arası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yayınlanmış rapora göre uluslar arası evreleme sistemine (International Staging System, ISS) göre 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ISS evre 1 için %55, ISS 3 için %24 olarak belirtilmiştir. 5 yıllık ortalama sağ kalım yeni nesil ajanların hastalıkta kullanılmaya başlaması ile %25-34'ten %49-56'lara yükseldiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada yirmi yıl içinde MM tanısı almış ve merkezimizde takip edilmiş hastaların, zaman içinde gelişen tanı, bakım ve tedavideki yeniliklerinin prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, hasta ve hastalıkla ilişkili olan, tanı yaşı, ISS evresi, ECOG performans değerlendirmesi, M proteini, ek hastalık varlığının prognoz üzerine etkileri açısından değerlendirilmiştir. Ardından bu çalışmanın asıl amacı olan tedavi tercihlerinin prognoz üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme tanı zamanında bulunan yeni nesil tedaviler, ilk indüksiyon tercihi, kök hücre naklinin etkileri sorgulanarak yapılmıştır. Bu yeni nesil tedaviler grup olarak immunmodülatör ajanlar ve proteozom inhibitörleridir. Bu ajanların eklenmesiyle ortanca sağkalımda artış olduğu yaygın görüştür. Proteazom inhibitörü bortezomib yanında, çalışmada değerlendirilecek diğer yeni nesil indüksiyon tedavileri arasında talidomidve lenalidomid bulunmaktadır. Bu tedavilerin geri ödeme kapsamına girdiği tarihler baz alınarak, tedavideki bu gelişmelerin sağkalıma katkısı değerlendirilmiştir. Yeni tedavilerin MM tedavisinde kullanılması öncesi dönemde, indüksiyon tedavisinde daha az fit/yaşlı hastalarda genellikle MP, daha fit/genç hastalarda ise genellikle VAD protokolü tercih edilmekteydi. Son dönemde indüksiyon tedavisi amacıyla yeni nesil ajanlar, özellikle bortezomib içeren tedaviler kullanılmaktadır. Çalışmamızın yıllar içinde prognozdeki değişimin değerlendirilmesi dışındaki temel amacı dışında, tedaviye VAD protokolü ile başlanan ve bortezomib ile başlanan hastaların sağkalım açısından kıyaslanması da hedeflenmiştir. Bu çalışmanın diğer ikincil amaçları ise hasta ve hastalık ile ilgili temel özelliklerin (yaş, komorbiditeler, M protein tipi, ISS evresi, ECOG evresi) ve sağ kalıma olan katkısının değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Plazma hücre fonksiyonu ve gelişimi

Plazma hücreleri poligonal, oval veya yuvarlak şekilli, 10-20 mikron büyüklüğünde sitoplazmasındaki bol endoplazmik retikulum sayesinde bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Plazma hücreleri humoral immuniteden sorumludur. B lenfosit hücre serisinin en farklılaşmış, bölünme yeteneğini yitirmiş halidir. Özgül antikorlar üreterek immunitenin temel yapılarından birini oluştururlar. B lenfositlerinden plazma hücre oluşumu gerçekleşmektedir. Bu transformasyonun gerçekleşmesi için kemik iliğinde ve periferik lenfoid dokuda belirli DNA değişimleri görülür. (4,5)

Kemik iliğinde hematopoietik hücrelerden antijen bağımsız B lenfosit hücreleri üretilir. Hematopietik hücrelerden B lenfosit hücre serisine farklılaşmak için early B-cell factor, PU.1, E2A ve PAX5 gibi transkripsiyon faktörlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Lenfoid progenitör hücreler ve kemik iliği stromal progenitör hücreleri arasında bağlantı oluşturan adezyon molekülleri vardır. Bu bağlantı sonrası B lenfosit hücre gelişimi başlar. Öncü B lenfosit hücreleri TdT, CD34, CD10, sitoplazmik CD79a ve HLA-DR eksprese eden ancak yüzey Ig içermeyen hücrelerdir. Bu immatür B hücreleri pan- B antijenleri içinde en erken, sitoplazmada CD22 ve yüzeylerinde CD19 içerirler. CD45 (LCA), CD20 antijeninden sonra belirir. Gelişim basamaklarında pro-B hücre ve pre-B hücrelere transforme olurlar, bu hücreler TdT, CD34 ve CD10 içermezler. Önce pro-B hücre, ardından pre-B hücre gelişimi olur. Matur naif B hücreleri kemik iliğinden ayrılmadan önce IgM ve IgD bulundururlar. (5,6,8,10)

Naif B hücreleri kemik iliğinden ayrılır, sekonder lenfoid organlara göç ederler. Folliküler dendritik hücrelerden salgılanan CXCL13 kemokini olgunlaşmamış B hücrelerinin primer folliküllere ulaşmasını sağlar. Antijenik uyarıya maruz kalmayan hücrelere naif B hücreleri denirken bu maruziyetin olmaması durumunda bir süre sonra

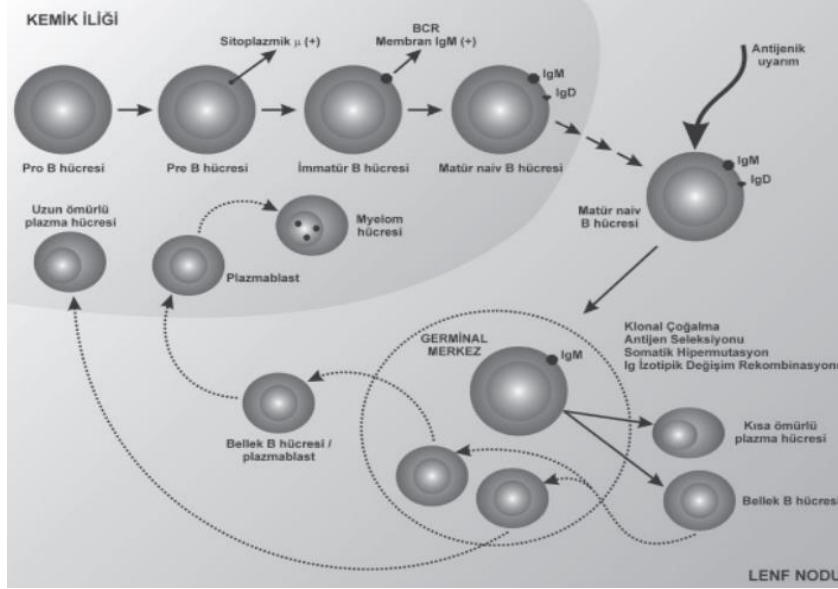
apoptozise uğrarlar, eğer antijen maruziyeti gerçekleşirse klonal ekspansiyon gerçekleşir, bir kısım bellek B hücrelerine dönüşür, diğer kısım ise antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. (6)

Matür naif B hücreleri antijeni tanır fakat antikor üretmez, öncelikle aktive olmaları gerekmektedir. Bu aktivasyon iki şekilde yapılabilir: Th hücre bağımlı ve Th hücre bağımsız. Antijen türüne göre bu bağımlılık değişmektedir, protein antijenler için Th hücre bağımlılığı bulunmakta olup diğer antijenler Th hücre bağımsız olarak B hücreleri aktive edebilir. Marjinal zonda bulunmakta olan B hücreleri ise Th hücre ihtiyacı duymadan plazma hücrelerine transforme olabilirler. Bu farklılığın marjinal zon hücrelerinde daha fazla Blimp1, daha az Bcl6 olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Sekonder lenfoid organlar içerisinde T hücreleri lenf nodunda parakorteks bölgesinde bulunurken dalakta periarteriolar lenfoid alanda bulunmakta, B hücreleri ise folliküllerde bulunmaktadır. (8,9)

Th hücre bağımsız B hücre aktivasyonu en az iki BCR molekülünün polivalent antijen ile nonkovalent olarak bağlanması ve BCR sitoplazmik kuyruklarından sinyal iletimi ile oluşur. Membran IgM veya IgD ve Ig alfa ve Ig beta ile birlikte BCR kompleksini oluşturur. Antijen-BCR etkileşimi dışında kompleman aracılı sinyale de ihtiyaç bulunmaktadır. Antijen-C3d kompleksi C3d aralığıyla CR2'ye antijen aracılı olarak BCR'ye bağlanmaktadır. CR2-CD19-CD81 BCCR kompleksini oluşturmaktadır. Th hücre aracısız aktivasyon için hem BCR hem de BCCR yolağının aktive olması gerekmektedir. (9)

Th hücre bağımlı B hücre aktivasyonu, protein antijenlere karşı önce Th hücrelerinin antijene karşı aktif olup, antijene özgü B hücrelerini aktive etmeleri ile gerçekleşir. Plazma hücre dönüşümü temel olarak Pax5 aktivitesinin baskılanması ve Blimp1 ekspresyonunun atışı ile olur. Germinal merkezler (GC) sekonder lenfoid dokuda bulunmaktadır. GC'de gerçekleşen somatik hipermutasyon ile B lenfosit hücreleri antikor duyarlı hale gelmekte ve plazma hücrelerine dönüşmektedir. Bu plazma hücreleri uzun süreli humoral immuniteden sorumludur. (8,11)

Antikor üretimi insan sağlığı açısından temeldir. Antikor salgılayan hücreler (ASC) primer, sekonder lenfoid dokularda, gastrik mukozada yerleşmiştir. ASC hücreleri folliküler B hücreleri, marjinal zon B hücreleri, B1 hücrelerinden gelişir. ASC hücrelerinde CD38, CD27 ve CD138 ekspresyonu bulunmaktadır. (12)



**Şekil 1:** Plazma hücre gelişim basamakları (Türk Hematoloji Derneği)

## 2.2. Multipl Miyelom

MM plazma hücre diskrazisi spektrumundan bir hastalıktır. İkinci en sık hematolojik malignitedir. Daha sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür. (13)

Klonal plazma hücre neoplazmı olan bu hematolojik hastalık premalign formlardan transforme olabilir. Bu formlar MGUS ve SMM olarak bilinmektedirler ve asemptomatiklerdir. Plazma hücre diskrazilerinin semptomatik malign formları ise MM ve plazma hücre lösemisidir. (13)

IMWG plazma hücre diskrazilerini tanımlamış olup 2014 yılındaki tanıma göre MM klonal plazma hücre artışını içermekle birlikte hedef organ hasarı da içermelidir, bu hedef organ hasarı CRAB (hiperkalsemi, böbrek hasarı, anemi, kemik lezyonları) şeklinde tanımlanmaktadır. (13)



### 2.2.1. Epidemiyoloji

MM 2017'de Birleşik Devletler'de tüm malignitelerin %1.7-2, hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır. İkinci en sık hematolojik malignitedir. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Fakat bu durum tanı imkanlarının fazlalığı ve hastalık farkındalığı ile ilişkili olabilir. (13,14)

Tüm dünyada insidansın arttığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte bu durum tüm dünyadaki yaşlı nüfusun artışı ve hastalık farkındalığı ile ilişkili olabilir. (14)

Modern tedavi olanaklarıyla teşhis zamanından itibaren beklenen yaşam süresi ortalama 5 ile 8 yıl arasında değişmektedir.

Ülkemizde sağlıklı veriler bulunmamakta olup Amerika verilerinin ülkemiz insan sayısına uyarlanarak her sene yaklaşık 7500 hastanın miyelom tanısı alacağı düşünülmektedir. (17)

### 2.2.2. Patogenez

B hücreli kökenli malignitelerde beklendiği gibi miyelom plazma hücreleri de germinal merkez veya post germinal merkez kaynaklı hücrelerdir. MM plazma hücre diskrazisidir ve premalign formlardan transforme olurlar. (18)

MGUS kemik destrüksiyonu ve diğer hedef organ hasarı olmayan plazma hücre diskrazisidir. SMM ise MGUS ve MM arasında bir ara form olarak bulunur ve gene asemptomatiktir. (18)

MM patogenezi net değildir. Mikroçevrenin patogeneizde önemli olduğu gösterilmiştir. Mikroçevreyi etkileyen büyüme faktörlerinin MM üzerinde etkileri değerlendirilmiş olup, IL-6 faktörünün mikroçevreyle ilgili değişiklikler dışında, miyelom hücrelerinin apoptozisini de önlediği gösterilmiştir. Bu etkileri nedeniyle IL-6 üzerinden inhibisyon ile tümör regresyonunun sağlanabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda MM hastalarında cyclin-D ekspresyonunda artma, p16 ve p15 hipermutasyonu, Ras-onkogen mutasyonu, p53 kaybı olabildiği gibi kemik iliği mikroçevre ilişkisinin de etkili olduğu bilinmektedir. Adhezyon molekülleri,

onkogenler ve tümör baskılayıcı genler üzerindeki etkileri ile miyelom patogenezinde rol oynayabilir. (19)

Mezenkimal kök hücreler kemik iliğinde çoğu hücrenin progenitör görevini görmektedir. Kemik iliği mikroçevresinden etkilendiği bilinen mezenkimal kök hücreler mikroçevreyi değiştirmesi nedeniyle MM hastalığında da etkilenmektedir. Bu sayede salgılanan sitokinler aracılığıyla MM hücrelerinin hücre göçü, tedaviye direnç geliştirmesi sağlanabilir. Ön planda miyelom hücrelerinden salgılanan IL-1beta, MIP-1alfa, VEGF, IGF, TNF-alfa ve az miktarda IL-6, mikroçevreyi etkileyerek özellikle stromal hücrelerden IL-6 salgılanmasını sağlar. IL-6 etkisiyle apoptozisin önlendiği gösterilmiştir. Osteoblastlar kemik yapımından sorumlu hücrelerdir. MM'da osteoblast büyümesi baskılanır, osteoblast osteoklast dengesi bozulur. Osteoblastlardan salgılanan osteokalsin, osteopontin, FGF ve TGF-beta faktörlerinin MM hücrelerinin büyümesini ve sağkalımını desteklediği bilinmektedir. (18)

Tümör hücreleri üzerinde PD-L1 ekspresyonunun olmasının tümör progresyonuna ve tümör hücrelerinin immun sistemden kurtulmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. MM'da da malign hücre üzerinde bu ekspresyonun bulunması durumunda proliferatif potansiyelinin daha yüksek olduğu ve antimiyelom tedavisine daha dirençli olduğu görülmektedir. (15)

### **2.2.3. Tanı Kriterleri, Tanısal Değerlendirme ve Sınıflandırma**

MM çok farklı semptom ve bulgular ile seyredebilir. Hastalık birden fazla doku ya da organ sisteminin infiltrasyonu ve disfonksiyonu ile seyredebilir.

