T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI

MYELOM HASTALARINDA KEMİK PATOLOJİLERİNİN ÖZELLİKLERİ ve TANIDA veya TAKİPTE GELİŞEN LEZYONLARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Hamza ÇELEBİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI

MYELOM HASTALARINDA KEMİK PATOLOJİLERİNİN ÖZELLİKLERİ ve TANIDA veya TAKİPTE GELİŞEN LEZYONLARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Hamza ÇELEBİ

Doç. Dr. Volkan KARAKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sunduğu tüm katkılar için başta Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin ve Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu olmak üzere Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği hocalarıma,

Tez hazırlama sürecimde, bilgi ve deneyimiyle sağladığı tüm katkılar için tez danışmanım Doç. Dr. Volkan Karakuş'a,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen değerli meslektaşlarım ve kıymetli dostlarım Dr. Sait Emir Şahin, Dr. Lütfullah Zahit Koç ve Dr. Tayfun Ustabaş'a,

Yaptığı tüm fedakârlıklar için yol arkadaşım, koşulsuz destekçim, sevgili eşim Emel Dulkadir Çelebi'ye,

Hayat enerjim, yaşama sevincim, biricik oğullarım Furkan ve Enes'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR iii
ŞEKİLLER iv
KISALTMALAR iv
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. MULTİPL MİYELOM 2
2.1.1. TARİHÇE 2
2.1.2. TANIMLAR 3
2.1.3. TANI KRİTERLERİ 6
2.1.4. YÜKSEK RİSKLİ MİYELOM TANIMLARI 8
2.1.5. TEDAVİNİN TEMEL İLKELERİ 10
2.1.6. YANIT DEĞERLENDİRME 16
2.1.7. KEMİK LEZYONLARI VE PLAZMOSİTOMUN ÖNEMİ 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 40
7. KAYNAKLAR 41

TABLOLAR

Tablo 1. Miyelom tanımlayıcı olaylar.

Tablo 2. Miyelom ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri.

Tablo 3. Soliter plazmositom ve plazma hücreli löseminin tanı kriterleri.

Tablo 4. Ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımayan miyelom tiplerinin özellikleri.

Tablo 5. ISS ve R-ISS evrelemesi.

Tablo 6. R2-ISS evrelemesini belirleyen faktörler.

Tablo 7. R2-ISS evrelemesi.

Tablo 8. Multipl miyelomda yüksek risk ve standart riskli hastalığa ait belirteçler.

Tablo 9. Multipl miyelomda tedavi yanıtı ve nüks kriterleri.

Tablo 10. Cinsiyet, M protein tipi, hastalık evresi ve OKHN durumunun değerlendirilmesi.

Tablo 11. Yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.

Tablo 12. Görüntüleme yöntemleriyle saptanan kemik lezyonlarının değerlendirilmesi.

Tablo 13. Yaş ve cinsiyetin tedavi yanıtına etkisinin karşılaştırılması.

Tablo 14. CRAB ve SLiM kriterlerinin tedavi yanıtına etkisinin karşılaştırılması.

Tablo 15. CRAB ve SLiM kriterlerinin GYO ve NDH düzeyindeki tedavi yanıtına etkisinin karşılaştırılması.

Tablo 16. Kemik lezyonlarının tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesi.

Tablo 17. Relaps tipinin CRAB ve SLiM durumuna göre karşılaştırılması.

Tablo 18. Kemik lezyonlarının relaps tipine etkisinin değerlendirilmesi.

Tablo 19. Demografik ve klinik özelliklerin genel sağkalım açısından karşılaştırılması.

Tablo 20. Kemik lezyonlarının progresyonsuz sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

Tablo 21. Demografik ve klinik özelliklerin progresyonsuz sağkalıma etkisinin karşılaştırılması.

ŞEKİLLER

Şekil 1. OKHN'ye uygun yeni tanı multipl miyelom hastası için önerilen tedavi yaklaşımı.

Şekil 2. OKHN'ye uygun olmayan yeni tanı multipl miyelom hastası için önerilen tedavi yaklaşımı.

Şekil 3. Multipl miyelomda ilk relapsta önerilen tedavi yaklaşımı.

Şekil 4. Multipl miyelomda ilk relapstan sonra gelişen relapslarda önerilen tedavi yaklaşımı.

Şekil 5. Multipl miyelomda uygulanan tedavi protokolüne göre elde edilen tedavi yanıtının değerlendirilmesi.

Şekil 6. OKHN uygulanan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi.

Şekil 7. Yaşın genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

Şekil 8. Renal yetmezliğin genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

Şekil 9. Ekstraosseöz plazmositomun progresyonsuz sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRAB	Hiperkalsemi, Böbrek Hastalığı, Anemi, Kemik Tutulumu
ÇİKY	Çok İyi Kısmi Yanıt
DKK-1	Dickkopf-1 geni
FISH	Floresan In Situ Hibridizasyon
GYO	Genel Yanıt Oranı
IgA	İmmunglobulin A
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
IL-3	İnterlökin-3
IL-6	İnterlökin-6

IMWG	Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISS	Uluslararası Evreleme Sistemi
İH	İlerleyici Hastalık
İİO	İskelet İlişkili Olaylar
KY	Kısmi Yanıt
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MTO	Miyeloma Tanımlayıcı Olaylar
MGUS	Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati
MIP-1α	Makrofaj Inflamatuar Protein-1α
MM	Multipl Miyelom
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MY	Minimal Yanıt
NDH	Nüks Dirençli Hastalık
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
OPG	Osteoprotegerin
OS	Genel Sağkalım
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
R2-ISS	Uluslararası Evreleme Sistemi, 2. Güncelleme
Rd	Lenalidomid, Deksametazon
RANKL	Nükleer Faktör Kappa-B Ligand Aktivatör Reseptörü
R-ISS	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi
sFRP-2	Secreted Frizzled-Related Protein-2 geni
SH	Stabil Hastalık
SLİM	Plazma Hücresi, Hafif Zincir Orani, MRG'de kemik tutulumu
SMM	Smoldering Multipl Miyelom
SOMM	Sekretuar Olmayan Multipl Miyelom
TVDY-BT	Tüm Vücut Düşük Yoğunluklu-Bilgisayarlı Tomografi
TY	Tam Yanıt
VCd	Bortezomib, Siklofosfamid, Lenalidomid
Vd	Bortezomib, Deksametazon
VEGF	Vasküler Endotelyal Growht Faktör
VRd	Bortezomib, Deksametazon, Lenalidomid
Wnt	Wingless/Integrated sinyal yolu

ÖZET

Amaç: MM'nin ana klinik özelliklerinden biri olan kemik hastalığı, hastalık seyri boyunca artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Kemik hastalığının hastalık prognozuna etkisini ele alan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, MM'de tanı anında saptanan litik lezyon, fraktür, osseöz plazmositom ve ekstraosseöz plazmositom tipindeki kemik lezyonlarının tedavi yanıtı, relaps tipi, genel OS ve PFS üzerine etkileri değerlendirilmiş, ayrıca yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ile CRAB/SLiM gibi klinik özelliklerin sağkalım ve tedavi yanıtı üzerindeki etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 1 Ocak 2014–31 Aralık 2024 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde tanı alıp tedavi edilen 684 hasta arasından kriterleri karşılayan 217 MM hastası dahil edildi. Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada kemik lezyonları, DYTV-BT ve/veya PET-BT ve/veya MRG ile değerlendirildi. Kemik lezyonları osseöz plazmositom, ekstraosseöz plazmositom, fraktür ve litik lezyon şeklinde gruplandırıldı. Demografik veriler, CRAB ile SLiM kriterleri, risk sınıflamaları, uygulanan tedavi protokolleri ve relaps özellikleri kaydedildi. Tedavi yanıtı değerlendirmesi, IMWG'nin 2018 kriterlerine göre yapıldı, OS ve PFS Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı, gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 217 hastanın ortanca yaşı 68 olup hastaların %47'si kadın, %53'ü erkekti. Tanı anında kemik lezyonu oranı, görüntüleme yöntemine göre farklılık göstermekle birlikte Kemik tutulumu olan hasta oranı %77 olarak saptandı. Ekstraosseöz plazmositom varlığı, OS ve PFS açısından anlamlı kötü prognozla ilişkiliydi (OS: $p<0,01$, PFS: $p=0,011$). Osseöz plazmositomlu hastalarda sağkalım oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak bu hastalarda gelişen relapslar anlamlı düzeyde klinik tipte seyretti ($p=0,002$). Litik lezyonu bulunan hastalarda sağkalım oranlarında anlamlı farklılık saptanmazken, tedavi yanıtları belirgin şekilde kötüydü ($p=0,009$). Sağkalım süreleri cinsiyete göre farklılık göstermedi. Ancak ileri yaş, daha düşük OS oranlarıyla ilişkiliydi ($p=0,044$). Fraktürler, tedavi yanıtı, relaps tipi veya sağkalımı etkilemedi. Anemi, kemik tutulumu ve plazma hücre oranının yüksekliği daha kötü tedavi

yanıtlarına yol açtı. Hiperkalsemi ve plazma hücre oranının yüksekliği daha şiddetli relapslarla ilişkiliyken, renal tutulum OS'de azalmaya neden oldu.