MM en sık halsizlik, yorgunluk ve kemik ağrıları ile prezente olur. Anemi yaklaşık %75 hastada görülmektedir, halsizliğe katkıda bulunmaktadır. Osteolitik kemik lezyonları %80 hastada görülmekte olup bu nedenle çoğu hastada kemik ağrıları ile prezente olur. Diğer bulgular ise %20 hastada serum kreatininin  $>2$  mg/dl ve %15 hastada hiperkalsemidir. (20,21)

Halsizlik, yorgunluk, kemik ağrıları, kilo kaybı ile başvuran hastalarda tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri yapılmalıdır. Bu tetkikler sonucunda tespit edilen anemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, albümin düzeyinde düşüklük, globin düzeyinde yükseklik olması MM tanısını düşündürür.

Bu aşamada serum protein elektroforezi, immunoglobulin düzeyleri, serum immunfiksasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir düzeyleri istenir. Proteinüri varsa Pprotein elektroforezi ve immunfiksasyon 24 saatlik idrardan tetkik edilir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile monoklonal plazma hücre artışının tespiti hedeflenir. Görüntüleme yöntemleri ile osteolitik lezyonlar gösterilebilir. (22)

Klinik olarak MM düşünülen hastada miyelom tanısı koymak için IMWG tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır. İki temel kriter bulunmaktadır. Her iki kriterin de bulunması tanı için şarttır. İlk kriter klonal kemik iliği plazma hücre oranının %10 veya daha fazla olmasıdır ve bu kriterin karşılanması şarttır. Tanı için ikinci şart MDE (miyeloma defining events) kriterlerinden bir veya daha fazlasının bulunmasıdır. MDE kriterleri; CRAB (hiperkalsemi, böbrek hasarı, anemi, kemik lezyonları), kemik iliğinde klonal plazma hücre %60 ve üzerinde olması, serum serbest hafif zincir kappalambda oranının 100 üstünde olması, MRI’da birden fazla 5 mm’den daha büyük fokal lezyonların bulunmasıdır. CRAB MM’da hedef organ hasarını gösterir. CRAB kriterleri sırasıyla serum kalsiyumun 11 mg/dl ‘den fazla olması, serum kreatinin değerinin 2 mg/dl’den fazla olması, hemoglobin değerinin 10 g/dl’den düşük olması ve kemik lezyonlarının bulunmasıdır. (23)

MM plazma hücre diskrazileri arasında bulunmakta olup, MGUS ve SMM premalign plazma hücre diskrazileridir.

### **MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance)**

MGUS tanısı için MDE kriterlerinin bulunmaması, M proteinlerinin 3 gr/dl’den az olması ve kemik iliğinde plazma hücrelerinin %10’dan az olması kriterlerini karşılaması gerekmektedir. Ayrıca primer amiloidoz ve POEMS sendromu kriterleri

de yoktur. Yılda %1 ihtimalle MM'a progresyon ihtimali bulunmaktadır. MGUS asemptomatik olarak bilinmektedir, MDE kriterlerini karşılamazlar fakat bazı komplikasyonların riskleri artmıştır. Litik lezyon bulunmaz, fakat osteoporoz 1,7 kat artmıştır. Enfeksiyon riski aynı yaş grubunda bulunan sağlıklı bireylere oranla 2,2 kat artmıştır. MGUS'ta paraproteine bağlı periferik nöropati gelişebilir. Venöz tromboz riski de sağlıklı popülasyona göre artmıştır. (24)

### **SMM (smoldering multipl miyelom)**

SMM'nin tümör yükü ve MM'a progrese olma ihtimali MGUS'tan daha fazladır. M protein değerinin 3 gr/dl'den fazla olması veya kemik iliğinde plazma hücrelerinin %10-60 arasında bulunması ve MDE bulunmaması tanı için gereklidir. SMM'den MM'a progrese olması ilk 5 yılda yıllık %10 olarak tahmin edilmektedir, sonraki yıllarda risk nispeten azalmaktadır. (25)

IMWG Multipl Miyelom ve prekürsor hastalıkların tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir:

### **Multipl miyelom**

Tanı için her iki kriter karşılanmalıdır:

1. Klonal kemik iliği plazma hücre  $>10\%$  veya biyopsi ile gösterilmiş kemik veya ekstramedüller plazmasitom
2. MDE kriterlerinden herhangi birinin veya daha fazlasının olması
  - a. Hedef organ hasarını gösteren;
    - Hiperkalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin üst limitinden 1 mg/dl daha yüksek olması veya serum kalsiyum  $> 11$  mg/dl olması
    - Renal hasar: Kreatinin klerensi  $<40$  mg/dl veya serum kreatinin seviyesi  $>2$  mg/dl

→Anemi: Hemoglobin seviyesinin normalin alt seviyesinden 2 g/dl daha az olması veya 10 g/dl seviyesinden daha düşük olması

→Kemik lezyonları: Kemik tarama, BT veya PET-BT tetkiklerinde bir veya daha fazla sayıda osteolitik lezyonun bulunması

- b. Kemik iliğinde klonal plazma hücre >%60
- c. Serum serbest hafif zincir >100 mg/dl
- d. MRI'da >1 fokal lezyon (>5 mm)

### **MGUS (Monoclonal gammopathy of unknown significance)**

Her üç kriter karşılanmalı:

- 1. Serum monoklonal protein 3 g/dl'den az olmalı
- 2. Klonal kemik iliği plazma hücresi %10'dan az olmalı
- 3. Hedef organ hasarı bulunmamalı (CRAB)

### **SMM (Smoldering multipl miyelom)**

Her iki kriter karşılanmalı:

- 1. Serum monoklonal protein (IgG veya IgA) 3 g/dl'den yüksek değerlerde olması ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri %10-60
- 2. MDE veya amiloidoz olmaması

#### **2.2.4. Semptom ve Bulgular**

MM bir plazma hücre diskrazisidir, monoklonal protein salgısı ile çeşitli semptomlara neden olmaktadır.

Hiperkalsemi MM'un bulgularından biridir. Serum kalsiyum değerinin üst sınırın 1 mg/dl üstünde olması veya 11 mg/dl'den yüksek olması ile tanımlanır. Myeloma hücrelerinden üretilen osteoklast aktive edici faktör salgılanır, kemik rezorpsiyonu sonucunda hiperkalsemi gelişir. Hiperkalsemi ön planda santral sinir sistemini ve böbrekleri etkilemektedir. Santral sinir sistemindeki etkileri letarji, konfüzyon

olabilmektedir. Böbrekte ise kalsiyum fosfat taşları oluşturmakta olup böbrek hasarına da neden olabilmektedir. Hiperkalsemi durumunda karın ağrısı, kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir. (26,30)

Böbrek hasarı serum kreatinin >2 mg/dl veya kreatinin klerensi <40 mg/dl ile tanımlanır. Myelom hastasında böbrek hasarı, miyelom böbreği, hafif zincir tipi (AL) amiloidoz ve hafif zincir birikimi hastalığı nedeniyle görülebilir. Daha nadir olarak proliferatif glomerulonefrit, trombotik mikroangiopati, fibrillar glomerulonefrit, kriyoglobulinemi, FSGS ve plazma hücre infiltrasyonu nedeniyle böbrek hasarı görülebilir. Böbrek hasarına hiperkalsemi, dehidrasyon, enfeksiyonlar, NSAİD kullanımı ve ACE inhibitör kullanımı katkıda bulunmaktadır. Bu durumda böbrek hasarına bağlı olarak halsizlik, yorgunluk, üremiye bağlı konfüzyon görülebilir. (29) Osteoklastik aktivitenin artışı ve osteoblastik aktivitenin azalışı ile hiperkalsemi, kemik yapısının bozulması, kemik kırıkları, litik lezyonlar gelişir. (28) Kemiklerde gelişen litik lezyonlar patolojik kırıklara neden olur. Myelom aynı zamanda kemik mikroçevresinde neden olduğu değişimler nedeniyle osteoporoz riskini artırır. Kemik ağrıları MM'un sık görülen semptomlarındanıdır. (26) Ağrı en sık sırt, uzun kemik, kafatası ve pelvis kemiklerinde görülür. Uykudan uyandıran, ağrı kesiciler ile dindirilemeyen, yaşlı hastalarda bu bölgelerde görülen kemik ağrısı MM'dan şüphelendirmelidir. (31)

Monoklonal protein artışı nedeniyle hiperviskozite gelişir. MM'da %2-6 hastada hiperviskozite görülmesi beklenmektedir. Hiperviskozite vasküler staz ve hipoperfüzyona neden olur, neden olduğu klinik sonuç ise hiperviskozite sendromu olarak adlandırılır. Hiperviskozite halsizlik, sağırlık, vertigo, parestezi, konfüzyon, retinal kanama, papillödem, intrakraniyal basıncın artması nedeniyle nörolojik defisit, mukozalarda kanama ve dekompanze kalp yetmezliği, böbrek hasarı ile prezente olabilir. (26,32)

Kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin artışı ile gelişen sitopeniler sonucunda kanama, enfeksiyona yatkınlık, anemi gelişebilir. Çarpıntı, yorgunluk,

halsizlik, nefes darlığı, letarji gibi semptomlar miyelomda görülen anemi ile ilişkili olabilmektedir. Amiloidoz gelişmesi durumunda ise makroglossi, periorbital ekimoz, aritmi, otonomik disfonksiyon gibi semptomların geliştiği görülebilir. Ayrıca amiloid birikimine bağlı cilt bulguları ile tanı alan hastalar da bulunmaktadır. (26,37)

İlk 3-4 ayda enfeksiyon riskinde önemli artış bulunmaktadır, profilaktik antibiyotik tedavilerinin başlanması elzemdir. Enfeksiyon riskini arttıran nedenler; lenfosit fonksiyonlarında bozulma, normal plazma hücre fonksiyonlarının bozulması, hipogammaglobulinemi ve tedaviye bağlı nötropenidir. (42)

### **2.2.5. Tedavi**

MM sistemik tedavisi ve olog kemik iliği transplantasyonu ile yaşam süresinde artış sağlanan, fakat kür edilemeyen bir hastalıktır. Tedavi, hastanın yaşam beklentisi ve olog kemik iliği transplantasyonu uygulanabilecek kadar fit olup olmasına bağlı olarak planlanmaktadır.

#### **2.2.5.1. İndüksiyon tedavisi**

MM sistemik, yüksek doz tedaviye rağmen kür edilemeyen hastalıklar arasında bulunmaktadır. İndüksiyon tedavisi olog kök hücre nakli öncesi tümör yükünü azaltmak, böylece transplantasyondaki cevap oranını arttırmak ve engrafman ihtimalini arttırmak amacıyla verilmektedir. Son dönemde prognoz ile ilişkili yeni bir parametre önem kazanmıştır. MRD negatifliği olarak adlandırılan, tedavi sonrası rezidü hastalığın olmadığını ifade eden bu durum prognoz üzerinde etkilidir. Kök hücre nakil adayları olan hastalar için nakil öncesi MRD negatifliği önem arz etmekte, yaşlı ve nakil adayları olmayan hastalar için de aynı şekilde MRD negatifliğinin sağkalımda etkili olduğu görülmektedir. Ayrıca bu tedavinin mümkün olduğunca en az toksisiteye sahip olması amaçlanmaktadır. OKHN yapılmasına uygun olan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak 2000'li yılların ortasına kadar VAD protokolü ve benzeri rejimler verilmekteydi. Yeni tedavilerin kullanıma girmesiyle indüksiyon

tedavisinde VAD protokü yerini, bortezomib, lenalidomid, melfalan ve talidomid bazlı tedavilere bırakmıştır. Talidomid ve deksametazon ile yapılan indüksiyon tedavisi VAD ile karşılaştırılması yapıldığında cevabın sırasıyla %76 ve %52 olacak şekilde farklı olduğu görülmüştür. (33,34,56)

#### **2.2.5.1.1. VAD (Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon)**

Vinkristin hücre bölünmesinin metafaz fazında durdurarak sitotoksik etki gösteren bir sitotoksik ajandır. Adriamisin antrasiklin türevi bir antibiyotiktir. Transkripsiyon aşamasında topoizomerez II ilerlemesini engeller. Öncesi dönemde melfalan ve prednizolon tedavisi standart tedavi olarak yaklaşık 25-30 yıl kullanılmıştır. Klinik cevap %50 civarında, tam cevap nadir olarak sağlanmıştır. Bu dönemde ortanca sağkalım süresi 36 ay civarında bulunmaktaydı. 1990'lı yılların sonunda VAD protokolü indüksiyon tedavisi amacıyla kullanıma başlamıştır. VAD protokolü uzun yıllar MM indüksiyon tedavisinde kullanılmıştır. Yeni nesil tedavilerin özellikle bortezomib bazlı tedavilerin kullanımıyla birlikte, yapılan çeşitli çalışmalarda tedaviye tam cevabın bortezomib bazlı tedavilerde VAD protokolünden daha çok olması nedeniyle VAD kullanımı terkedilmiştir. İndüksiyon tedavisi olarak verilen iki kür VAD protokolüne tam cevap %69, ardından verilen VTD protokolüne tam cevap %97 olarak gösterilerek bortezomib bazlı tedavilerin daha çok tam cevap sağladığını gösteren çalışma bulunmaktadır. (57, 58)

#### **2.2.5.1.2. Talidomid**

Talidomid 1950'li yıllarda gebelikte bulantı amacıyla kullanılmaktayken teratojenik etkileri nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. İmmunomodülatör ilaçlar sınıfında bulunmaktadır. MM üzerine etkisini TNF-  $\alpha$  inhibisyonu ve anti-anjiogenez ile yaptığı düşünülmektedir. Hematolojik malignitelerde anjiogenezin önemli yer tuttuğu görülmüştür. İlerleyen evrelerde anjiogenezde ciddi bir artışın olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle indüksiyonda ve nüks gelişen hastalarda



kullanılabilmektedir. Teratojenik olduğu bilinmektedir. VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) protokolü indüksiyon tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. MM tedavisinde yeni nesil ajanlar arasında bulunmaktadır. (59)

#### **2.2.5.1.3. Bortezomib**

Bortezomib proteozom inhibitörleri sınıfında ilk keşfedilen anti-kanser ilaçtır. MM indüksiyon tedavisinde, nüks relaps miyelomda ve mantle hücreli lenfomada kullanılmaktadır. 20S proteozoma geri dönüşümlü olarak bağlanarak etkisini gösterir. Bir çok mekanizma ile etki göstermekte olan bu tedavide temel mekanizma anti-apoptotik proteinlerin degradasyonunu sağlamak ve pro-apoptotik proteinlerin degradasyonunu önlemektir. İndüksiyon tedavisi olarak yeni nesil tedaviler öncesi VAD protokolü kullanılmaktaydı. IFM çalışmasında indüksiyon tedavisinde VAD ve bortezomib kullanımının sağkalımı üzerine etkisi kıyaslanmıştır (60). Günümüzde merkezimizde indüksiyon tedavisi olarak ön planda bortezomib bazlı tedavi kullanılmaktadır. Bortezomibin kullanıma girdiği dönemde sağkalım açısından yapılan diğer çalışmalarda da sağkalımın artış gösterdiği yine gösterilmiştir (59,61).

#### **2.2.5.1.4. Lenalidomid**

Lenalidomid immunmodülatör ve anti-tümöral etkileri nedeniyle MM tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-anjiogenez etkisi de bulunmaktadır. İndüksiyon tedavisinden ziyade idame ve relaps/refrakter miyelom tedavisinde daha çok yer edinmiştir.

#### **2.2.5.1.5. Melfalan**

Melfalan bifonksiyonel alkilleyici bir ajandır. Guanin nükleotidini alkilleyerek ve DNA, RNA sentezini durdurarak etki eder. İndüksiyon tedavisinden ziyade olog kök hücre nakli öncesi yüksek doz verilmek suretiyle kullanılmaktadır. Kök hücre nakli planı bulunan hastaların indüksiyon tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Kök hücre nakli planı olmayan hasta grubunda tedavi amacıyla kullanılabilmektedir (59).

### **2.2.5.2. Otolog kök hücre nakli**

MM tanısı sonrasında hastanın OKHN adayı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Genç hastalar ve yaşlı olduğu halde fit olan hastalar ön planda OKHN adayları olarak değerlendirilmektedir. Belirlenmiş kesin bir yaş sınırı olmamakla birlikte Birleşik Devletler’de 75 yaşına, İngiltere’de 70 yaşına kadar fit olan hasta gruplarında otolog kök hücre nakli yapılabilmektedir. Ülkemizde 65 yaş sınır olarak kabul edilmekte olup, 65 yaş üstü kişilerde genel duruma göre nakil planı yapılmaktadır. Otolog kök hücre nakil öncesi mobilizasyon prosedürü uygulanmaktadır. Siklofosamid veya G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu yapılarak periferden kök hücre toplanması amaçlanmaktadır. Kök hücre mobilizasyonu sonrası yüksek doz melfalan standard olarak uygulanmaktadır. (34) Yüksek doz kemoterapi ve sonrasında yapılacak kök hücre nakli MM tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Yeni nesil tedaviler öncesi dönemde OKHN yapılmadığında total sağkalım 36 ayken, OKHN yapılmaya başladıktan sonra total sağkalım 5-6 yıl civarı olmuştur.

### **2.2.5.3. Konsolidasyon tedavisi**

Kök hücre nakli sonrası verilen konsolidasyon tedavisinin amacı tedaviye cevabın artırılmasıdır, aynı zamanda en az toksisiteye maruziyet amaçlanmaktadır. Konsolidasyon tedavisinin tedaviye tam cevap oranını arttırdığı ve hastalısız süreyi uzattığı gösterilmiştir. Genellikle proteozom inhibitörleri (bortezomib veya karfilzomib),IMiD (talidomid veya lenalidomid) ve deksametazon tedavilerinden oluşan rejim kullanılmaktadır. (34,35)

### **2.2.5.4.Konsolidasyon sonrası idame tedavisi**

İdame tedavisi başlangıç tedavisinden daha az yoğunlukta, minimal rezidü hastalığı baskılamayı ve progresyonu engellemeyi amaçlayan tedavidir. Yüksek dozlu bir indüksiyon tedavisi ve otolog nakil sonrası tümör yükünün en az olduğu hastalık dönemidir. Bu dönemde verilecek bir idame tedavi ile progresyonun önlenmesi ve hastaliksız sağ kalım döneminin artırılması amaçlanmaktadır. Lenalidomid ve bortezomib ve diğer tedavilerle karşılaştırıldığında ön planda lenalidomid idame tedavisinde tercih edilmektedir, sağ kalım üzerinde daha fazla etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bortezomib tedavisinin ise del(17p) gibi yüksek riskli sitogenetik sonuçları bulunan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Relaps durumundaki hastalar için idame tedavisinde ise lenalidomid tedavisine eklenecek ixazomib, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab gibi yeni nesil tedavilerin sağ kalımı arttırdığı düşünülmektedir. (40)

### 2.2.6. Prognoz

Günümüzde MM hastalarının ortalama yaşam beklentisi 5-8 yıl arasında değişmektedir. Hasta bazında değerlendirildiğinde yüksek risk sitogenetik değişiklikler olması (del17p, t(4;14), t(14;16)), yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, evresi yaşam beklentisinde değişikliklere neden olmaktadır.

2003 yılında yüksek doz tedavi ve ardından OKHN yapılan hastalarda ortanca sağ kalım süresinin 4,5 yıl, o dönemde kök hücre nakli yapılmadan verilen standard tedavi ile takip edilen hastaların sağ kalım süresinin ile 3,5 yıl olduğu, yine aynı dönemdeki değerlendirmede 5 yıllık sağ kalımın %35 olduğu görülmüştür. (42) Yeni ajanların bulunmadığı ve OKHN'nin miyelom tedavisinde kullanılmadığı dönemde ortanca sağkalımın 3 yıl civarında olduğu bilinmektedir. Bu durum miyelom tedavisinde prognozu asıl etkileyecek aşamanın yüksek doz kemoterapi sonrası verilen kök hücre nakli olduğunu göstermektedir.

MM ile ilgili çeşitli evreleme sistemleri bulunmaktadır. Durie Salmon evreleme sistemi en eski sistemdir, çok sık kullanılmamaktadır. M proteini, hemoglobin

seviyesi, serum kalsiyum seviyesi, X-ray'de görülen osteolitik lezyonlara göre üç evreye ayrılır. ISS hastalığı beta2 mikroglobulin ve albümin seviyesine göre üç gruba ayırmaktadır. Durie-Salmon evreleme sistemine kıyasla daha faydalı olmakla birlikte böbrek hasarı gibi bazı durumlardan etkilenmektedir. Bu durumda LDH tümör yükü açısından daha fazla bilgi vermektedir. R-ISS (revised ISS) ise beta2 mikroglobulin ve albüminin yanında LDH ve kötü prognostik sitogenetik değişimlerin de değerlendirilmesi nedeniyle daha duyarlıdır fakat pratik değildir. (41) Evreleme sistemleri aşağıda tanımlanmıştır.

### **Durie Salmon evreleme sistemi**

Evre 1: Aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalı

1. Hb>10g/dl
2. Normal serum kalsiyum seviyesi
3. Grafilerde normal kemik yapısı veya plazmositom
4. Düşük M proteini yapımı; IgG<5g/dl ve IgA<3g/dl ve Bence Jones proteinürisi için 4g/dl/24 saat idrar düzeyi

Evre 2: Evre 1 ve Evre 3'e uymayanlar

Evre 3: Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması

1. Hb<8,5 g/dl
2. Yüksek serum kalsiyum seviyesi
3. 3 veya daha fazla kemik lezyonu
4. Yüksek M protein yapımı; IgG>7 g/dl veya IgA>5 g/dl veya Bence Jones proteinürisi için >12 g/dl/24 sa idrar düzeyi

### **ISS**

Evre 1: Serum albumin>3,5 g/dl ve serum beta2-mikroglobulin<3,5 mg/dl

Evre 2: Evre 1 veya evre 3 kriterlerini karşılamayan

Evre 3: Serum beta2-mikroglobulin>5,5mg/dl

### **R-ISS**

Evre 1: ISS evre 1 kriterlerini karşılayan hastalarda LDH normal seviyelerde bulunmalı ve yüksek riskli sitogenetik anormallik bulunmamalı

Evre 2: Evre 1 veya Evre 2 kriterlerini karşılamayan hastalar

Evre 3: ISS evre 3 kriterlerini karşılayan hastalarda LDH seviyesinin yüksek olması ve yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin var olması (del(17p) ve/veya t(4;14) ve/veya t(14;16))

### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Mevcut araştırma, MM tanısı ile izlenmiş olan erişkin hastaların klinik, demografik durumu ve son 20 yıldaki tedavi değişiklikleri sonucu sağkalımdaki gelişmenin değerlendirilmesini amaçlayan tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı bir kohort çalışmasıdır.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ**

Ocak 2000 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde, MM tanısı ile izlenmiş olan erişkin hastalar değerlendirilmiş olup veriler Hematoloji Bilim Dalı veritabanından toplandı. Arşiv kayıtları Nisan 2020–Haziran 2020 tarihleri arasında incelendi. Saptanan hastaların demografik bilgileri, klinik bilgileri, aldıkları ilk tedaviler, OKHN bilgileri kaydedildi. Son görüldükleri tarih ve sağkalım durumları belirlendi. Laboratuvar ve klinik bilgiler için Hastane veritabanları kullanıldı. Sağkalım durumları için hastane veritabanlarındaki bilgiler ve son durumunu öğrenmek amacıyla e-nabız bilgilerinden faydalanıldı.

#### **3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üzerinde olması
- MM tanısında ‘IMWG kriterlerine uyması ve hastalığın tanıda tedavi gerektirmiş olması
- Tanının Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde konmuş olması veya tanıdan sonra en geç 1 ay içinde Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde izleme başlanmış olması
- Sağ kalım verilerinin veritabanından bulunması

### 3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alınmıştır (Onay Tarihi: 20/10/2020, Proje No: GO 20/934) (EK-1).

### 3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Tıbbi kayıtlardan hastaların tanı tarihleri, tanıdaki semptom, morbidite, klinik, radyolojik ve aşağıda belirtilen laboratuvar bulguları süzülerek araştırma veritabanına kaydedildi. Tedavi ayrıntıları ve en güncel sağ kalım verileri de kaydedildi.

#### 3.5.1. Değerlendirilen LAB Tetkikleri

- Albumin
- Beta 2 mikroglobulin

Yukarıda belirtilen testler laboratuvar tetkiki olarak kaydedilmiştir. İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir (EK-2).

### 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM, Armonk, NY) 23. versiyon kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada tanımlayıcı istatistiksel analizler ve sağkalım analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal veya ordinal değişkenler için ise ortanca (minimum–maksimum) belirtilmiştir. Hastaların izlem süreleri son görüldükleri tarih ile ilk başvuru arasındaki zaman dilim olarak belirlendi. Son durumda halen yaşamakta olan hastalar son görüldükleri tarihlerde sansürlendi. Sağ kalım analizi Kaplan Meier testi ile yapıldı. Sağkalım süreleri ortanca $\pm$ standart hata (%95 güven aralığı) şeklinde ifade edildi. Grup sağ kalımları log rank testi ile kıyaslandı. Sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi için Cox regresyon testi ile tek ve çok değişkenli analizler yapıldı. Çok değişkenli analizlere tek değişkenli analizlerde P değeri  $<0,05$  saptanan parametreler dahil edildi. İstatistiksel anlamlılık ifade eden P düzeyi  $< 0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ**

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıŐtır.  
Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araŐtırmacılarca karŐılandı.



#### 4. BULGULAR

20 yıldır merkezimizde MM tanısıyla takip edilen 450 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Tanı aldıktan sonra bir ay içinde merkezimizde takibe başlayan veya merkezimizde tanı alan 309 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların başlıca demografik verileri tablo 4.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1** Başlıca demografik bilgiler ve izlem süreleri

Hasta sayısı	309
Ortanca tanı yaşı (yıl)	62±11,99 (33-103)
Cinsiyet	
Erkek	180 (%58,2)
Kadın	129 (%41,8)
Yaşayan hastalarda ortanca izlem süresi (ay)	52,7 (1,7-234)
Ortanca sağkalım, (ay)	64,07±5,715(52,8-75,2)

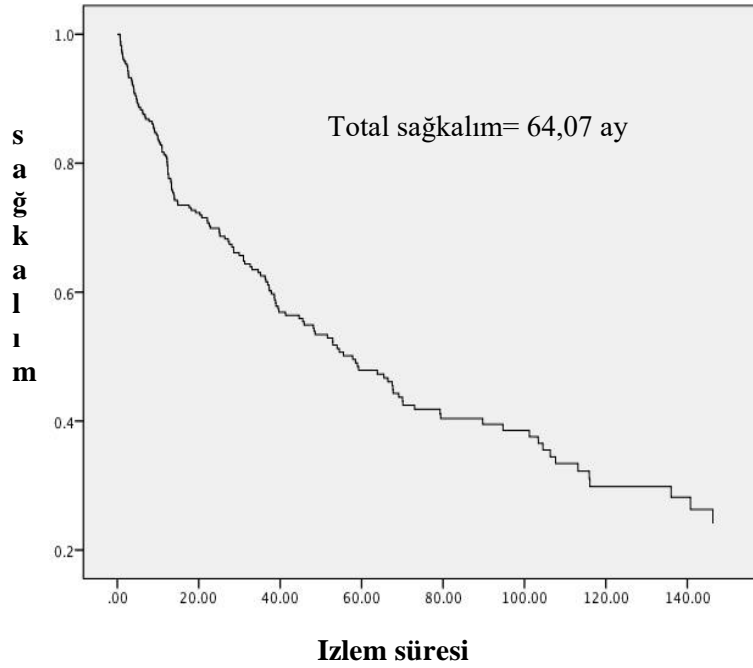
Dahil edilme kriterlerini karşılayan 309 hasta demografik özellikler açısından değerlendirildi. Hastaların 180’i erkek, 129’u kadındı. Tüm hastaların ortanca tanı yaşı 62’ydi. Tüm hastaların total sağkalım süresi 64,07 ay bulundu. Yaşayan hastalarda ortanca izlem süresi 52,7 aydı.