Sonuç: Bu çalışma, MM hastalarında yaş, kemik tutulum tipi ve CRAB/SLiM gibi klinik özelliklerin tedavi yanıtı, relaps şiddeti ve sağkalım sürelerine etki ederek prognozu belirleyebileceğini göstermektedir. İlerleyen süreçte kemik hastalığının alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, risk sınıflamasının daha doğru yapılmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayarak daha olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kemik lezyonu, multipl miyelom, sağkalım, plazmositom, relaps, kemik hastalığı

ABSTRACT

Objective: Bone disease, one of the main clinical manifestations of MM, is a major cause of increased morbidity and mortality throughout the disease course. Studies evaluating the impact of bone disease on prognosis are limited. This study evaluated the effects of bone lesions—classified as lytic lesions, fractures, osseous plasmacytomas, and extraosseous plasmacytomas detected at diagnosis—on treatment response, relapse type, OS, and PFS. In addition, the effects of demographic factors such as age and sex, and clinical features including the CRAB/SLiM criteria on survival and treatment response were analyzed.

Materials and Methods: Among 684 patients diagnosed and treated for MM at the Hematology Clinic of Antalya Training and Research Hospital between January 1, 2014, and December 31, 2024, a total of 217 patients who met the inclusion criteria were enrolled in this retrospective study. Bone lesions were evaluated using low-dose whole-body CT, PET-CT, and/or MRI, and classified as osseous plasmacytoma, extraosseous plasmacytoma, fracture, or lytic lesion. Demographic data, CRAB criteria and SLiM criteria, risk classifications, treatment regimens, and relapse characteristics were recorded. Treatment response was assessed according to the 2018 criteria of the IMWG. OS and PFS were estimated using the Kaplan–Meier method, and differences between groups were analyzed using the log-rank test.

Results: The median age of the 217 included patients was 68 years; 47% were female and 53% were male. The rate of bone lesions at diagnosis varied by imaging modality, while bone lesion positivity was 77%. The presence of extraosseous plasmacytoma was significantly associated with poorer prognosis for both OS and PFS (OS: $p<0.01$; PFS: $p=0.011$). Osseous plasmacytomas were not associated with differences in survival rates, but patients with these lesions experienced significantly more clinical relapses ($p=0.002$). Lytic lesions were not associated with differences in survival but were significantly associated with poorer treatment responses ($p=0.009$). Survival did not differ by sex, but advanced age was associated with shorter OS ($p=0.044$). Fractures were not associated with treatment response, relapse type, or survival. Anemia, bone lesions, and elevated plasma cell ratio were associated with poorer treatment responses, whereas hypercalcemia and elevated plasma cell ratio were related to more severe relapses, and renal involvement was associated with reduced OS.

Conclusion: This study demonstrates that in patients with multiple myeloma, age, type of bone involvement, and clinical features such as CRAB/SLiM criteria influence treatment response, relapse severity, and survival, thereby affecting overall prognosis. Future studies evaluating bone disease subtypes separately may contribute to more accurate risk stratification and the development of individualized treatment strategies, ultimately leading to improved clinical outcomes.

Keywords: Bone lesion, multiple myeloma, survival, plasmacytoma, relapse, bone disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan MM, kemik iliği kökenli, anormal plazma hücre klonunun sebep olduğu, artmış monoklonal immünglobulin üretimi ile seyreden bir hastalıktır (1). Erkek popülasyonda risk 1,5 kat daha yüksektir (2). Ortalama tanı yaşı 69 olup, tanı anında 40 yaşın altında olan hasta oranı %2 olarak bildirildi. Hastaların başvuru şikayeti sıklıkla halsizlik ve kemik ağrısıdır. Hastalık, tanıda kullanımı klasikleşen CRAB kriterlerinin bileşenleri ile karakterizedir. Tanı anında anemi %75, kemik lezyonları %80, kalsiyum yüksekliği %15 ve renal hasar %20 oranında görülmektedir. CRAB kriterleri, 2014 yılında tanımlanan SLiM kriterleri ile güncellenmiş, bu sayede son organ hasarı gelişmeden tedaviye başlanmasının yolu açıldı (3).

Multipl miyelomda kemik tutulumunun patogenezi, osteoklastik hiperaktivite temeline dayanır. Kemik hastalığı, osteopeni ile prezente olabileceği gibi, başta aksiyel iskelet olmak üzere iskelet sisteminde yaygın litik lezyonlar, patolojik fraktürler veya kortikal kemik destrüksiyonu yapan kitleler, yani plazmositomlarla seyredebilir. Kemik hastalığına bağlı yaygın ağrılar, spinal kord basıları ve bunlara bağlı gelişen tüm komplikasyonlar İİO olarak adlandırılır (4, 5).

Osseöz plazmositomlar, kemik iliğine komşu alanda kortikal kemiği destrükte eden, kemik ile ilişkili lezyonlardır. Osseöz plazmositomlar ve kemik iliğiyle anatomik ilişkisi olmayan, uzak organ tutulumu şeklinde seyreden ekstraosseöz plazmositomlar, artmış oranda yüksek riskli hastalık ve kötü prognostik seyir ile ilişkilidir (6, 7). Tanı anında veya takip sürecinde kemik fraktürü olan hastalarda ölüm riski, fraktürü olmayan hastalara kıyasla daha yüksek saptandı (8). İİO ile ilgili çalışma verileri sınırlı olsa da, İİO'lar multidisipliner yaklaşım gerektiren, uzamış tedavi süreçlerine yol açmakta ve artmış morbidite ile mortalitenin önemli bir nedeni olmaktadır (9).

Bu çalışmada, MM'de osseöz plazmositom, ekstraosseöz plazmositom, litik lezyon ve fraktür şeklinde izlenebilen kemik tutulumlarının prognoz üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL MİYELOM

2.1.1. TARİHÇE

Multipl miyelom üzerine ilk klinik tanımlamalar 19. yüzyıla dayansa da, hastalığın asırlardır var olduğuna işaret eden paleopatolojik bulgulara rastlandı (10). MM ile ilişkili en eski bulgular, milattan önce 3200–500 yılları arasında Mısır'da ve milattan sonra 1400–1800 yılları arasında Güney Almanya'daki iskeletlerde gözlemlenen litik kemik lezyonlarıdır (10).

Modern tıpta belgelenmiş ilk MM vakası, 1844 yılında Samuel Solly tarafından tanımlanan Sarah Newbury olgusudur. Onu takip eden en bilinen vaka ise 1846'da Thomas Alexander McBean'dir. McBean'in idrarında tespit edilen anormal protein, Henry Bence Jones tarafından tanımlanarak literatüre "Bence Jones proteini" olarak geçti. Bence Jones, tanımladığı proteinin ısı ile çökelip yeniden çözünebilme özelliğini belirleyerek MM'nin biyokimyasal tanısına önemli katkıda bulundu. Bu protein, sonraki yıllarda hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir biyobelirteç haline geldi (11).

Otto Kahler, 46 yaşındaki bir hekimde hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini tanımladı. Bu nedenle bir dönem "Kahler hastalığı" olarak anılan hastalığın, ilk kez "multiple myeloma" olarak adlandırılması 1873 yılına dayanır. Von Rustizky, sekiz ayrı kemik iliği tümörü saptadığı bir vakada hastalığı, günümüzde de kullanılan adıyla tanımladı. Arne Tiselius'un 1937'de serum proteinlerini elektroforez yöntemiyle ayırmasıyla monoklonal ve poliklonal gammopati kavramları gelişti (11). Bu ayrımı klinik düzeyde ilk tanımlayan kişi ise Jan Waldenström'dür. Waldenström'ün bu tanımı, günümüzde MGUS kavramının temelini oluşturdu (12).

Melphalan ve steroid kombinasyonu, 1960'larda standart tedavi haline geldi. Yüksek doz melphalan sonrası OKHN uygulanması 1990'larda yaygınlaştı (11).

Talidomidin, relaps ve refrakter hastalıklardaki etkinliği 1999 yılında net olarak gösterildi (13). Bunu 2003'te bortezomib ve 2006'da kullanıma giren lenalidomid takip etti (14, 15).

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu, 2003 yılında ilk standardize edilmiş tanı kriterlerini yayımlayarak MGUS'u da tanımladı (16). Hafif zincir MGUS'un tanımlanması ise 2010 yılına denk gelmektedir (17). IMWG tarafından 2003'te belirlenen tanı kriterleri 2014 yılında güncellendikten sonra, 2019 yılında ise biyobelirteç temelli yaklaşımla "smoldering multipl miyelom (SMM)"dan MM'ye giden süreç risk sınıflamasına dayalı olarak tanımlandı (18, 19).

2.1.2. TANIMLAR

Miyelom ilişkili öncül durumlar: Plazma hücre neoplazisi olarak tanımladığımız MM, MGUS veya SMM olarak adlandırılan prekanseröz bir zeminden gelişir. MGUS ve SMM, kemik iliğinde klonal plazma hücreleri ve serumda M proteini bulunmasına karşın CRAB kriterlerinin yokluğu ile karakterize, miyelom öncülü tablolardır. SMM'de kemik iliğindeki klonal plazma hücre oranı ve M protein düzeyi MGUS'a göre daha yüksektir. Klinik semptom olmaması nedeniyle bu tablolar genellikle insidental olarak saptanır. MGUS'un MM'ye evrilme oranı yıllık %1 olarak tahmin edlimektedir (20). SMM'nin tanıdan sonraki beş yıl içerisinde MM'ye progrese olma riskinin ise %10 olduğu tahmin edilmektedir (21).