Genç ve yaşlı hasta gruplarının ayrı ayrı değerlendirildiği sağkalım oranları ve izlem süreleri Tablo 4.2’de değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.2** Tüm hastalarda ve yaş gruplarına göre ortanca sağkalım

	Hasta sayısı	Ölen (ölen/toplam hasta)	Ortanca sağkalım (uç değerler)
Tüm hastalar	309	168 (%54,3)	64,07 (52,85-75,2)
<65 yaş	183	85 (%44,2)	85,37 (47,36-123,36)
≥65 yaş	126	83 (%68,1)	38,60 (23,78-53,47)

Tüm yaş gruplarında ölen kişi sayısı 168'di. Tüm hastaların ortanca sağkalım süresi 64,07 aydı. Genç hasta grubunda 183 hasta bulunmaktaydı, bu grupta 85 kişi ölmüş olup, ortanca sağkalım 85,37 ay bulundu. Yaşlı hasta grubunda 126 hasta bulunmaktaydı, bu grubun 83'i ölmüş olup, ortanca sağkalım süresi 38,6 ay bulundu.



**Şekil 2:** Tüm hastalarda ortanca sağkalım değerlendirmesi

Şekil 2’de tüm hastalarda total sağkalım eğrisi görülmektedir.

MM hastalarında ek hastalık varlığı, ECOG performans değerlendirmesi, ISS evrelemesi, M protein tipi ve tanı yaşı gibi hastaya ve hastalığa ait parametrelerin sağkalım üzerine etkisi tablo 4.3’te değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.3** Tanı zamanında hastanın ve hastalığın temel özelliklerinin prognoz üzerine etkisi

	Toplam hasta n:309	Ölen hasta n:168 (ölen/toplam hasta)	Ortanca sağkalım (uç değerler)	P
<b>Ek Hastalık</b> Var Yok	201 (%65,0) 108 (%35,0)	127 (%63,2) 41 (%37,9)	51,60 (36,52-66,68) 115,93 (ulaşılamadı)	<b>0,000</b>
<b>ECOG</b> 0 1 2 3 4 Veri yok	71 (%22,9) 42 (%13,6) 30 (%10) 7 (%2,3) 3 (%0,9) 156 (%50,5)	23 (%32,4) 28 (%66,7) 24 (%80,0) 6 (%85,7) 3 (%100) 84 (%53,8)	115,93 (67,42-164,44) 51,60 (17,85-85,36) 35,97 (0,00-72,69) 13,87 (10,19-17,55) 1,23 (0,59-1,87)	<b>0,000</b>
<b>Evre</b> 1 2 3 Veri yok	94 (%30,4) 67 (%21,7) 107 (%34,6) 41 (%13,3)	34 (%36,2) 37 (%55,2) 73 (%68,2) 24 (%58,5)	104,53 (74,99-134,08) 63,87 (42,01-85,72) 35,17 (25,14-45,19)	<b>0,000</b>
<b>M bandı</b> IgA lambda IgA kappa IgG lambda IgG kappa Lambda hafif zincir Kappa hafif zincir Diğer* Veri yok	27 (%8,7) 25 (%8,1) 57 (%18,4) 104 (%33,7) 35 (%11,3) 18 (%5,8) 7 (%2,3) 36 (%11,7)	12 (%44,4) 16 (%64,0) 33 (%57,9) 49 (%47,1) 16 (%45,7) 9 (%50,0) 5 (%71,4) 13 (%36,1)	107,67 (47,95-167,39) 34,63 (10,57-58,70) 70,07 (33,64-106,49) 65,47 (39,69-91,24) 59,00 (49,51-68,50) 146,27 (0,00-301,79) 24,40 (ulaşılamadı) 69,13 (25,55-112,72)	0,494
<b>Tanı yaşı</b> 50> 50-59 yaş 60-69 yaş 70<	51 (%16,5) 79 (%25,6) 93 (%30,1) 86 (%27,8)	22 (%43,1) 39 (%49,4) 41 (%44,1) 66 (%76,7)	115,93 (32,11-199,76) 85,37 (35,66-135,07) 94,73 (57,04-132,43) 25,03 (14,98-35,09)	<b>0,000</b>

Ek hastalık varlığının prognoz üzerine etkisi değerlendirildi. 201 hastanın ek hastalığı bulunmaktaydı, 108 hastanın ek hastalığı yoktu. Ek hastalığı bulunan grupta ortanca sağkalım 51,60 ay iken, ek hastalığı bulunmayan grupta ortanca sağkalım 115,93 ay bulundu. Ek hastalık varlığı sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak etkilemekteydi.

ECOG performans değerlendirmesi hasta epikrizlerinden derlenmiş olup sistemde bu konuda verisi olmayanlar 'veri yok' şeklinde ayrı gruplandırıldı. 156 hastanın ECOG değerlendirmesine ulaşılamadı, 153 hastada ECOG değerlendirmesine ulaşıldı. 71 hasta ECOG 0, 42 hasta ECOG 1, 30 hasta ECOG 2, 7 hasta ECOG 3, 3 hasta ECOG 4 grubunda bulunmaktaydı. ECOG 0 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 115,93 ay, ECOG 1 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 51,60 ay, ECOG 2 olan hastaların

ortanca sağkalım süresi 35,97 ay, ECOG 3 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 13,87 ay, ECOG 4 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 1,23 ay bulundu. ECOG değerlendirmesine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı.

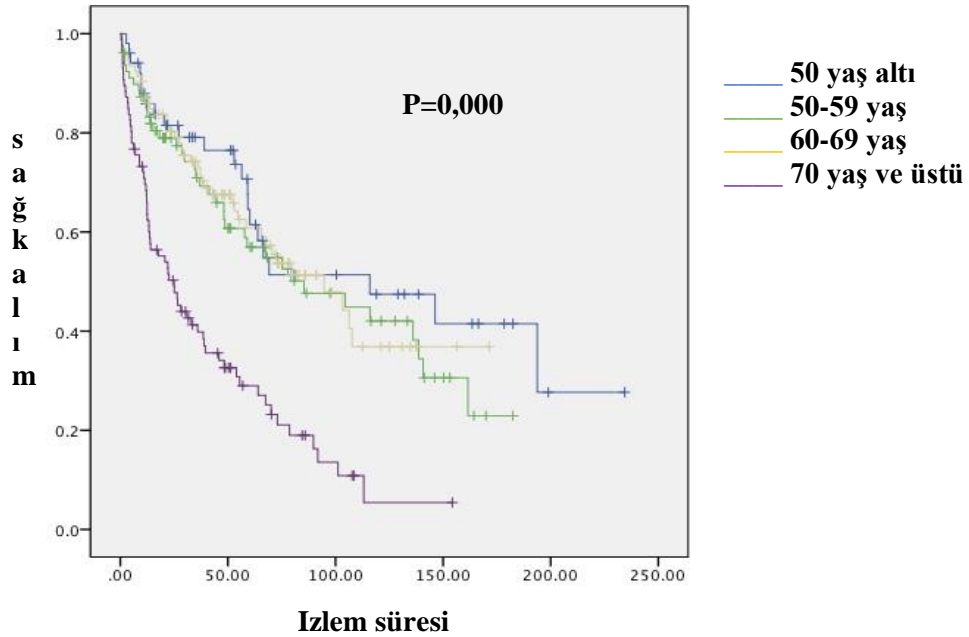
ISS evrelemesi veri tabanındaki sonuçlardan derlenmiş olup, tedavi verilmeden önce beta2 mikroglobulin ve albümin değerlerine bakılarak hesaplandı. Sistemde bu konuda verisi olmayan hastalar ‘veri yok’ şeklinde ayrı olarak gruplandırıldı. 41 hastanın verisine ulaşılamadı. Evre 1 de bulunan hastaların ortanca sağ kalım süresi 104,53 ay, evre 2 grubunda bulunan hastaların ortanca sağ kalım süresi 63,87 ay, evre 3 grubunda bulunan hastaların ortanca sağ kalım süresi 35,17 ay bulundu. ISS evrelemesine göre üç gruba ayrılan hastaların sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

M bandının farklı oluşunun prognoz üzerine etkisi değerlendirildi. Monoklonal protein 27 hastada IgA lambdaydı. Bu hastaların 12’sinin ölmüş olup, ortanca sağkalım süresi 107,67 aydı. IgA kappa grubunda 25 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 16’sı ölmüş olup, ortanca sağkalım sürelerinin 34,63 ay bulundu. IgG lambda grubunda 57 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 33’ü ölmüş olup, ortanca sağkalım sürelerinin 70,07 ay olduğu görüldü. IgG kappa grubunda 104 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 49’ü ölmüş olup, ortanca sağkalım süreleri 65,47 ay bulundu. Lambda hafif zincir grubunda 35 hasta vardı. Bu hastaların 16’ı ölmüş olup ortanca sağkalım süreleri 59,00 ay bulundu. Kappa hafif zincir grubunda 18 hasta vardı. Bu hastaların 9’u ölmüş olup, ortanca sağkalım süreleri 146,27 ay bulundu. Kappa ve lambda hafif zincir eşit oranda bulunan, IgD lambda ve nonsekretuar olan hastalar ‘diğer’ grubuna dahil edildi, 7 hasta bulunmaktaydı, bu hastaların 5’i ölmüş olup, ortanca sağkalım süreleri 24,40 ay bulundu. 36 hastanın ise M protein verilerine ulaşılamadı. M bandının farklı oluşunun prognoz üzerinde etkisi bulunmamaktaydı.

Hastaların tanı aldıkları yaş gruplarına göre izlem süreleri değerlendirildi. 50 yaş altı hasta grubunda 51 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 22’si ölmüş olup, ortanca sağkalım süresi 115,93 ay bulundu. 50-59 yaş arasında tanı alan 79 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 39’u ölmüş olup, ortanca sağkalım süreleri 85,37 ay bulundu. 60-69 yaş arasında 93 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 41’i ölmüş olup, ortanca sağkalım süreleri 94,73 ay bulundu. 70 yaş üstü 86 hasta tanı almış olup, bu hastaların 66’sı ölmüştü, ortanca sağkalım süresinin 25,03 ay bulundu. Tanı aldıkları

yaş grupları karşılaştırıldığında sağkalım sürelerinde anlamlı farklılığa neden olduğu görülmüştür.

Yaş gruplarına göre Kaplan Meier ile yapılan ortanca sağkalım analizi grafik olarak Şekil 3'te bulunmaktadır.



Şekil 3: Yaş dönemlerine göre total sağkalım süreleri

Şekil 3'te hastaların tanı aldığı yaş gruplarına göre sağkalımdaki değişim görülmektedir. Tanı yaşı ilerledikçe ortanca sağkalımın giderek azaldığı bu şekilde görülmektedir.

Bir önceki tabloda hasta ve hastalığa bağlı parametrelerin sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Tablo 4.4'te ise çeşitli tedavi seçeneklerinin prognoza etkileri değerlendirilmiştir. Yirmi yıllık süreç, yeni nesil tedavilerin geri ödeme kapsamına girdiği zaman dilimlerine ayrılarak, hangi dönemde tanı alındığının total sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca tanı tarihleri beşer yıllık dilimlere ayrılarak sağkalım süreleri kıyaslanmıştır.

**Tablo 4.4** Tedavi yöntemlerinin ve tanı zamanlarının sağkalım üzerine etkisi

	Toplam hasta n:309	Ölen n:168 (ölen/toplam hasta)	Ortanca sağ kalım (uç değerler)	P
<b>Kök hücre nakli</b>				<b>0,000</b>
Yapılmış	136 (%44,0)	53 (%36,8)	115,93 (64,78-167,09)	
Yapılmamış	173 (%56,0)	115 (%72,7)	35,97 (22,29-49,64)	
<b>İlaç dönemi</b>				0,883
2004 öncesi*	10 (%3,2)	8 (%80,0)	9,70 (0,00-27,00)	
2004-2006**	20 (%6,4)	14 (%70,0)	51,60 (0,00-137,36)	
2006-2009***	37 (%11,9)	25 (%67,6)	85,37 (11,27-159,47)	
2009 sonrası****	242 (%78,5)	121 (%50,0)	60,17 (51,14-69,19)	
<b>Tanı zamanı</b>				0,510
2007 öncesi	51 (%16,5)	38 (%74,5)	53,97 (11,54-96,39)	
2008-2012	76 (%24,6)	48 (%63,2)	72,73 (47,23-98,23)	
2013-2018	130 (%42,1)	65 (%50,0)	60,17 (48,46-71,87)	
2018 sonrası	52 (%16,8)	17 (%32,7)	Ulaşılmadı	

\*2004 yılının yarısından önce yeni nesil tedavi miyelom tedavisinde kullanılmamaktaydı.

\*\*2004 yılının yarısından itibaren talidomid tedavisi kullanılmaya başladı.

\*\*\*2006 yılının yarısından itibaren bortezomib tedavisi kullanılmaya başladı.

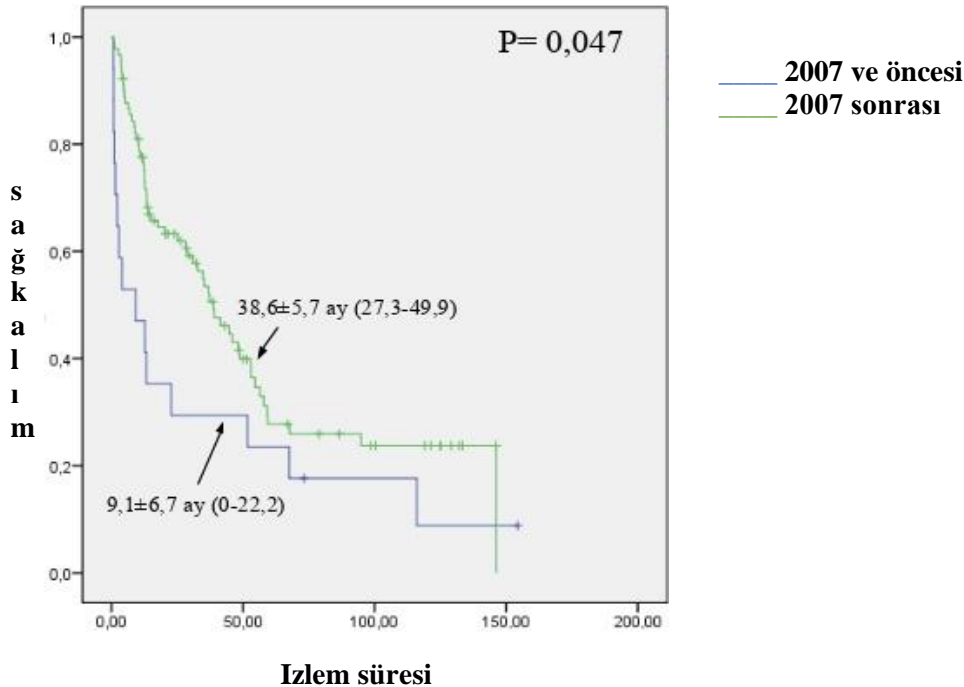
\*\*\*\*2009 yılının yarısından itibaren lenalidomid kullanılmaya başladı.

Kök hücre naklinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Kök hücre nakli yapılmış 136 hasta, nakil yapılmamış 173 hasta bulunmaktaydı. Nakil yapılmış 53 hastanın öldüğü, nakil yapılmamış 165 hastanın 115'inin öldüğü görüldü. Nakil yapılan hastaların ortanca sağkalım süresi 115,95 ay bulunurken, nakil yapılmayan hastaların ortanca sağkalım süresi 35,97 ay olarak bulundu. İzlem süreleri karşılaştırıldığında kök hücre naklinin sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı fark yarattığı görülmektedir.

Yirmi yıllık süreç yeni nesil tedavilerin kullanıma girdiği zaman dilimlerine ayrılarak, hangi dönemde tanı alındığının prognoza etkisi değerlendirildi. 2004 yılının ortası itibariyle talidomid, 2006 yılının ortası itibariyle bortezomib, 2009'dan sonra ise lenalidomid, MM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2004 öncesi tanı alan 10 hasta bulunmaktadır, bu hastaların 8'i ölmüştür, ortanca sağkalım süreleri 9,70 ay bulunmuştur. 2004-2006 arasında tanı alan 20 hasta bulunmaktadır, bu hastaların 14'ü ölmüş olup ortanca sağkalım süresi 51,60 ay bulunmuştur. 2006-2009 arasında 37 hasta tanı almıştır, bu hastaların 25'i ölmüş olup ortanca sağkalım süreleri 85,37 ay bulunmuştur. 2009 sonrası tanı alan 242 hasta tanı almıştır, bu hastaların 121'i ölmüş

olup ortanca sağkalım süreleri 60,17 ay bulunmuştur. Hastalar tanı tarihlerine göre sınıflandırıldığında, içinde buldukları ilaç döneminin sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark yaratmadığı görüldü.

Tanı zamanları beşer yıllık zaman dilimlerine ayrılarak sağkalım süreleri arasındaki fark değerlendirildi. 2007 ve öncesi dönemde 51 kişi tanı almıştı. 38 kişi ölmüş olup, bu gruptaki hastaların ortanca sağkalım süresi 53,97 ay bulundu. 2008-2012 tarihleri arasında 76 kişi tanı almıştı. 48 kişi ölmüş olup, bu gruptaki hastaların ortanca sağkalım süresi 72,73 ay bulundu. 2013-2017 yılları arasında tanı alan 130 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 65'i ölmüştü, ortanca sağkalım süresi 60,17 ay bulundu. Tanı zamanına göre yapılan bu sağ kalım analizi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmadı. MM oldukça heterojen bir hastalıktır. Düşük riskli hastalarda indolan bir hastalık seyri beklendiğinden, bu hastalarda tedavideki ilerlemelerin sağkalıma etkilerini dokümente etmek zordur. Bu sebepten yıllar içerisinde sağkalımın nasıl değiştiği ISS evre 3 hastalıkta ayrıca değerlendirildi. Şekil 4'te görülebileceği üzere 2007 sonrası dönemde tanı alan 90 evre 3 hastanın prognozu bu tarihten önce tanı alan 17 evre 3 hastadan belirgin daha iyi idi.



**Şekil 4:** ISS evre 3 hastalarda 2007 ve öncesi dönem ile sonrası dönemin sağkalım açısından kıyaslanması

MM hastalarında sağkalımı etkilediği düşünülen parametreler önceki tablolarda Kaplan Meier analizi ile değerlendirilmiştir. Sağkalım ile ilişkili parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi tablo 4.5'te bulunmaktadır. ISS evrelendirmesi, yaş dilimi, ECOG performans değerlendirilmesi, ek hastalık varlığı, kök hücre nakli yapılması, M bandı, ilaç dönemi değerlendirmeye dahil edilmiştir. İlaç dönemi yeni nesil tedavilerin kullanıma girdiği zaman dilimlerini içermektedir. Bu tek ve çok değişkenli analizler Cox Regression ile analiz edilmiştir.

**Tablo 4.5** Prognozu etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri

Prognostik Faktör	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	Hazard oranı (%95 güven aralığı)	P değeri	Hazard oranı (%95 güven aralığı)	P değeri
Evre	1,48 (1,24-1,76)	<b>0,000*</b>	1,46 (1,11-1,93)	<b>0,007*</b>
Yaş dilimi	1,51 (1,28-1,77)	<b>0,000*</b>	1,47 (1,11-1,96)	<b>0,007*</b>
ECOG	1,73 (1,38-2,16)	<b>0,000*</b>	1,26 (0,95-1,67)	0,115
Ek hastalık	1,97 (1,38-2,81)	<b>0,000*</b>	0,84 (0,46-1,53)	0,561
Kök hücre nakli	0,40 (0,29-0,56)	<b>0,000*</b>	0,86 (0,47-1,56)	0,618
İlaç dönemi	0,88 (0,73-1,06)	0,17		
M bandı	1,04 (0,95-1,14)	0,39		

ISS evrelemesi, ECOG performans derecelendirmesi, ek hastalık varlığı, tanı aldığı yaş dilimi, kök hücre nakli, tanı zamanındaki ilaç dönemi, M bandının türü sağkalımı etkileyebilecek parametreler olarak öncelikle tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda evre, yaş dilimi, ECOG, ek hastalık varlığı ve kök hücre nakli sağkalım ile ilişkili bulundu. Evre, yaş dilimi, ECOG, ek hastalık varlığı ve kök hücre nakli çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde evre ve yaş dilimi sağkalım üzerindeki etkisini sürdürmekteydi. Evrenin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde hazard oranı 1,46 (1,11-1,93) olarak, yaş dilimi değerlendirildiğinde ise hazard oranı 1,47 (1,11-1,96) bulundu.

Genç ve yaşlı hasta gruplarında MM için farklı tedavi planı yapılmaktadır. Bu nedenle genç ve yaşlı hastalarda tedavi tercihleri ve farklı yaş gruplarında prognozu etkileyen parametreler ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirme tablo 4.6'da bulunmaktadır.



**Tablo 4.6** Değişik genç ve yaşlı hasta gruplarında sağkalımın değerlendirilmesi

Tedavi yöntemleri	Yaş < 65		P	Yaş ≥ 65		P
	Hasta n: 183	Ortanca Sağkalım (ay)		Hasta n: 126	Ortanca Sağkalım (ay)	
<b>Kök hücre nakli</b>			<b>0,003</b>			<b>0,008</b>
Yapılmış	123	106,33		13	.	
Yapılmamış	60	44,67		113	33,07	
<b>İlk tedavi</b>			<b>0,000</b>			0,390
VAD	114	106,33		36	33,07	
Bortezomib	61	57,83		70	38,60	
Melfalan	7	13,20		17	39,53	
Talidomid	1	.		1	12,43	
Lenalidomid	0	.		2	.	
<b>İlaç dönemi</b>			0,700			<b>0,000</b>
2004 öncesi*	7	136,03		5	1,07	
2004-2006**	13	140,90		8	39,53	
2006-2009***	24	129,21		13	28,53	
2009 sonrası****	139	87,69		93	38,90	

Genç ve yaşlı hasta gruplarında farklı tedavi planlarının yapılması nedeniyle ayrı ayrı değerlendirme yapıldı. Kök hücre naklinin genç hastalarda %65,6 oranında yapıldığı, 65 yaş üstü hastalarda ise kök hücre naklinin %8,4 oranında yapıldığı görülmektedir. Genç hasta grubunda, kök hücre nakli yapılan grubun ortanca sağkalım süresi 106,33 ay iken, nakil yapılmayan grupta bu süre 44,67 ay bulundu. Her iki yaş grubunda kök hücre naklinin prognozda istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu görülmektedir.

Genç ve yaşlı hasta gruplarında, ilk indüksiyon tedavi tercihinin prognoza etkisi değerlendirildi. Bu değerlendirmede genç yaş grubunda VAD ile tedaviye başlanan hasta grubunda ortanca sağkalım süresi 106,33 ay, bortezomib ile tedaviye başlanan hasta grubunda 57,83 ay, melfalan ile tedaviye başlanan hasta grubunda 13,13 ay bulundu. Genç yaş grubunda ilk tedavi olarak VAD ve bortezomib tedavilerinin sıklıkla tercih edildiği görülmektedir. İlk tedavi tercihi genç yaş grubunda sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak etkilemektedir. Yaşlı grupta ise anlamlı farklılığa neden olmadığı görülmektedir.

Yeni nesil tedavilerin kullanıma girdiği zaman dilimlerine göre, genç ve yaşlı hasta gruplarının sağkalım süresi değerlendirildi. Yaşlı grupta 2004 öncesi dönemde tanı alanların sağkalım süresi 1,07 ay, 2004-2006 arası dönemde tanı alanların 39,53 ay,

2006-2009 arası dönemde tanı alanların 28,53 ay, 2009 sonrası dönemde tanı alanların ise 38,90 ay bulundu. Bu grupta tanı zamanının bulunduğu ilaç döneminin sağkalımı etkilediği görülmektedir. Genç yaş grubunda ise tanı aldığı dönemin prognoz üzerinde etkili olmadığı görülmektedir.

Yaşlı hasta grubunda tablo 4.6'da yeni nesil tedavilerin kullanıma girdiği dönemin prognoz üzerine etkisinin görülmesi üzerine (2006 öncesinde tanı alan yaşlı hasta sayısı az olduğu halde) bu yaş grubunda tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ilaç dönemi dahil edilerek tekrarlandı. (tablo 4.7)

**Tablo 4.7** Yaşlı hasta grubunda sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri

Prognostik Faktör	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	Hazard oranı (%95 güven aralığı)	P değeri	Hazard oranı (%95 güven aralığı)	P değeri
Evre	1,57 (1,19-2,05)	<b>0,001*</b>	1,29 (0,82-2,02)	0,265
ECOG	1,59 (1,13-2,25)	<b>0,008*</b>	1,35 (0,91-2,00)	0,139
Ek hastalık	2,55 (1,31-4,97)	<b>0,006*</b>	0,54 (0,16-1,77)	0,307
Kök hücre nakli	0,24 (0,08-0,75)	<b>0,014*</b>	0,32 (0,06-1,64)	0,171
İlaç dönemi	0,73 (0,54-0,99)	<b>0,041*</b>	0,90 (0,53-1,54)	0,706
M bandı	0,99 (0,87-1,11)	0,806		

Yaşlı hastalarda, ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, ek hastalık varlığı, kök hücre nakli, tanı zamanının bulunduğu ilaç dönemi ve M bandı değerlendirilmeye alındı. Tek değişkenli analizde M bandı dışındaki parametrelerin yaşlı grubun prognozu üzerinde etkili olduğu görüldü. Bu parametreler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde anlamlı sonuca ulaşamadı. Tek değişkenli analizde ISS evrelemesinin hazard oranı 1,57 (1,19-2,05), ECOG performans değerlendirmesinin hazard oranı 1,59 (1,13-2,25), ek hastalık varlığının hazard oranı 2,55 (1,31-4,97), tanı zamanının bulunduğu ilaç döneminin hazard oranı 0,73 (0,54-0,99), kök hücre naklinin hazard oranı 0,24 (0,08-0,75) olarak sonuçlandı. Çok değişkenli analizde ise sağkalım ile ilişkili parametre bulunamadı.

OKHN'ne uygun MM hastalarının tedavisinde yeni nesil ajanların kullanımı öncesi, indüksiyon tedavisi olarak VAD kullanılmaktaydı. Yeni nesil tedavilerin geri ödeme kapsamına alınmasıyla, merkezimizde genç ve genel durumu iyi olan hasta grubunda ön planda bortezomib olmak üzere diğer yeni nesil tedaviler kullanılmaya başlandı.

Yaş gruplarına göre Kaplan Meier analizi ile yapılan değerlendirmede tablo 4.6’da genç hasta grubunda indüksiyonda ilk tedavi tercihinin VAD lehine anlamlı sonuca ulaştığı görülmüştü. Genç hasta grubunda indüksiyon ilk tedavi tercihi dahil edilerek prognoz üzerinde etkili olabilecek parametrelerin tek ve çok değişkenli analizleri tablo 4.8’de bulunmaktadır.

**Tablo 4.8** Genç hasta grubunda sağkalımı etkileyen parametrelerin tek ve çok değişkenli analizi

Prognostik Faktör	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	Hazard oranı (%95 güven aralığı)	P değeri	Hazard oranı (%95 güven aralığı)	P değeri
Evre	1,39 (1,11-1,76)	<b>0,005*</b>	1,34 (1,06-1,70)	<b>0,016*</b>
Kök hücre nakli	0,53 (0,34-0,82)	<b>0,004*</b>	0,67 (0,42-1,07)	0,091
ECOG	1,27 (0,85-1,90)	0,251		
Ek hastalık	1,47 (0,94-2,28)	0,090		
VAD vs PI	1,11 (0,84-1,47)	0,458		

Genç hasta grubunda sağkalımı etkileyebilecek parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde evre, kök hücre naklinin yapılmış olması ve ECOG sağkalım üzerinde etkili görülmekteydi. Çok değişkenli analizde ise evrenin sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü. İlk tedavi tercihinin bu analizde prognozda anlamlı fark yaratmadığı görülmektedir.