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati: MGUS'un 50 yaş üzeri popülasyondaki oranı %3 olarak belirtilmektedir. Serum M protein düzeyi 3 g/dL'nin altında, kemik iliği plazma hücre oranı ise %10'un altındadır. MGUS, serumdaki monoklonal immünglobulin tipi ve hafif zincir düzeyine göre, IgM tipi MGUS, IgM dışı tip MGUS ve hafif zincir MGUS olmak üzere üç alt tip olarak sınıflandırılır (22).

İmmünglobulin M dışı tip MGUS, serumda monoklonal IgG veya IgA varlığı ile karakterizedir. IgG tipi (yaklaşık %70) en sık görülen MGUS alt tipidir ve AL amiloidoz, MM veya soliter plazmositoma dönüşüm riski taşır (22).

İmmünglobulin M tipi MGUS, serumda monoklonal IgM varlığı ile karakterizedir. MGUS vakalarının yaklaşık %15–20'sini oluşturur. Bu tipte plazma hücrelerinden ziyade lenfoplazmositer hücre grubunda artmış proliferasyon izlenir. Sıklıkla Waldenström makroglobulinemisine, nadiren de başta kronik lenfositik lösemi olmak üzere diğer lenfoid malignitelere dönüşüm riski mevcuttur (23).

Hafif zincir MGUS, yalnızca serbest kappa veya lambda hafif zincirlerin monoklonal artışı ile karakterizedir. Serum immunofiksasyonda M proteini

saptanmaz. Tüm MGUS olgularının %1'inden azını oluşturur. Hafif zincir MM veya AL amiloidoza dönüşüm riski taşır (22,24).

Tanı anındaki M protein düzeyi ve takip eden bir yıl içindeki M protein artışı, MGUS'un progresyonunda önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca IgM veya IgA tipi M protein taşıyan hastalar, IgG tipi M protein taşıyanlara kıyasla daha yüksek progresyon riski taşırlar. Normal hafif zincir oranına sahip hastalara göre anormal hafif zincir oranına sahip olanlarda progresyon riskinin daha yüksek olduğu gösterildi (24).

Smoldering multipl miyelom: MGUS ile MM arasında konumlandırılabilecek öncül bir hematolojik malignitedir. SMM, asemptomatik olmasına karşın, yıllık %10 malignleşme riski ile MGUS'a kıyasla daha yüksek malign dönüşüm riski taşır. CRAB bulguları izlenmez. Serum M protein düzeyi 3 g/dL'nin üzerinde, kemik iliğindeki plazma hücre oranı ise %10–60 düzeyindedir (25).

Smoldering multipl miyelomda MM'ye ilerleme riski, bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle yakından ilişkilidir. Serum M-proteini düzeyinin 2 g/dL'nin üzerinde olması, serbest hafif zincir oranının 20'nin üzerinde bulunması ve kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonunun %20'den fazla olması, hastalığın ilerleme olasılığını belirleyen başlıca risk faktörleridir. Bu üç parametre, hastaları farklı risk kategorilerine ayırmakta kullanılmaktadır. Hiçbir risk faktörü taşımayan olgular düşük risk grubunda yer almakta olup, iki yıl içinde MM'ye ilerleme olasılıkları yaklaşık %6'dır. Tek bir risk faktörüne sahip hastalar orta risk grubunu oluşturmakta ve bu grupta iki yıllık progresyon oranı yaklaşık %18'e yükselmektedir. İki veya üç risk faktörünün birlikte bulunduğu yüksek riskli olgularda ise iki yıl içinde MM'ye dönüşüm oranı %44'e kadar çıkmaktadır (19).

Multipl miyelom: MM, MGUS veya SMM olarak tanımlanan premalign tabloların, kemik iliğinde artmış malign plazma hücre proliferasyonu ve organ hasarı bulguları ile seyreden sürece ilerlemesiyle karakterize bir hematolojik malignitedir. Tanı, morfolojik ve biyokimyasal verilerin yanı sıra, MTO olarak kabul edilen klinik bulgular ile desteklenir. CRAB kriterleri, tanının temel ölçütüdür. 2014 yılında IMWG, bu kriterleri genişleterek bazı biyolojik belirteçleri MTO kapsamına aldı. SLiM olarak tanımlanan bu belirteçler, hastalığın agresif seyredebileceğini öngörerek

erken müdahale olanağı sağlar. Bu durum, morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik proaktif bir yaklaşım sunduğu gibi, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de önem taşır (26,27).

Soliter plazmositom: Soliter plazmositom tanısı, IMWG tarafından belirlenen dört temel kriterin varlığı ile konur. İlk olarak, kemik ya da yumuşak dokuda yer alan ve biyopsi ile klonal plazma hücrelerinden oluştuğu doğrulanan tek bir lezyonun varlığı gerekir. İkinci olarak, kemik iliğinde klonal plazma hücre infiltrasyonunun bulunmaması, yani kemik iliği yapısının normal sınırlarda olması tanı için zorunludur. Kemik grafileri, BT veya MRG'de primer lezyon dışında iskelet sisteminde ek tutulumun olmaması üçüncü kriterdir. Son olarak, miyeloma bağlı organ ya da doku hasarını gösteren bulguların olmaması gerekir (28).

Plazma hücreli lösemi: Periferik kanda dolaşan plazma hücrelerinin artışı ile tanımlanan, nadir ancak oldukça agresif seyirli bir plazma hücre malignitesidir. Tanı için periferik kanda mutlak plazma hücre sayısının $\geq 2 \times 10^9$/L veya lökositlerin %20'sinden fazlasının plazma hücresi olması gereklidir. Ancak son yıllardaki çalışmalar, %5'in üzerindeki plazma hücre oranına sahip olgularda da benzer prognostik seyir izlendiğini gösterdi. Bu nedenle %5 ve üzeri plazma hücre oranı artık tanısal kriter olarak kabul edilmektedir (29).

Plazma hücreli lösemi, primer olabileceği gibi önceden MM tanısı almış hastalığın ilerlemiş formu şeklinde de prezente olabilir. Yüksek proliferatif aktivite, sitogenetik anomaliler ve kötü prognoz ile seyreder. Hastalığın klinik bulguları arasında CRAB semptomları, ekstramedüller tutulum, yüksek serum LDH düzeyi ve hipoalbüminemi yer alır. Plazma hücreli malignitelerin en kötü prognozlu formunu temsil eden bu tabloda, erken tanı ve yoğun tedavi stratejileri uygulanmasına rağmen sağkalım süresi oldukça kısadır (28).

Ölçülebilir hastalık: IMWG tanımına göre, MM'de ölçülebilir hastalık, aşağıdaki üç kriterden en az birinin varlığıyla tanımlanır:

- Serumda 1 g/dL'nin üzerinde M proteini bulunması,
- 24 saatlik idrarda 200 mg'dan fazla protein atılımı,
- Tutulan/tutulmayan hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması (30).

Kemik iliğinde %10'un üzerinde klonal plazma hücre varlığına rağmen ölçülebilir hastalık kriterlerinin saptanmaması mümkündür. SOMM, serum ve

idrarda monoklonal immünglobulin tespit edilemeyen ve normal hafif zincir düzeyleriyle seyreden, MM'lerin %1–2'sini oluşturan nadir bir tiptir. Oligosekretuar MM, ölçülebilir hastalık kriterlerini karşılamayan, <200 mg/gün proteinüri ve <1 g/dL serum serbest hafif zincir düzeyi ile seyreden bir tablodur (31).

Gelişmiş ölçüm teknikleri sayesinde, SOMM olarak sınıflandırılan bazı olguların gerçekte düşük düzeyde immünglobulin üreten oligosekretuar MM olduğu gösterildi. SOMM'da, immünglobulin sentez veya sekresyonunun bozulmasına neden olan genetik ya da moleküler düzeydeki defektler karakteristiktir. Bu defektlerin çeşitliliği, hastalığın biyolojik davranışındaki değişkenliğin temel nedenidir. Tanı anında oligosekretuar patern göstermeyen ancak relapsta oligosekretuar tipe dönüşen olgular, tanıda zaten oligosekretuar karakterde olanlardan daha agresif seyretmektedir (31).

2.1.3. TANI KRİTERLERİ

Tablo 1. Miyelom tanımlayıcı olaylar (18).

CRAB	C (Hiperkalsemi): Serum kalsiyum düzeyinin serum referans üst sınırının en az 1 mg/dL üzerinde olması veya >11 mg/dL olması R (Böbrek yetmezliği): Serum kreatinin düzeyinin >2 mg/dL olması veya kreatinin klirensinin <40 mL/dk olması A (Anemi): Hemoglobin düzeyinin, serum referans alt değerinden en az 2 g/dL düşük olması veya <10 g/dL olması B (Kemik lezyonu): PET-BT, BT veya kemik grafileriyle gösterilmiş litik kemik lezyonlarının varlığı
SLiM	S (Plazma hücresi): Kemik iliğindeki klonal plazma hücre oranının >%60 olması Li (Hafif zincir oranı): Serumda serbest hafif zincir oranının ≥100 olması (tutulan/tutulmayan zincir oranı) M (MRG bulguları): MRG ile gösterilmiş her biri en az 5 mm olan en az iki adet fokal kemik lezyonu

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Tablo 2. **Miyelom ve miyelom öncülü durumların tanı kriterleri (28).**

MGUS	
IgM MGUS (kriterlerin tamamı karşılanmalı)	-Serum monoklonal IgM düzeyi <3 g/dL -Kemik iliğinde lenfoplazmositik infiltrasyon oranı <%10 -B hücre proliferatif hastalığına bağlı anemi, konstitüsyonel semptomlar, hepatosplenomegali, lenfadenopati veya hiperviskozite gibi belirtiler olmamalıdır
IgM dışı MGUS (kriterlerin tamamı karşılanmalı)	-Serum M protein düzeyi <3 g/dL -Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı <%10 -Malign proliferatif hastalığa bağlı organ tutulumu veya doku hasarı bulguları olmamalıdır
Hafif Zincir MGUS (kriterlerin tamamı karşılanmalı)	-Anormal serbest hafif zincir oranı: –Lambda tutulumu varsa <0,26, –Kappa tutulumu varsa >1,65 -İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir ekspresyonu olmamalıdır CRAB veya amiloidoz gibi son organ hasarı bulgusu bulunmamalıdır -24 saatlik idrarda monoklonal protein <500 mg olmalıdır. -Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı <%10 olmalıdır.
SMM (kriterlerin tamamı karşılanmalı)	
-Serumda monoklonal protein düzeyi ≥3 g/dL veya 24 saatlik idrarda M protein ≥500 mg, ya da kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı %10–60 arasında olmalıdır -Amiloidoz veya MTO olmamalıdır	
MM (kriterlerin tamamı karşılanmalı)	
-Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı ≥%10 veya biyopsi ile doğrulanmış kemik ya da kemik dışı plazmositom olmalıdır. -En az bir MTO bulunmalıdır.	

MTO: Miyelom tanımlayıcı olaylar, MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati, MM: Multipl miyelom, SMM: Smoldering multipl miyelom.

Tablo 3. Soliter plazmositom ve plazma hücreli löseminin tanı kriterleri (28,32).

Soliter Plazmositom	-Kemik veya yumuşak dokuda, histopatolojik olarak tespit edilmiş klonal plazma hücrelerinden oluşan tek lezyon - MRG, sintigrafi veya BT görüntülemede bu tek odak dışında başka bir odak saptanmamalı, görüntüleme bulguları normal olmalıdır - Kemik iliğinde klonal plazma hücresi bulunmamalıdır - Malign lenfoplazmositik proliferasyonla ilişkili organ hasarı veya CRAB bulguları olmamalıdır - Soliter plazmositom için yukarıdaki dört kriterin tamamı karşılanmalıdır. Ancak kemik iliğinde %10'un altında klonal plazma hücresi saptanması durumunda, diğer üç kriterin de karşılanması halinde bu tablo "minimal düzeyde kemik iliği tutulumu ile seyreden soliter plazmositom" olarak adlandırılır.
Plazma Hücreli Lösemi	-Periferik kanda plazma hücre oranının ≥%5 olması

BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Tablo 4. Ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımayan miyelom tiplerinin özellikleri (31).

	Oligosekretuar multipl miyelom	**Sekretuar olmayan multipl miyelom**
Kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu	≥%10	≥%10
Miyelom tanımlayıcı olay	Var	Var
Serum M protein düzeyi	<1 g/dl	Serum immunofiksasyon negatif
İdrar M proteini düzeyi	<200 mg/gün	İdrar immunofiksasyon negatif
Tutulan hafif zincir düzeyi	<10 mg/dl	Normal

g/dl: gram/desilitre, mg/gün: miligram/gün mg/dl: miligram/desilitre.

2.1.4. YÜKSEK RİSKLİ MİYELOM TANIMLARI

Güncel tedavi yaklaşımları ile MM'de sağkalım sürelerinde belirgin iyileşme sağlandı. Tanı anında risk sınıflamasının yapılarak, risk temelli tedavi yaklaşımının benimsenmesi, uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (33).

Sınıflamanın tarihçesi: Uluslararası Evreleme Sistemi, 2005 yılında tanımlanmış olup, serum albümin ve serum beta-2 mikroglobulin düzeylerine dayanılarak oluşturulmuş bir risk skorlama sistemidir (34). Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) ise, ISS kriterlerine ek olarak serum LDH düzeyi ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle tespit edilen sitogenetik

bozuklukların da dahil edilmesiyle oluşturuldu. R-ISS, yalnızca tümör yükünü değil, aynı zamanda hastalığın biyolojik özelliklerini de değerlendirmemize olanak sağladı. İleri ISS ve R-ISS evresi azalmış OS ile ilişkilidir (2). ISS ve R-ISS evrelemesi Tablo-5'te belirtilmektedir.

Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi, 2022 yılında, başta 1q kazancı olmak üzere yeni prognostik faktörlerin dahil edilerek, R2-ISS olarak adlandırılan bir puanlama sistemiyle güncellendi. Bu sınıflama, özellikle ISS Evre II olarak değerlendirilen geniş hasta grubundaki prognostik değişkenliği azaltmaya önemli ölçüde katkı sağladı. R2-ISS evrelemesini belirleyen faktörler ve R2-ISS evrelemesi, Tablo 6 ve Tablo 7'de belirtildiği gibidir (35).

Tablo 5. ISS ve R-ISS evrelemesi (34).

ISS Evrelemesi	**R-ISS Evrelemesi**
Evre I: Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve serum albümin düzeyi ≥3,5 g/dL **Evre II:** ISS Evre I ve Evre III kriterlerinin sağlanamaması **Evre III:** Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L	**Evre I:** ISS Evre I ile birlikte normal serum LDH düzeyi ve FISH ile gösterilen standart riskli kromozomal anomali **Evre II:** R-ISS Evre I ve Evre III kriterlerinin sağlanamaması **Evre III:** ISS Evre III ile birlikte yüksek serum LDH düzeyi ve yüksek riskli kromozomal anomali

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon, ISS: Uluslararası evreleme sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, R-ISS: Güncellenmiş uluslararası evreleme sistemi.

Tablo 6. R2-ISS evrelemesini belirleyen faktörler.

Risk Faktörü	**Skor Değeri**
ISS evre II	1
ISS evre III	1. 5
LDH yüksekliği	1
Del (17p)	1
1q kazancı	0. 5
t(4;14)	1

ISS: Uluslararası evreleme sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz Del: delesyon q: kromozomun uzun kolu, t: translokasyon.

Tablo 7. R2-ISS evrelemesi.

R2-ISS Evresi	Skor	Ortalama Sağkalım
I (düşük risk)	0	Elde edilemedi
II (düşük-orta risk)	0. 5-1	109 ay
III (orta-yüksek risk)	1. 5-2. 5	68 ay
IV (yüksek risk)	3-5	37 ay

R2-ISS: Uluslararası evreleme sistemi, 2. Güncelleme.

Günümüzde hastalık prognozu ve tedavi seçimi, standart risk veya yüksek riskle ilişkili özelliklerin varlığına göre şekillenir. MM'de yüksek riskli hastalık ve standart riskli hastalığı belirleyen faktörler tablo 8'de belirtildiği gibidir (36).

Tablo 8. Multipl miyelomda yüksek risk ve standart riskli hastalığa ait belirteçler.

Yüksek riskli hastalık
-Yüksek riskli sitogenetik anomali varlığı : 1) Del(17p) (≥ %20 klonal plazma hücresinde saptanmış olmalı) ve/veya TP53 mutasyonu varlığı 2) Bialelik 1p delesyonu (her iki allelde kaybı) 3) 1q kazancı ve 1p delesyonunun birlikte bulunması 4) t(4;14), t(14;16) veya t(14;20) translokasyonları ve bunlara eşlik eden 1q kazancı/amplifikasyonu veya 1p delesyonu - β_2-mikroglobulin > 5,5 mg/L (böbrek fonksiyonu normal) -Yüksek plazma hücresi S-faz oranı (sitometrik olarak belirlenmiş) -Primer plazma hücre lösemisi -Tanı anında ekstramedüller tutulum varlığı
Eş zamanlı olarak iki kötü prognostik sitogenetik anomali saptanması durumunda bu tablo "double hit miyelom", üç kötü prognostik sitogenetik anomali varlığında ise "triple hit miyelom" olarak adlandırılır.
Standart riskli hastalık
Yüksek riskli hastalıkla ilişkili özellik olmaksızın aiağıda yer alan özelliklerin varlığı: - Trizomiler - t(6;14), - t(11;14)

Del: delesyon, p: kromozomun kısa kolu, q: kromozomun uzun kolu, t: translokasyon.