Myelom tedavisinde yeni nesil tedavilerin miyelom tedavisinde kullanımından önce VAD tedavisi indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktaydı. Yeni nesil tedavilerin kullanıma başlamasıyla birlikte genç hastada indüksiyon tedavisi olarak ön planda bortezomib bazlı tedaviler kullanılmaktadır. Tablo 4.9’da beş yıllık zaman dilimlerinde VAD ve bortezomib bazlı rejimlerin tercih edilme durumları görülmektedir.

**Tablo 4.9** Zamanla indüksiyon tedavi tercihindeki değişim

	VAD protokolü n: 149	Bortezomib bazlı n: 131	Toplam hasta	Pearson Chi-square
2007 ve öncesi	40 (%100)	0 (%0)	40	0,000
2008-2012	51 (%75)	17 (%25)	68	
2013-2017	57 (%46,3)	66 (%53,7)	123	
2018 ve sonrası	1 (%2)	48 (%98)	49	

İndüksiyon tedavisinde zaman içinde gelişen tercih değişikliği tablo 4.9'da görülmektedir. VAD protokolü 2007 ve öncesi dönemde tüm hastalarda indüksiyon tedavisinde kullanılırken 2018 ve sonrası dönemde bir hastada kullanıldığı görülmektedir. Bortezomib bazlı tedaviler indüksiyon tedavisinde VAD protokolünden boşalan yeri doldurmaktadır.

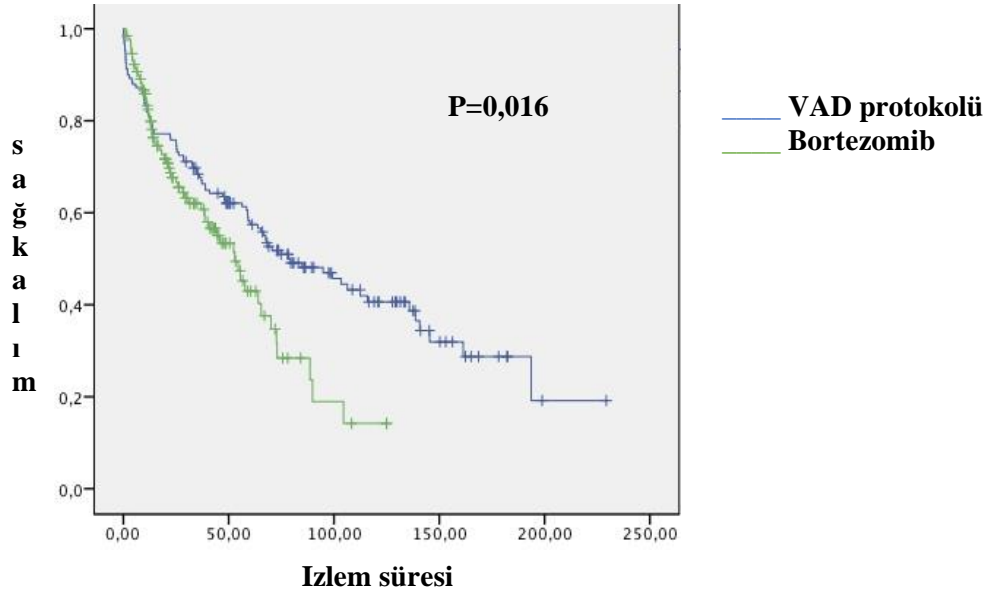
İndüksiyon tedavisinin total sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla tedaviye başlandığı dönemden itibaren sağkalım süresi değerlendirildi. Bu değerlendirmede yeni nesil ajanların tedavide kullanımını öncesi indüksiyon tedavisinde kullanılmakta olan VAD protokolü ve yeni nesil ajanların kullanıma girmesi sonrası dönemde indüksiyonda en çok kullanılmakta olan bortezomib bazlı tedaviler karşılaştırıldı. (tablo 4.10)

**Tablo 4.10:** İndüksiyon tedavi tercihinin sağkalım üzerine etkisi

	Hasta sayısı (n:280)	Ölen (n:147)	Ortanca izlem süresi [uç değerler]
VAD	149	85	79,43 [50,86-108,01]
Bortezomib	131	62	52,97 [41,14-64,79]
P			,016

İndüksiyon tedavisi olarak VAD protokolü ve bortezomib bazlı tedavilerin tercih edilmesinin prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. VAD protokolü veya bortezomib bazlı tedavi tercih edilen 280 hasta bulunmaktaydı. 149 hastada VAD protokolü indüksiyonda ilk tedavi olarak tercih edilmişti. 131 hastada bortezomib bazlı

tedaviler ilk tedavi olarak tercih edilmişti. Tedavi başlangıcından itibaren VAD protokolü kullanılan grupta izlem süresi 79,43 ay iken, bortezomib bazlı tedaviler kullanılan grupta izlem süresi 52,97 ay bulundu. Her iki grup arasında tedavi başlangıcı sonrası izlem süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı.



Şekil 5: İndüksiyon tedavisinin (VAD veya bortezomib bazlı) sağkalım üzerindeki etkisi

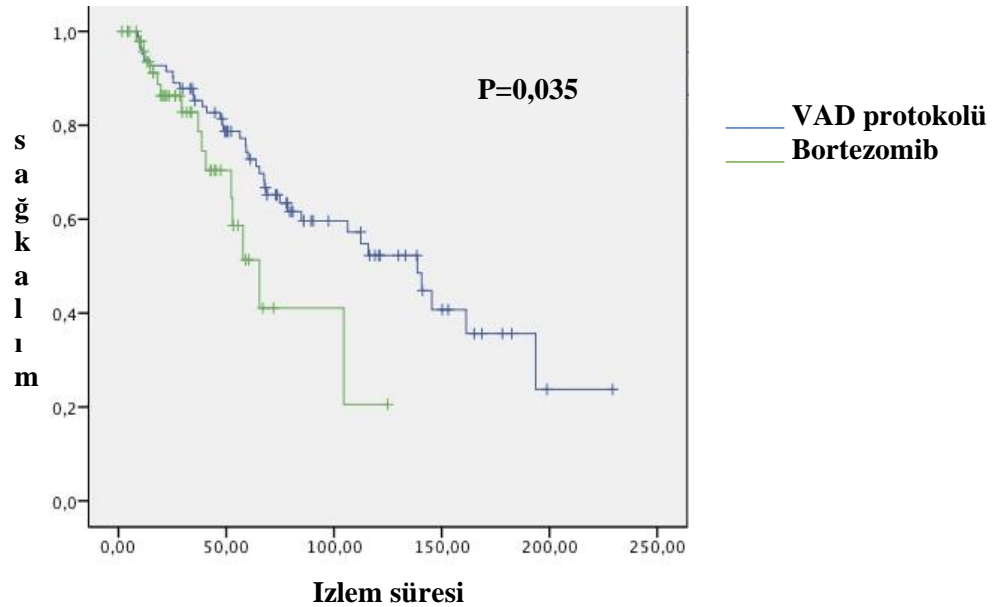
Şekilde VAD protokolü vs bortezomib bazlı tedavilerin indüksiyon tedavisinde kullanımı sonra izlem sürelerinin karşılaştırması görülmektedir. VAD protokolü ile indüksiyon tedavisine başlanan hasta grubunda tedavi başlangıcı sonrası sağkalım süresinin bortezomib bazlı tedavilerden daha fazla olduğu görülmektedir.

MM hastalarında prognozu en çok etkileyen tedavinin OKHN olduğu bilinmektedir. VAD protokolü ve bortezomib bazlı tedavilerin karşılaştırılması amacıyla sadece nakil yapılan hastalardan alt grup oluşturularak tablo 4.11’de değerlendirilmiştir. Böylece kök hücre naklinin yapılmaması durumunda beklenen sağkalım süresinin daha az olmasının VAD ve bortezomib karşılaştırmasını etkilememesi amaçlanmıştır.

**Tablo 4.11:** Nakil hastalarında indüksiyon tedavisinin sağkalım üzerine etkisi

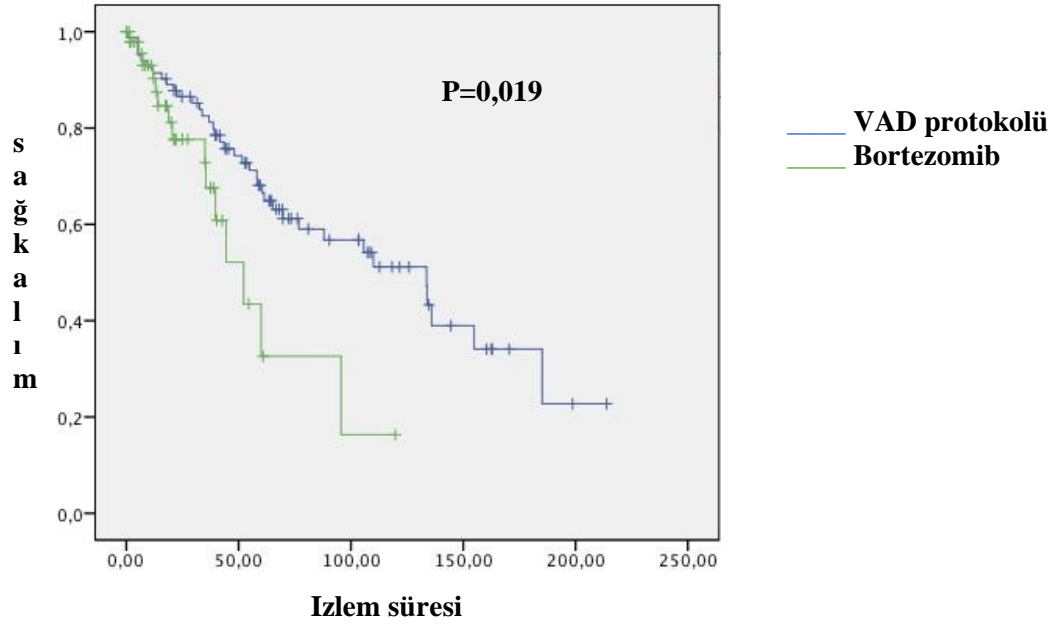
	Hasta sayısı (n:135)	Ölen (n:52)	İndüksiyon sonrası sağkalım [uç değerler]	Nakil sonrası sağkalım [uç değerler]
VAD	82	37	138,70 [100,34-177,07]	133,67 [84,79-182,55]
Bortezomib	53	15	65,47 [47,51-83,42]	52,20 [34,11-70,30]
P			,035	,019

Nakil yapılan hastalarda indüksiyon tedavisinin prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Nakil yapılan ve indüksiyon tedavisi olarak VAD protokolü veya bortezomib tercih edilen 135 hasta bulunmaktaydı. VAD protokolü grubunda 82 hasta, bortezomib grubunda 53 hasta bulunmaktaydı. Tedaviye başladıktan sonraki izlem süreleri karşılaştırıldığında, VAD protokolü grubunda hastaların ortalama izlem süresi 138,70 ayken, bortezomib grubunda ortalama izlem süresi 65,47 aydır. Nakil sonrası dönem karşılaştırıldığında VAD protokolü grubunun izlem süresi 133,67 ay, bortezomib grubunda izlem süresi 52,20 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

**Şekil 6:** VAD veya bortezomib bazlı indüksiyon tarihinden sonra sağkalım

Şekilde nakil hastalarında indüksiyon tedavi tercihinin göre tedavi başlangıcı itibariyle sağkalım sürelerinin karşılaştırması görülmektedir. VAD protokolü ile başlanan nakil

hastalarında tedavi başlangıcından itibaren sağkalım süresinin üstünlük gösterdiği görülmektedir.



**Şekil 7:** VAD veya bortezomib bazlı indüksiyon başlanan hastalarda nakil sonrası sağkalım. Şekilde nakil hastalarında indüksiyon tedavi tercihine göre nakil sonrası sağkalım sürelerinin karşılaştırması görülmektedir. VAD protokolü ile başlanan nakil hastalarında nakilden itibaren sağkalım süresinin üstünlük gösterdiği görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

MM hematolojik maligniteler arasında ikinci sıklıkta görülmektedir. Farkındalığın artması, erken tanı, son yirmi yılda tedavideki gelişmeler ile sağkalımın arttığı düşünülmektedir. Bu durum zamanla sağkalımdaki değişimlerin ve bu değişimlere neden olan parametrelerin değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2001-Ocak 2020 arasında takip edilmiş, tanı aldıktan en geç bir ay sonra merkezimize başvuran, IMWIG kriterlerine uyan 309 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada öncelikle amaç miyelom hastalarında total sağkalım değerlendirmesi ve sağkalımı etkileyen parametrelerin belirlenmesidir. ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, tanı yaşı, ek hastalık varlığı, M bandı gibi hasta ve hastalıkla ilişkili parametrelerin yanında, yeni nesil tedavilerin geri ödeme kapsamına dahil edildiği dönemler, indüksiyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaç ve kök hücre naklinin prognoz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yaş gruplarına göre farklı tedavi planları yapıldığından genç ve yaşlı hasta gruplarında seçilen tedavi yöntemlerinin sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Dış merkezde tanı aldıktan sonra bir ay içinde başvurması şartı esas alınmıştır. Bu kısıtlamanın nedeni, izlem süresi bir aydan kısa olan, bu nedenle merkezimize başvuramayacak hastaların oluşturacağı biası en düşük seviyeye indirmektir.

Bu çalışmada 309 hasta değerlendirildi. Bu hastaların %58,2'sinin erkek, %41,8'inin kadın olduğu görüldü. Literatürde diğer çalışmalarda da erkek sayısının kadın sayısından az oranda yüksek olduğu görülmektedir. (43)

Tüm hastaların ortanca tanı yaşı 62'dir. Literatürdeki çalışmalarda ortanca tanı yaşı 70 yaş olarak bulunmuştur. Kliniğimizde tanı yaşı literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Merkezimizdeki tanı yaşının literatüre göre daha düşük olması, kök hücre nakli amacıyla merkezimize başvuran ve yönlendirilen hastaların sayıca diğer merkezlerden daha çok olması nedeniyle olabilir. Türkiye nüfusunun nispeten genç olması da belirleyici bir faktör olabilir.

Tüm hastalarda ortanca sağkalım süresi 64,07 ay bulundu. Literatüre bakıldığında ortanca sağkalımın 5-6 yıl olduğu görülmektedir. 2018'de miyelom tanısı ve tedavisindeki yeniliklerin değerlendirildiği makalede ortanca izlem süresinin 6 yıl olduğu belirtilmiştir. (44) Çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşıldı.