2.1.5. TEDAVİNİN TEMEL İLKELERİ

Multipl miyelom'da, hedef organ hasarına ait bulgular ortaya çıkana kadar belirgin semptomlar izlenmeyebilir. Anemiye bağlı halsizlik, kemik ağrıları, kilo

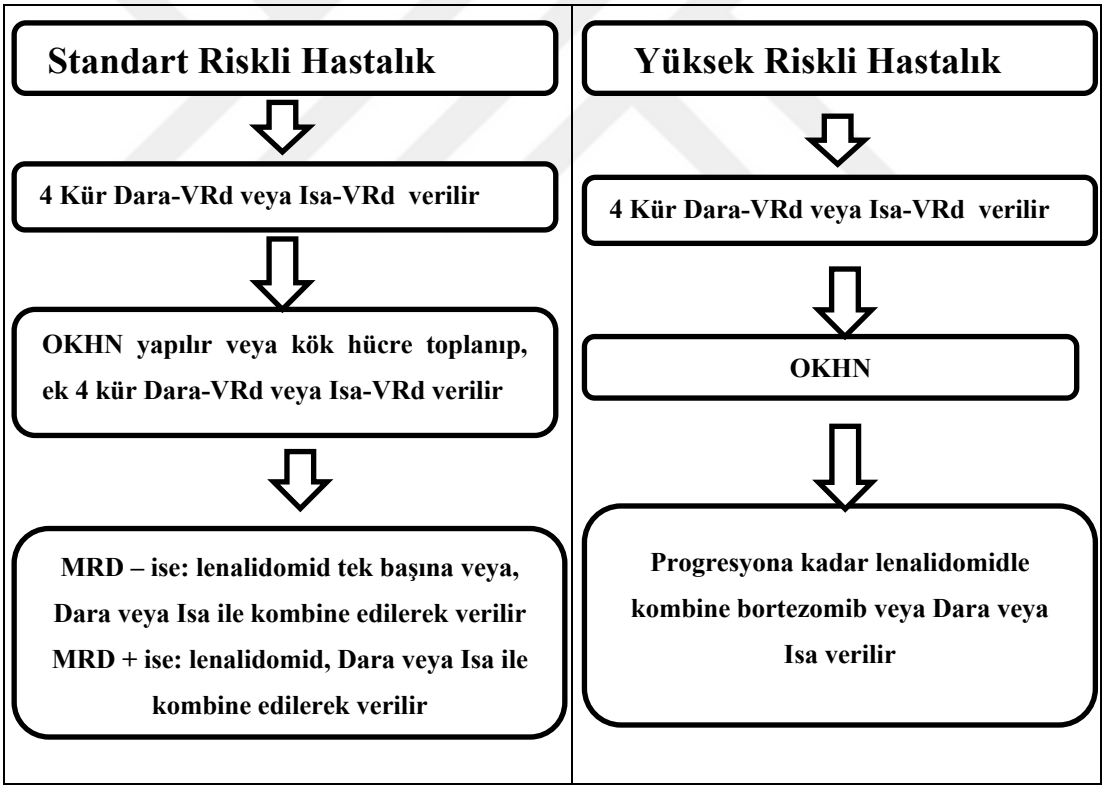
kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar ile birlikte serum kalsiyum ve kreatinin düzeylerinde artış bulunması, malign plazma hücre hastalığı şüphesi uyandırmalıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, LDH, beta-2 mikroglobulin, 24 saatlik idrarda protein düzeyi, serum immunglobulin ve serbest hafif zincir düzeyleri, ayrıca hem serumda hem idrarda yapılan immunfiksasyon elektroforezi ve protein elektroforezi, tanıda kullanılan temel testler arasında yer alır. Plazma hücre klonunun tespiti için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır. Sitogenetik bozuklukların tespiti FISH yöntemiyle mümkündür. Akım sitometrisi ve immünohistokimyasal testler, hem tanıda hem de takipte, özellikle minimal rezidüel hastalık tespitinde önemli katkı sağlar. Direkt grafi ile görüntülemenin yanı sıra, TVDY-BT, PET-BT ve MRG yöntemleriyle kemik tutulumları ve kemik ilişkili lezyonlar değerlendirilir. Tanıda kullanılan bu testler, hastalığın evresinin ve risk düzeyinin doğru tespitinde, dolayısıyla uygun takip stratejisi ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli rol oynar (28).

Başvurusunda MGUS saptanan olguların, altı ay sonra hemogram, serum kreatinin, kalsiyum, serbest hafif zincir düzeyleri ve serum protein elektroforezi çalışılarak kontrol edilmesi uygundur. Bu aşamada hastalık, düşük riskli MGUS olarak sınıflandırılmışsa, lenfoproliferatif malignite açısından şüpheli bir bulgu saptanıncaya kadar ek bir kontrole gerek yoktur. Diğer MGUS alt tipleri için yıllık takip uygundur. Ancak beklenen yaşam süresi beş yılın altında olan ve 80 yaş üzerindeki hastalarda, rutin takibe gerek yoktur (22).

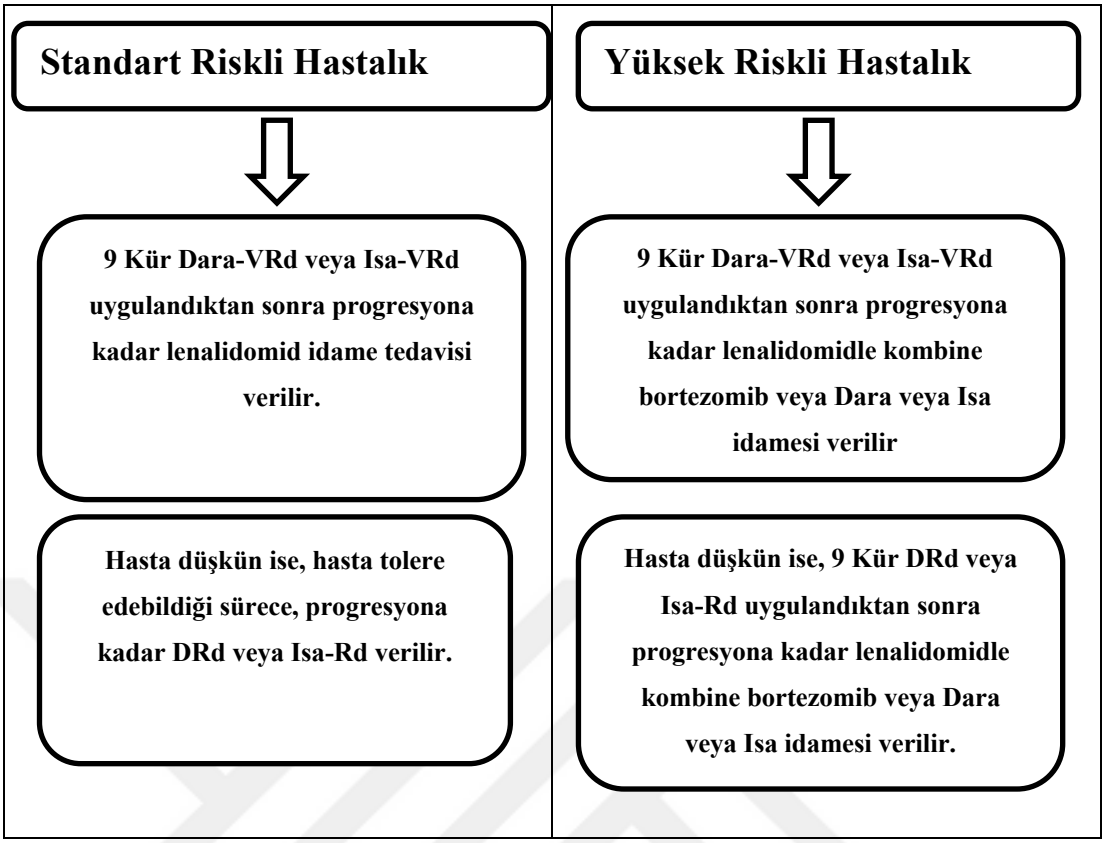
Smoldering multipl miyelom saptanan hastalar, düşük risk grubunda ise üç ila dört aylık periyotlarla takip edilmelidir. Takip sürecinde M protein düzeyinde artış veya hemoglobin düzeyinde azalma saptanan düşük riskli SMM olguları ile yüksek riskli SMM olgularında, tedavi başlanması önerilmektedir. Bu durumda, lenalidomid veya lenalidomid ile kombine edilen deksametazon tedavisi tercih edilebilir (37).

Yeni tanı almış MM olgularında tedavi stratejisi, iki temel unsur üzerinden şekillenir. Bunlar, hastanın OKHN uygunluğu ve hastalığın risk sınıfıdır. OKHN'ye uygunluk değerlendirilirken, hastanın yaşı, performans durumu ve eşlik eden komorbid hastalıklar göz önünde bulundurulur. Genel olarak, 75 yaş üzerindeki hastalar OKHN için uygun aday olarak değerlendirilmez (1).

İmmünmodülatör ilaçlar (lenalidomid, talidomid, pomalidomid), proteazom inhibitörleri (karfilzomib, bortezomib, iksazomib), kortikosteroidler, alkilleyici ilaçlar (siklofosfamid, melfalan) ve anti-CD38 monoklonal antikorlar (daratumumab, isatuksimab), MM tedavisinde kullanılan temel ilaç gruplarıdır. Tedavide, bu gruplardan en az iki ilacı içeren kombinasyon protokolleri kullanılmaktadır. Histon deasetilaz inhibitörü panobinostat, exportin inhibitörü selinexor ve SLAMF7'ye karşı monoklonal antikor aktivitesi gösteren elotuzumab, kombinasyon tedavilerinde tercih edilebilecek yeni ilaçlar olarak öne çıkmaktadır. Yeni tanı MM'de tedavi yaklaşımı nakile uykun hastalar için sırası ile indüksiyon, OKHN, idame tedavi, nakile uygun olmayan hastalar için sırası ile indüksiyon ve idame tedavi şeklindedir (37–39). Yeni tanı MM'de, OKHN'ye uygunluk ve risk sınıfına göre tedavi yaklaşımı şekil 1 ve 2'de belirtildiği gibidir (36).