Hastaların tanı anındaki genel durumlarının total sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, ek hastalık varlığı, ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, M bandı ve tanı yaşı Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi. En az bir ek hastalığı bulunan hastaların ortanca sağkalım süresi 51,60 ay bulunurken, ek hastalığı bulunmayan grupta bu süre 115,93 ay bulundu. Ek hastalık varlığının prognoz üzerine bu etkisi komorbid hastalıklara bağlı yaşam süresindeki azalmayla ilişkili olabilmekle birlikte, yaşlı hasta grubunda komorbid hastaların daha sıklıkla var olması, ayrıca bu hastalarda kök hücre nakli planının yapılmaması ile ilişkili olabilir. ECOG performans değerlendirmesi ve ISS evrelemesinin hastanın ortanca sağkalım süresi ile ilişkisi değerlendirildiğinde ECOG 1'den ECOG 4'e kadar izlem süresinin azaldığı gösterilmiştir. Evre değerlendirmesi ISS kriterlerine göre yapılmıştır. Evre 1 hastalarında ortanca izlem süresi 104,53 ay, evre 2 hastalarında 63,87 ay, evre 3 hastalarında ise 35,17 ay bulunmuştur. Literatürde ise evre 1 62 ay, evre 2 44 ay ve evre 3 29 ay bulunmaktadır. (46) Çalışmamızda evre 1 ve evre 2 hastalarının ortanca izlem süreleri literatüre göre daha fazla bulunmuştur. Bu durumun literatürde ISS evreleme sistemine göre yapılan çalışmaların yakın dönemde yapılmamış olmasından olabileceği düşünülmektedir.

En çok hasta 104 hasta ile IgG kappa kolunda bulunmaktaydı. Tanı aldığı yaş esas alınarak, yaş gruplarına göre sağ kalım analizi yapıldı. Sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Literatürle uyumlu olarak IgG kappa en sık görülen M bandıydı.

Tanı yaşı, 50 yaş altı, 50-59 yaş aralığı, 60-69 yaş aralığı ve 70 yaş ve üstü olarak yaş gruplarına ayrıldı. Ortanca sağkalım süreleri sırasıyla 115,93 ay, 85,37 ay, 94,73 ay, 25,03 aydı. Yaş grupları arasında total sağkalımda istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. 2003-2013 yılları arasında yapılmış benzer bir çalışmada yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalım değerlendirilmesi yapılmış olup, yaptığımız çalışmaya benzer olarak sağkalım yüzdesinin tanı yaşı arttıkça azaldığı görülmüştür. (47) İleri yaş grubunun izlem süresini etkileyecek diğer komorbid hastalıklarının daha fazla olduğu, tedavi planlarının genç hasta grubundan farklı şekilde planlandığı, kök hücre naklinin genç yaş grubunda yapıldığı göz önüne alınmalıdır.

Kök hücre naklinin prognoza etkisi değerlendirildi. OKHN yapılan hastaların ortanca sağkalım süresi 115,93 ay bulunurken, nakil yapılmayan grupta bu süre 35,97 ay bulundu. Pek çok çalışmada miyelomda total sağkalımı en çok etkileyen tedavinin kök

hücre nakli olduğu gösterilmiştir. Kök hücre naklinin başarısını sağlayan bir önemli parametre, nakil öncesi indüksiyon tedavisiyle tam yanıt veya tama yakın yanıt alınmasıdır. MRD negatifliği indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliğinde rezidüel hastalığın bulunmadığını ifade eder, tedavi başarısında önemli yeri bulunmaktadır. Bu durum indüksiyon tedavisinin önemini ortaya koymaktadır. (49) İndüksiyon tedavisi 2000-2010 arası döneme kadar VAD protokolü ile yapılmaktaydı. 2000-2010 yılları arasında yeni tedavilerin kullanıma girmesiyle VAD indüksiyon tedavisinde yerini bu yeni tedavilere özellikle bortezomib içeren protokollere bırakmıştır. Bu durum yeni kullanıma giren bu tedavilerin daha az toksisite ile daha çok MRD negatifliği sağlaması ile ilişkilendirilmiştir. (50)

20 yıllık takip süresi, yeni nesil tedavilerin geri ödeme kapsamına alınarak kullanılmaya başlandığı zaman dilimlerine ayrılarak, bu dönemlerin prognoza etkisi değerlendirildi. 2004 yılının ortasından itibaren talidomid, 2006-2009 yılları arasında bortezomib, 2009 sonrası lenalidomid geri ödeme kapsamına girerek miyelom tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. 2004 öncesi tanı alanlarda ortalama sağkalım süresi 9,70 ay, 2004-2006 yılları arasında tanı alanların ortalama sağkalım süresi 51,60 ay, 2006-2009 arası tanı alanlarda 85,37 ay, 2009 sonrası tanı alanlarda ise 60,17 ay bulunmuştur. Hasta yaşamını sürdürdükçe kullanıma giren diğer yeni nesil ajanları da kullanılabilir. Bu nedenle bu değerlendirme, yeni nesil ajanların prognoza etkisini göstermekten ziyade giderek artan sağkalım sürelerini göstermesi açısından anlamlıdır.

Yirmi yıllık takip süresi beşer yıllık dilimlere ayrıldı, tanı alınan dönemin prognoz üzerine etkisi değerlendirildi. Bu değerlendirme de istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşılamamakla birlikte 2007 öncesinde tanı alan hastaların ortalama sağkalım süresi diğer dönemlerden daha kısa süre olarak bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte giderek artan sağkalım sürelerini göstermesi açısından önemlidir. Üstelik değerlendirme ISS evre 3 hastalara sınırlandığında 2007'den sağkalımda anlamlı bir düzelme dikkati çekmiştir. MM hem indolan hem de çok agresif olabilen bir neoplazidir. İndolan neoplazilerde daha uzun yaşam süresi nedeniyle sağkalımdaki düzelmeyi dokümente etmek zordur. Bu hastalar ilerleyen zamanlarda tanı anında bulunmayan ilaçlara da erişebilmektedir. Çalışmamızda daha agresif hastalığı temsil eden ISS evre 3 hastalarda prognoz düzelmesi belirlenmesi tedavideki gelişmelerin bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Tüm hastalarda sağkalımı etkileyecek parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli parametrelerde sağkalım üzerinde etkisinin olduğu düşünülen ISS evrelemesi, yaş dilimi, ECOG performans değerlendirmesi, ek hastalık varlığı, kök hücre nakli, tanı aldığı ilaç dönemi ve M bandı değerlendirilmiştir. Tanı zamanındaki ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, tanı alınan yaş dilimi, ek hastalık varlığı ve kök hücre naklinin yapılması total sağkalım ile ilişkili olarak belirlendi. Çoklu analizde ise ISS evrelemesi ve tanı aldığı yaş dilimi prognoz üzerindeki etkisini devam ettirmekteydi. Çok değişkenli analizde ISS evrelemesinin hazard oranı 1,46 (1,11-1,93), tanı zamanında bulunduğu yaş diliminin hazard oranı 1,47 (1,11-1,96) bulundu. Böylece tüm hasta gruplarında evre ve yaş grubunun total sağkalım üzerinde etkili olarak belirlendi. Tanı aldığı yaş grubunun prognozu etkilemesi, ilerleyen yaşlarda komorbid hastalıkların varlığı ve ilerleyen yaşlarda kök hücre naklinin yapılmaması nedenleriyle olabilir.

Tedavi planlarının farklı olması nedeniyle genç ve yaşlı hastalar alt gruplara ayrılarak sağkalım açısından değerlendirildi. Genç hastalarda ortalama sağkalım süresi 85,37 ay, yaşlı hastalarda ortalama sağkalım süresi 38,60 ay bulundu. Genç ve yaşlılarda farklı tedavi protokolü uygulandığından tedavi tercihlerinin bu iki grupta ayrı ayrı değerlendirilmesi planlandı. Literatürde yaşlı hasta grubunda ilerleyen dönemlerde sağkalımda değişim olmadığı görülmekte, genç hasta grubunda ise 1950'den bu yana sağkalım sürelerinde artış görülmektedir. Bu durum agresif tedavinin ve kök hücre naklinin genç hasta grubuna yapılması ile ilişkilendirilmiştir. (51)

Genç hasta grubunda kök hücre nakli yaşlılara oranla daha sık yapılmaktadır. İlk tedavi tercihleri genç ve yaşlı hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirildi. Genç hasta grubunda ilk indüksiyon tedavisinin prognoz üzerinde etkili olduğu görüldü. VAD ile tedaviye başlanan grupta ortalama sağkalım süresi 106,33 ay bulunurken, bu çalışmada ikinci sıklıkla başlanmakta olan bortezomib ile tedaviye başlananlarda ortalama sağkalım süresi 57,83 ay bulundu. Bu sonuç literatürden farklılık göstermektedir. Literatürde proteozom inhibitörlerinin kullanıma girdiği dönemden bu yana yapılan çalışmalar bortezomib içeren tedavilerin indüksiyon tedavisinde daha az yan etkiyle, daha sık tam ve tama yakın cevabı sağlaması nedeniyle indüksiyon tedavisinde kullanılması gerekliliğini göstermektedir. IFM2013-04 çalışmasında indüksiyon tedavisinde alkilleyici ajan olarak kullanılan siklofosfamid yeni nesil ajan olan bortezomib ile karşılaştırılmış ve bortezomib tedavisine cevabın daha iyi olduğu gösterilmiştir. (62)

VAD protokolünün indüksiyonda kullanılmasının nedeni ise kemik iliğine zarar vermemesi ve miyelom indüksiyonunda tam cevaba ulaşılabilmesiydi. (52) 2000’li yılların başlarında proteozom inhibitörleri ve immunomodülatör tedavilerin miyelom tedavisinde kullanıma girmesiyle yapılan çalışmalarda özellikle bortezomibin indüksiyon tedavisinde yan etki ve MRD negatifliği açısından avantajları nedeniyle VAD protokolünün yerine geçmiştir. Yeni ajanların kullanıma girmesiyle yapılan bir çalışmada bortezomibin tam cevabı, VAD protokolüne göre daha yüksek ihtimalle sağladığı yönünde olmuştur. (53) İndüksiyon tedavisi sonrası tam cevabın sağlanması tedavi amaçlarında biridir, çünkü tam cevabın sağlanması total sağkalımı arttırmaktadır. (53) Yeni nesil ajanların miyelom tedavisinde kullanıma başlamasıyla ortanca sağkalım süreleri 2001-2005 yılları arasında yaklaşık 4-5 yıl iken, 2006-2010 yılları arasında 6,1 yıl bulunmuş ve sağkalım süresindeki bu artış yeni nesil tedavilere bağlanmıştır. MM kür edilebilen bir hastalık olmadığından relaps beklenen sonudur. Uygulanan tedaviye ve hastalığın indolen veya agresif seyrine göre relaps süreleri değişkenlik gösterir. (63) Çalışmamızdaki VAD protokolü lehine bu sonucun ilişkili iki hipotez olabileceği düşünülmüştür. Birincisi, IMiD ve bortezomib tedavisine direnç gelişimi sonrası beklenen total sağkalım azalmakta, bir çalışmada gösterildiği üzere 9 aya düşmektedir. (62) Bortezomib tedavisinde pek çok direnç yolağı bulunmaktadır. Öncelikle mutasyon, agresom-otofaji aktivasyonu, HSP indüksiyonu, plazma hücre değişikliği gibi mekanizmalar direnç nedeni olmaktadır. Bu nedenle indüksiyon tedavisinde ilk olarak kullanılacak VAD kemoterapi protokolü, OKHN tam veya tama yakın yanıt sağlaması ve relaps durumunda direnç mekanizmalarının gelişmeyecek olması nedeniyle uygun tedavi olarak düşünülebilir. İkinci olarak indüksiyon tedavisi döneminde hasta kemoterapi almaya daha uygun olmaktadır. İndüksiyon tedavisinde ilk basamakta kullanılacak bortezomib tedavisi sonrası gelişen relaps durumunda hastanın genel durumu kemoterapi kullanımına elverişli olmamaktadır. Birçok yeni ajanın bulunduğu günümüzde –temelde bir kemoterapi rejimi olan- OKHN’nin halen sağkalımı uzattığının bilinmesi sitotoksik kemoterapinin doğru konumlanması ile ilgili problemler olduğunu telkin etmektedir. Literatürde bortezomib bazlı tedavi ile klasik sitotoksik kemoterapiyi kıyaslayan çapraz geçişli (“cross-over”) çalışmalar olmaması sitotoksik kemoterapinin önemini değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Bu çalışmada VAD ile indüksiyon başlanan hastalar daha sonra bortezomib kullanabilmişlerdir. Ancak bortezomib ile tedavi

başlanan hastaların istisnalar dışında VAD kullanmamış oldukları öngörülebilir. Bu detaylı tedavi ve yanıt değerlendirmeleri bu tezin amaçları arasında yoktu; ancak sonuçlardan sonra bu detaylı analizleri amaçlayan bir çalışmanın planlanması gereği ortaya çıkmıştır.

Tanı tarihine göre hangi ilaç döneminde tanı aldığı, yaş gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Genç yaş grubunda anlamlı bir farklılık görülmezken, yaşlı hasta grubunda sağkalım süresinin tanı aldığı döneme göre değişiklik gösterdiği ve istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. Bu haliyle yaşlı hasta grubunda prognozda iyileşme olduğu görülmekte ve literatürden farklı bir sonuca ulaşılmaktadır. (50) Kök hücre nakli yaşlı hasta grubunda daha az yapılsa da sağkalımda hem genç hem de yaşlı hasta grubunda etkili olduğu görülmektedir. Bu durum prognozu etkileyen en önemli tedavi yönteminin kök hücre nakli olduğunu desteklemektedir.

Genç yaş grubunda sağkalımı etkileyen parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirmede amaç, genç yaş grubunda kök hücre naklinin daha yüksek oranda yapılması ve genç yaş grubunda ilk tedavi tercihinin sağkalımda anlamlı farklılığa neden olduğunun gösterilmesiydi. Bu grupta, tek değişkenli analizde ISS evrelemesinin ve kök hücre naklinin yapılmasının sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak etkilediği gösterildi. Çok değişkenli analizde ise evrenin sağkalım üzerine anlamlı etkisi devam etmektedir.