Şekil 1. **OKHN'ye uygun yeni tanı multipl miyelom hastası için önerilen tedavi yaklaşımı.**
Dara-VRd: Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon, Isa-VRd: İsatuximab bortezomib, lenalidomid, deksametazon, Dara: daratumumab, Isa: isatuximab, OKHN: Otolog kök hücre nakli.



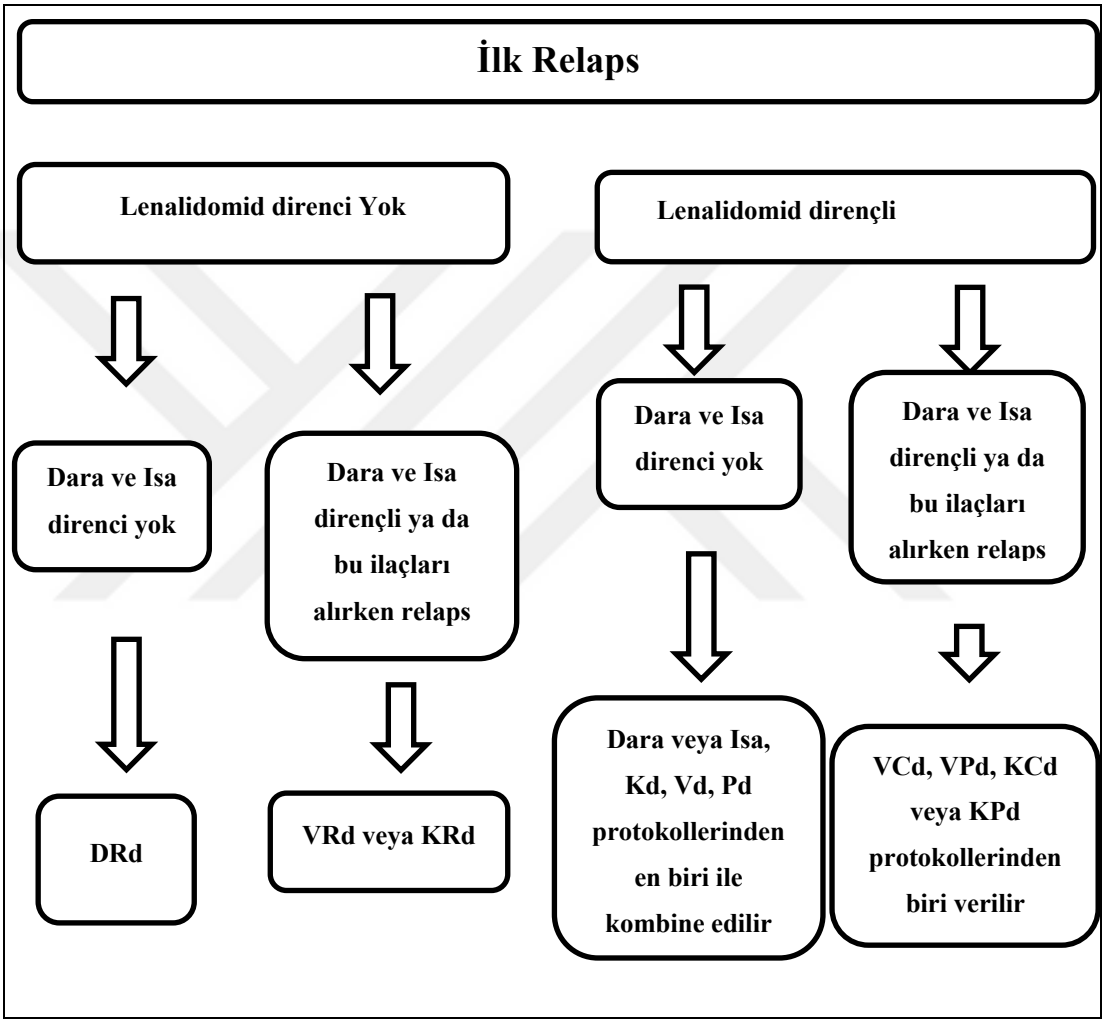
Şekil 2. OKHN'ye uygun olmayan, yeni tanı multipl miyelom hastası için önerilen tedavi yaklaşımı.

Dara-VRd: Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon, Isa-VRd: İsatuximab bortezomib, lenalidomid, deksametazon, DRd: Daratumumab, lenalidomid, deksametazon, Isa-Rd: İsatuximab, lenalidomid, deksametazon, Dara: daratumumab, Isa: isatuximab.

Unutulmamalıdır ki MM, remisyon ve nükslerle seyreden bir hastalıktır. Hastaların neredeyse tamamı nüks etmektedir ve her nüks sonrası elde edilen remisyon süresi, bir önceki remisyona göre daha kısadır. İlk nükste, hastalar mutlaka kurtarma tedavisi açısından OKHN yönünden değerlendirilmelidir. Relaps dönemlerinde genellikle üçlü ilaç kombinasyonları tercih edilir. Her nükste, direnç gelişmemiş en az iki yeni ajan kullanılmalıdır. Bir ilaca direnç gelişmişse, aynı gruptaki diğer ilaçlara karşı da çapraz direnç geliştiği kabul edilir. Ancak bu durumun iki önemli istisnası vardır:

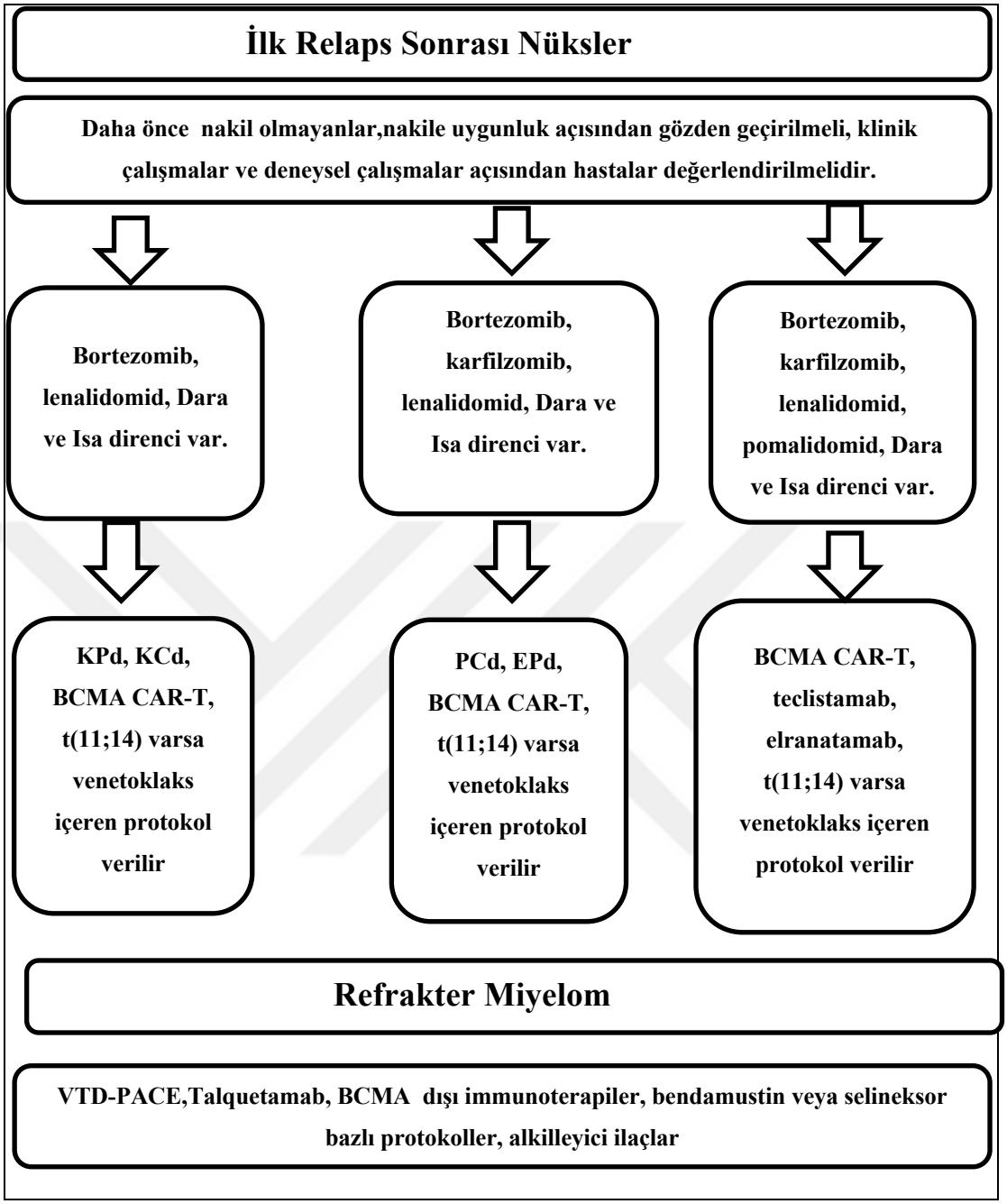
- Lenalidomid dirençli olgular pomalidomide duyarlı olabilir.
- Bortezomib dirençli olgular ise karfilzomibe yanıt verebilir.

Karfilzomibte nörotoksisite riski bortezomibe göre daha düşük olmakla birlikte, kardiyak toksisite riski açısından dikkatli olunmalıdır. Relaps döneminde tedavi seçimi yapılırken, hastanın performans durumu, nüksün şiddeti ve önceki tedaviye verilen yanıt göz önünde bulundurulmalıdır. İlk relaps ve sonraki relapslarda tercih edilebilecek tedavi yaklaşımları Şekil 3 ve Şekil 4'te belirtildiği gibidir (36).



Şekil 3. Multipl miyelomda ilk relapsta önerilen tedavi yaklaşımı.

Dara: daratumumab, Isa: isatuximab, DRd: Daratumumab, lenalidomid, deksametazon, VRd: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon, KRd: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, Kd: Karfilzomib, deksametazon, Vd: Bortezomib, deksametazon, Pd: Pomalidomid, deksametazon, VCd: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, VPd: Bortezomib, pomalidomid, deksametazon, KCd: Karfilzomib, siklofosfamid, deksametazon, KPd: Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon.



Şekil 4. **Multipl miyelomda ilk relapstan sonra gelişen relapslarda önerilen tedavi yaklaşımı.**
Dara: daratumuma, Isa: isatuximab, KPd: Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon,
KCd: Karfilzomib, siklofosfamid, deksametazon, BCMA: B hücre maturasyon antijeni,
BCMA CAR-T: B hücre maturasyon antijeni T hücre kimerik antijen reseptörü, t: translokasyon,
PCd: Pomalidomid, siklofosfamid, deksametazon, EPd: Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon,
VTD-PACE: Bortezomib, talidomid, deksametazon,sisplatin doksorubisin,siklofosfamid, etoposid

2.1.6. YANIT DEĞERLENDİRME

Serumda M proteini ≥1 g/dL veya idrarda ≥200 mg/gün düzeyinde olduğunda, bu değerler ölçülebilir M proteini olarak kabul edilir. Tedavi sürecinde, her kür veya ayda bir, tedavi dışı izlem dönemlerinde ise yaklaşık 3–4 ayda bir, serum protein elektroforezi ve serum serbest hafif zincir testleriyle hastanın yanıt durumu değerlendirilmelidir. Özellikle ölçülebilir M proteini bulunmayan olgularda, anormal serbest hafif zincir ölçümleri hastalığın biyokimyasal takibinde değerli bir belirteçtir. Ayrıca, idrar protein elektroforezi hem idrar M proteini düzeyinin izlenmesi hem de albüminüriye yol açabilecek böbrek komplikasyonlarının erken saptanması açısından önem taşır ve bu nedenle en az 3–6 ayda bir tekrarlanması önerilmektedir. Tedavi yanıtının ve minimal rezidüel hastalık durumunun değerlendirilmesi, IMWG'nin güncellenmiş yanıt kriterlerine dayandırılmalıdır (40). IMWG tarafından belirlenen MM yanıt ve nüks kriterleri Tablo 9'da yer almaktadır (41).

Tablo 9: Multipl miyelomda tedavi yanıtı ve nüks kriterleri.

MRD Kriterleri (Tam yanıt kriterleri sağlanmış hastalarda uygulanır).	
Kalıcı MRD Negatifliği	Hem kemik iliği (NGF veya NGS veya her ikisi) hem görüntüleme ile en az 1 yıl ara ile yapılmış 2 farklı değerlendirmede süregiden MRD negatifliği olması.
Flow ile MRD Negatifliği	En az 105 hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile Multipl Miyelom için Euroflow MRD tespit standart işlem prosedürü (veya eşdeğer farklı bir yöntem) uygulanarak yapılan NGF'de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak aberran klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.
Sekanslama ile MRD Negatifliği	En az 105 hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile ve ClonoSeq platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metot) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi.

Görüntüleme ile MRD Negatifliği	NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET-BT'de artmış tutulum gösteren tüm bölgelerde tutulumun kaybolması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV'si veya etraf normal doku düzeyinin altına düşmesi.
Standart Yanıt Kriterleri	
Mükemmel Tam Yanıt (mTY)	Tam yanıt kriterlerine ek olarak: Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve kemik iliğinde immünhistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi (immünhistokimya için: en az 100 plazma hücresinde κ/λ oranının, λ tutulumu olan hastalar için ≤4:1, λ tutulumu olan hastalar için ≥1:2 olması).
Tam Yanıt (TY)	Serumda ve idrarda immünfiksasyon elektroforezinin negatif saptanması, kemik iliğinde plazma hücrelerinin %5'in altında sayılması ve yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması.
Çok İyi Kısmi Yanıt (ÇİKY)	Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immünofiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <100mg/24 saat olması.
Kısmi Yanıt (KY)	Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya Eğer Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi.

	Veya Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşımıyor ise M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.
Minimal Yanıt (MY)	Serum M proteininde ≥%25 - ≤%49 azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde >%50-<%90 azalma olması ve Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmositomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma olması.
Stabil Hastalık (SH)	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık.
İlerleyici Hastalık (İH)	Elde edilmiş en derin yanıta kıyasla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı: • Serum M-komponenti (mutlak artış ≥0, 5 g/dL) veya, • İdrar M-komponenti (mutlak artış ≥200 mg/24 saat) veya, • Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için, serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış ≥10 mg/dL) veya, •Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış ≥%10) veya, •Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmositomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmositomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun SPD nadirinden en az %50 veya daha fazla artış, veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış*)* veya, -eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış olması.

Klinik Nüks	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir. •Yeni yumuşak doku plazmositomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya, •Var olan plazmositom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya, • Hiperkalsemi (>11, 5 mg/dL) veya , •Hemoglobinde ≥2 g/dL azalma (Tedavi veya diğer miyelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya, •Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (Miyeloma atfedilebilen) veya, •Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite olması.
Tam Yanıtlı Hastada Nüks	Aşağıdakilerden herhangi birisi: •İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya, •Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya, •Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin: yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi.
MRD Negatif Hastada Nüks	Aşağıdakilerden herhangi birisi: •İmmünfiksasyon veya elektroforezde serum veya idrar M proteinin tekrar ortaya çıkması veya, •Kemik iliğinde %5 veya daha fazla plazma hücresinin saptanması veya, •Herhangi bir diğer klinik nüks kriterinin varlığı (örneğin: yeni plazmositom, litik kemik lezyonu veya hiperkalsemi) görülmesi ve MRD negatifliğinin yitirilmesi.

DNA: Deoksiribonükleik asit, MRD: Minimal rezidüel hastalık, NGF: Yeni nesil akım sitometri, NGS: Yeni nesil dizileme, PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi.

2.1.7. KEMİK LEZYONLARI VE PLAZMOSİTOMUN ÖNEMİ

Normal kemik dokusunun yenilenme süreci, kemik yapımını sağlayan mezenkimal kökenli osteoblastlar ve kemik rezorpsiyonu yapan monosit kökenli osteoklastların koordineli aktivasyonu ile sürdürülür. MM hastalarında, malign hücrelerin kemik iliğindeki stromal hücrelerle etkileşimi sonucu birçok sitokin ve sinyal yolunun aktivasyonu gerçekleşir, bunun sonucunda osteoklastogenez artarken

osteoblastik aktivite baskılanır. MM'de, osteoklast aktivitesine neden olan RANKL ekspresyonu artarken, RANKL aktivitesini baskılayarak düzenleyen OPG düzeyi azalır. IL-6, IL-3, MIP-1α ve VEGF gibi sitokinler, MM'de kemik rezorpsiyonunu artıran diğer osteoklastojenik faktörler arasında yer alır. Kemik oluşumunu sağlayan Wnt sinyal yolunu inhibe eden DKK-1 ve sFRP-2 genleri ise osteoblastik aktiviteyi baskılayarak bu sürece etki eder (4).

Multipl miyelom'da kemik hastalığı görülme oranı yaklaşık %80'dir. Kemik ağrısı, hastaların yaklaşık %70'inde ilk başvuru semptomu olarak karşımıza çıkar. Osteopeni, fraktürler, litik kemik lezyonları, kemik ile ilişkili plazmositomlar ve ekstramedüller plazmositomlar, hastalığın klinik özellikleri arasında yer alır (5, 42). Kemik tutulumu, başta kafatası, omurga ve uzun kemikler olmak üzere iskelet sisteminin herhangi bir bölgesinde izlenebilir. Lezyon sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Patolojik fraktür ve kitle basısına bağlı gelişen ağrılar, hareket kısıtlılığı ile nörolojik defisitler, artmış morbiditenin önemli nedenleri arasında yer alır (4).

Plazmositomlar, kemik iliği ile ilişkili osseöz plazmositom veya ekstramedüller alanda ortaya çıkan ekstraosseöz plazmositom şeklinde izlenebilir. Osseöz plazmositomlar, olguların %83'ünde aksiyel iskeleti, %17'sinde ise apendiküler iskeleti etkiler. Ekstraosseöz plazmositomların yaklaşık %30'u üst solunum yollarında, %24'ü ise oral kavite ve farenkste ortaya çıkar. Lenf nodu ve cilt tutulumu olan olgularda sağkalım oranı, merkezi sinir sistemi ve göz tutulumu olanlara kıyasla daha yüksektir. Osseöz plazmositomlar, %75'in üzerinde bir oranda MM'ye dönüşüm riski taşırken, ekstraosseöz plazmositomlarda bu oran %30'un altındadır (42). Yumuşak dokudaki plazmositomlar, tanı anında veya hastalık sürecinde ortaya çıkabilir. Bu plazmositomlar, kemik iliği mikroçevresine bağımlı olmamaları nedeniyle farklı biyolojik özellikler göstermektedir. Bu biyolojik özellikler, çoğunlukla yüksek riskli sitogenetik anormalliklerle ilişkilidir. Bu nedenle, yumuşak dokuda plazmositom varlığı, agresif seyir ve kötü prognoz açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilir (43).