İndüksiyon tedavisinde yeni nesil tedavilerin miyelom tedavisinde kullanılmasından önceki dönemde VAD protokolü kullanılmaktaydı. Yeni nesil tedavilerin kullanıma girmesi ile bortezomib bazlı tedaviler ön planda kullanılmaktadır. Bu iki indüksiyon tedavisinin prognoz üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. İndüksiyon tedavisi olarak VAD protokolü veya bortezomib kullanılan hastalardan alt grup oluşturuldu. Bu alt grupta 280 hasta bulunmaktaydı ve tedaviye başladıktan sonraki izlem süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olacak şekilde VAD protokolü lehine sonuçlandı. Kök hücre naklinin sağkalım üzerinde önemli bir etken olduğu bilindiğinden, nakil yapılmış ve indüksiyon tedavisi olarak VAD protokolü veya bortezomib bazlı tedavilerin kullanıldığı bir alt grup oluşturuldu. Böylece OKHN etkeninin sağkalım üzerindeki etkilerinin, indüksiyon tedavilerinin karşılaştırmasında sonucu etkilemesi engellendi. Bu alt grupta bulunan hastalarda tedavi başlangıcı ve nakilden sonraki izlem süreleri karşılaştırıldığında, VAD protokolü lehine sonuçlandı.

Genç hastalarda indüksiyon tedavisinde, VAD protokolü lehine sonuçlanan bu değerlendirme literatür ile ayırım göstermesi açısından anlamlıdır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, kök hücre nakli yapılması planlanan hastaların merkezimize yönlendirilmesi nedeniyle genç yaş grubunun çoğunlukta olmasıdır. Bu kısıtlılığın olabildiğince önlenmesi amacıyla dış merkezde tanı alan hastaların en geç bir ay içinde merkezimize başvurması şartı konmuştur. Bu kısıtlılık aynı zamanda daha genç ve dinç, OKHN aday hastalarda, indüksiyon tedavisinde kemoterapinin daha uygun olabileceğini göstermesi açısından faydalı olmuş olabilir. Çalışmanın amacı miyelom tedavisindeki gelişmelerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesiydi. Zamanla istatistiksel anlamlı fark gösterilmemekle birlikte giderek artan sağkalım süreleri gösterilmiştir. Ancak özellikle genç hasta grubunda ilk indüksiyon tedavisi olarak VAD protokolünün kullanılmasının prognoz üzerine pozitif etkilerinin gösterilmesi literatürden farklıdır. Bu durum literatürdeki diğer değerlendirmelerde sağkalımdaki artışın indüksiyon tedavisinden ziyade diğer basamaklarda kullanılan yeni nesil tedaviler, tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile ilişkili olabilir. Daha geniş ve homojen hasta grupları ile indüksiyon tedavisinin değerlendirilmesi bu bağlamda değerlidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MM'a ileri yaşta görülmekte olan, ikinci en sık hematolojik malignitedir. Tedavi açısından son iki dekada ciddi gelişmeler olmasına rağmen kür edilemeyen bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle tanı ve tedavideki gelişmelerin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi bir gereksinimdir. Bu çalışmada yirmi yıldır merkezimizde tanı almış veya tanıdan sonra en geç bir ay içinde merkezimize başvurmuş ve tedavi edilmiş hastalar sağkalım açısından değerlendirilmiş, sağkalım ile ilişkili faktörler ortaya konmaya çalışılmıştır. Hastaların ortanca tanı yaşı 62 idi. Literatür verilerine göre MM için nispeten genç olan bu yaşın nedeninin ülkemizin yaş profilinin Batı Avrupa ve Birleşik Devletlerden daha genç olması olabilir. Paraprotein tipi ve tanıda ISS evresi gibi hastalık özellikleri beklendiği gibiydi. Tüm kohortta belirlenen ortanca 64,07 ay sağkalım da olağan bir sonuçtur.

Yıllar içinde prognozdeki değişim değerlendirildiğinde belirgin bir farklılık izlenmedi. Bunun nedeni tüm süreç boyunca otolog nakil yapılabiliyor olması ve aşağıda da belirtildiği üzere son yıllarda VAD protokolünün artık kullanılmaması nedeniyle yeni nesil ajanların getirdiği sağkalım avantajının nötralize olması olabilir. Bu çalışmanın bulunduğu zaman diliminde yeni nesil tedaviler miyelom tedavisinde kullanılmaya başlamıştı. Bu tedaviler talidomid, bortezomib, melfalan ve lenalidomidir. Yeni nesil tedavilerin kullanılmaya başlandığı dönemler zaman dilimlerine ayrıldı. Tanının koyulduğu zamanın denk geldiği yeni nesil ilaç dönemine göre sağkalım analizi yapıldı, dönemler arasında anlamlı farklılık görülmedi. 2004 öncesi, 2004-2006, 2006-2009, 2009 ve sonrası döneminde tanı alan hastalar değerlendirildiğinde sırasıyla ortanca sağkalım süreleri, 9,70 ay, 51,60 ay, 85,37 ay ve 60,17 ay olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen tanı zamanı günümüze yaklaştıkça ortanca sağkalım süresinde artış olduğu görülmektedir, anlamlı bir farklılık görülmemesi hasta sayısının yetersizliği dolayısıyla olabilir.

Sağkalımla ilişkili parametreler incelendiğinde şu sonuçlara ulaşıldı:

- 1) Tüm kohortta tek değişkenli analizlerde ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, ek hastalık varlığı, tanı yaşı ve OKHN prognoz ile ilişkili olarak belirlenirken, çok değişkenli analizlerde ISS evrelemesi ve tanı yaşı prognoz ile ilişkili olarak belirlendi.

2) 65 yaş ve üstü hastalarda tek değişkenli analizde ISS evrelemesi, ECOG performans değerlendirmesi, ek hastalık varlığı, OKHN ve ilaç dönemi prognoz ile ilişkili olarak belirlenirken, çok değişkenli analizde anlamlı sonuca ulaşamadı.

3) Genç yaş grubunda yapılan kohort analizinde ise tek değişkenli analizde ISS evrelemesi ve OKHN prognoz üzerinde etkiliyken, çok değişkenli analizde ISS evrelemesi anlamlı olarak belirlendi.

4) OKHN yapılan hastalarda VAD protokolü ve borteomib bazlı tedavilerinin, indüksiyon tedavisinde ilk protokol olarak tercih edilmesinin total sağkalım üzerinde etkileri değerlendirildiğinde VAD ile tedaviye başlanan hastaların total sağkalım süreleri anlamlı olarak daha uzun bulundu.

İlk indüksiyon tedavisinin VAD olmasının olumlu prognostik etkisi daha önce tanımlanmamış, orijinal bir gözlemdir. Literatürde VAD'ın terk edilip yeni nesil ajanların ön plana çıkmasının önünü açan çalışmalar VAD sonrası yeni nesil ajan kullanımına olanak sağlayan çapraz geçişli çalışmalar değildir. Bu konu hakkında daha detaylı analizler ve belki de prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.



### **Kaynaklar**

1. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma, *Semin Oncol. Nurs.* 2017 Aug;33(3) :225-236.
2. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer.* 2019 Aug 1;125(15) :2534-2543.
3. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma, *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Jul 11;113(27-28) :470-6.
4. The discovery of plasma cells: An historical note, *Immunol Lett.* 2017 Aug;188 :64-67
5. Plasma cell development and survival, *Immunol. Rev.* 2010 Sep;237(1) :140-59
6. Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches, *Semin Immunol.* 2008 Feb;20(1) :49-58
7. Understanding the multiple biological aspects leading to myeloma, *Haematologica*, 2014 Apr; 99(4): 605-612
8. Regulation of plasma-cell development, *Nat Rev Immunol.* 2005 Mar;5(3) :230-42
9. Plasma cells: You are what you eat, *Immunol rev.* 2019 Mar; 288(1) :161-177
10. T ve B hücre ontogemisi ve sınıflamaya adaptasyonu, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji A.B.D THD lenfoma kursu, TÜZÜNER N. : 7-11
11. Plasma cell differentiation during the germinal center reaction, *Immunol. Rev.* 2019 Mar;288(1):64-74
12. Plasma cells: The programming of an antibody-secreting machine, *Eur J Immunol.* 2019 Jan;49(1):30-37
13. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy, Elsevier, *Seminars in Oncology*, Volume 43, Issue 6, December 16, pages 676-681
14. Multiple myeloma, *Nature Reviews Disease Primers* 3, Article number: 17046 (2017)
15. PD-L1-PD-1 Pathway in the Pathophysiology of Multiple Myeloma, Division of Diabetes, Endocrinology and Hematology, Department of Internal Medicine, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center,

- Saitama 343-8555, Japan, Department of Hematology, Nippon Medical School, Tokyo 113-8603, Japan, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, Tokyo 113-8603, Japan, Cancers 2020
16. [Multiple myeloma: update on pathophysiology and management], The Japanese Journal of Clinical Hematology, Jan 2018, 59(5) :529-538
  17. Türk Hematoloji Derneği, Mart 2020, Multipl myeloma
  18. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments, Marrow, , Jan 2016 Volume 1364 :32-51
  19. Role of interleukin-6 in the pathogenesis of multiple myeloma, Cell Biology International, April 2000, Volume 24, Issue 4 :195-209
  20. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment, Symposium on Neoplastic Hematology and Medical Oncology, Jan 2016, Volume 91, Issue 1 :101-119
  21. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management, American Journal of Hematology, July 2016, Volume 91, Issue 7 :719-734
  22. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma, Seminars in Oncology, Aug 2017, Volume 33, Issue 3: 225-236
  23. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, American Journal of Hematology, May 2020, Volume 95 Issue 5: 548-567
  24. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance?, Clinical Medicine Journal, Oct 2018; 18(5):391-396
  25. Smoldering multiple myeloma, Blood, May 2015, Volume 125 Issue 20: 3069-3075
  26. Multiple myeloma, British Journal of Hospital Medicine, Feb 2017, Volume:78 No:2: 22-26
  27. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma, European Journal of Cancer Care, Nov 2017;26(6).
  28. Multiple Myeloma and Bone: The Fatal Interaction, Cold Spring Harbour Perspective in Medicine, 2018 Aug. 1;8(8):a031286.
  29. Myeloma light chain cast nephropathy, a review, Journal of Nephrology, 2019 Apr. 32(2):189–198

30. [Hypercalcemia in multiple myeloma], *Nihon Rinsho*, 1995 Mar;53(3): 710-714.
31. Multiple Myeloma: Recognition and Management, ENITZA D. GEORGE, M.D., and RICHARD SADOVSKY, M.D., M.S., State University of New York Health Science Center, Brooklyn, New York, *Am Fam Physician*. 1999 Apr 1;59(7):1885-1892.
32. The use of emergency apheresis in the management of plasma cell disorders, *Transfusion and Apheresis science*, Feb 2018, Volume 57 Issue 1: 35-39
33. Treatment of multiple myeloma: an emphasis on new developments, *Annals of Medicine*, Aug 2009, Volume 38 Issue 2: 111-115.
34. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma, *Blood Cancer Journal*, 2019 Apr., 8;9(4):44.
35. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation, *Cancer treatment Reviews*, Elsevier, Jan 2020, Volume 82: 1-4.
36. Epidemiology of Multiple Myeloma, Update on multiple myeloma, 2018 Feb: 13-21.
37. Deri Bulguları ile Tanı Konulan Bir Multiple Myelom Olgusu, *Türkiye Klinikleri*, 2010; 44(3): 170-173.
38. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial , *Journal of Clinical Oncology*, 37, No:7 March 2019 589-595.
39. The role of maintenance therapy in multiple myeloma, *Blood Cancer Journal*, 2016 Oct. Volume 6: e485(2016)
40. Maintenance and continuous therapy for multiple myeloma, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2018 aUG; 18(8) 751-764.
41. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2018 Nov; 11(11):863-879.
42. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood* 2016 Dec 08; 128(23): 2599-2606.
43. Multiple Myeloma: An Update, *Oman Medical Journal* (2013) Vol. 28, No. 1 :3-11.

44. Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, April 2018: 1091-1110.
45. Special considerations for the treatment of multiple myeloma according to advanced age, comorbidities, frailty and organ dysfunction, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 137, May 2019: 18-26.
46. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma, *Nature, Leukemia*, 2009,23: 3-9.
47. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study, *Haematologica*, Vol. 103, No. 9 2018: 4-6.
48. Survival of Patients With Multiple Myeloma Has Continued to Improve, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 31-June 4, 2019; Chicago, Illinois. Suppl Abstract 8039.
49. Is autologous stem cell transplantation still relevant for multiple myeloma?, *Curr Opin Hamatol.*, 2019 Nov;26(6): 386-391.
50. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma, *Blood cancer J.* 2019 Apr 8;9 (4):44.
51. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy, *Semin Oncol.* 2016 Dec;43: 2-6.
52. [Management of multiple myeloma], *G Ital Nephrol* Nov-Dec 2005, 22 Suppl 33 :46-52.
53. Current standards for first-line therapy of multiple myeloma, *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007, Aug;7 Suppl 5 :207-14.
54. Resistance to proteasome inhibitors and other targeted therapies in myeloma, *Br J Haematol.* 2018 Jul;183(1) :11-28.
55. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology, *Cancer Treat Res.* 2016; 169 :3-12.
56. MRD Testing in Multiple Myeloma: The Main Future Driver for Modern Tailored Treatment, *Semin Hematol.* 2018 Jan;55(1) :44-50.
57. Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation

- therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial, *Ann hematol.* 2012 Feb;91(2):249-56.
58. [Progress in the treatment of multiple myeloma], *Gan To Kagaku Ryoho*, 1997 Jul;24(9) :1079-1088.
59. NCCN Guidelines insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020
60. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, NICE, February 2014: 9-10
61. Changes in survival rate of multiple myeloma after the introduction of bortezomib: a single institutional experience over 20 years, *Ann Hematol.* 2016 Jan;95(1) :63-72
62. Multiple miyelomda yeni ajanlarla güncel tedavi yaklaşımları, *Journal of clinical and experimental investigation*, Vol 9, Number 2, June 2018: 103-104
63. Multiple myeloma: an overview of management, *Palliat Care Soc Pract.* , 2019; 13: 2-5.