Kemik hastalığının tedavisinde, etkin sistemik MM tedavisinin yanı sıra, kemik hastalığına bağlı komplikasyonları önlemeye yönelik destekleyici yaklaşımlar da önemli yer tutar. Osteoklastik aktiviteyi baskılayan bifosfonatlar, MM tedavisinde

standart ilaçlar olarak öne çıkar. RANKL inhibisyonu yapan denosumab, özellikle nefrotoksisite riski nedeniyle bifosfonat tedavisi alamayan hastalar için önemli bir alternatiftir. Radyoterapi, spinal kord basısı veya lokalize ağrılarda palyatif amaçlı uygulanabileceği gibi, soliter plazmositomlarda küratif amaçla da kullanılabilir. Vertebral fraktürlerde, ağrının giderilmesi ve stabilitenin sağlanabilmesi amacıyla kifoplasti veya vertebroplasti gibi cerrahi girişimler tercih edilebilir (4, 5).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde, 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında tanı alıp tedavisi yapılan 684 MM hastası retrospektif olarak tarandı. Belirlenen kriterleri karşılayan, 102'si kadın (%47) ve 115'i erkek (%53) olmak üzere toplam 217 hasta değerlendirmeye alındı.

Hastanemizde, MM tanısı IMWG'nin 2014 kriterlerine göre konulan, tedavisi kliniğimizde başlatılan ve aynı kriterlere göre yanıt değerlendirmesi yapılan hastalar öncelikli olarak belirlendi (21,41). Bu gruptan, TVDY-BT ve/veya PET-BT ve/veya MRG ile iskelet sistemi tam olarak değerlendirilen ve başlangıç tedavisinde bir proteazom inhibitörü ve/veya imid içeren tedavi protokolü uygulanan ve verisine ulaşılabilen hastaların tamamı çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri, risk grupları, hastalık tipleri ve relaps özellikleri belirlendikten sonra, kemik lezyonu bulunan hastalar, osseöz plazmositom (ayrıca ekstraosseöz plazmositomlar da kaydedildi), litik lezyon ve fraktür olmak üzere gruplandırıldı.

Hastaların risk grupları, CRAB/SLiM kriterleri, amiloid durumu ve ekstraosseöz plazmositom varlığı belirlendikten sonra, kemik lezyonlarının tedavi yanıtı, relaps özellikleri ve sağkalım üzerine etkileri incelenerek, bu lezyonların prognostik bir faktör olup olmadığı araştırıldı.

Bu süreçlerde, kemik lezyonlarının yanı sıra demografik özelliklerin, uygulanan tedavi protokollerinin ve CRAB/SLiM durumunun etkileri de değerlendirildi.

Çalışmamızda yanıt değerlendirmesi yapılırken, tam yanıt ve tam yanıttan daha iyi yanıtlar, "tam yanıt" başlığı altında birlikte değerlendirildi.

Çalışma için, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.08.2024 tarihinde, 11/18 karar numarası ile etik onay alındı. Tez, yayın ve araştırma etiği ilkelerine uygun olarak hazırlandı.

İstatistiksel analiz, *IBM SPSS Statistics version 27* programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar Pearson Ki-Kare (Chi-Square) testi ile değerlendirilip, beklenen hücre sayılarının %20'sinden fazlasının 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher's Exact testi uygulandı.

Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile incelendi ve tüm sürekli değişkenler ortanca (25.–75. yüzdelik dilim) olarak sunuldu.

Bağımsız grupların karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann–Whitney U testi kullanıldı. OS ve PFS sürelerinin analizinde Kaplan–Meier yöntemi uygulandı. Gruplar arası farklar Log-Rank testi ile değerlendiridi. Tüm analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 102'si kadın (%47) ve 115'i erkek (%53) olmak üzere toplam 217 hasta dahil edildi. Tüm hastalar için ortanca yaş 66 olarak saptandı. ISS skoruna göre hasta dağılımı: evre I için 26 (%13,4), evre II için 40 (%20,6) ve evre III için 128 (%66,0) olarak belirlendi. R-ISS skoruna göre bu dağılım, evre I için 20 (%16,3), evre II için 82 (%66,7) ve evre III için 21 (%17,1) olarak saptandı. Veri eksikliği nedeniyle kalan hastalar için evreleme yapılamadı.

Hastalar, ağır veya hafif zincirden oluşan band tiplerine göre değerlendirildiğinde, 78 (%36) hastada IgG kappa tipi band saptandı. IgG lambda tipi bandı olan hasta sayısı 36 (%17.6), IgA kappa 30 (%14.0), IgA lambda 14 (%8.0), kappa hafif zincir 15 (%7.0) ve lambda hafif zincir 21 (%9.7) olarak saptandı. Ayrıca 10 (%4,5) hastaya biklonal hastalık, 3 (%1,4) hastaya ise SOMM tanısı konuldu. Çalışmaya dahil edilen grupta 4 (%1,8) hastada amiloidoz saptandı. Hastalara ait demografik veriler, risk skorları, M protein tipleri, klinik ve laboratuvar değişkenleri aşağıda belirtilmektedir (tablo 10,11).

Tablo 10. Cinsiyet, M protein tipi, hastalık evresi ve OKHN durumunun değerlendirilmesi.

Değişken	**n (%)**
Cins	
- Kadın	102 (47)
- Erkek	115 (53)
ISS	
- 1	26 (13.4)
- 2	40 (20.6)
- 3	128 (66)
R-ISS	
- 1	20 (16.3)
- 2	82 (66.7)
- 3	21 (17.1)
Tanı anı serum IFE	
- Band yok	3 (1.4)
- Monoklonal Igg kappa	78 (36)
- Monoklonal Igg lambda	36 (17.6)
- Monoklonal Iga kappa	30 (14)
- Monoklonal Iga lambda	18 (8)
- Monoklonal kappa	15 (7)
- Monoklonal lambda	21 (9.7)
- Biklonal hastalık	10 (4.5)
Amiloid	4 (1.8)
1. sıra OKHN varlığı	
- Var	71 (33.8)
- Yok	139 (66.2)

IgA: İmmünoglobulin A, IgG: İmmünoglobulin G, ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi, OKHN: Otolog kök hücre nakli, R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi, IFE: İmmunfiksasyon elektroforez.

Tablo 11. Yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.

Değişken	Tanımlayıcı İstatistik
Yaş, ortanca (Q1-Q3)	66 (57-73)
B2- mikroglobulın (mg/l), ortanca (Q1-Q3)	7 (4.1-12.5)
Ca (mg/dl), ortanca (Q1-Q3)	9.5 (9-10.1)
e-gfr, ortanca (Q1-Q3)	51 (25-74)
Plt (mm3), ortanca (Q1-Q3)	214000 (161000-278000)
Kİ-PH(%), ortanca (Q1-Q3)	50 (30-70)
Wbc (mm3), ortanca (Q1-Q3)	6120 (4900-8200)
Hb (gr/dl), ortanca (Q1-Q3)	9.65 (8.6-11)
Cr (mg/dl), ortanca (Q1-Q3)	1.27 (0.9-2.2)

Ca: Kalsiyum, Cr: Kreatinin, e-gfr: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Kİ-PH: Kemik iliği plazma hücresi, Plt: Trombosit, Wbc: Lökosi, Hb: Hemoglobin

Litik lezyonlar, PET-BT görüntüleme ile %73,4, MRG ile %61,7 ve TVDY-BT ile %73,5 oranında saptandı. Osseöz plazmositomlar, her üç görüntüleme yönteminde de benzer oranlarda saptandı. Tüm görüntülemelerde ekstraosseöz plazmositomların izlenme sıklığı %6,5'in altındadır. MRG, fraktürlerin en sık saptandığı görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, MRG ile saptanan fraktür oranı %38,3 olarak belirlendi. Kemik lezyonlarının sayısına göre yapılan dağılımda, görüntülemelerde ≥5 osseöz plazmositom saptanan hasta oranı %11,6 olup,diğer lezyon tiplerine kıyasla daha düşük oranlarda tespit edildi. Görüntülemelerde tespit edilen lezyonların tipi ve sayısına göre dağılımı, Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. Görüntüleme yöntemleriyle saptanan kemik lezyonlarının değerlendirilmesi.

Lezyon	**Görüntüleme Yöntemi**	**Lezyonu olanlar n(%)**	**Lezyonu olmayanlar n(%)**	
Osseoz Plazmositom	DYTV-BT	67 (33.5)	133 (66.5)	
	PET-BT	67 (33.5)	133 (66.5)	
	MRG	51 (39.5)	78 (60.5)	
	Toplam	62	125	
Extraosseoz Plazmositom	DYTV-BT	5 (2.5)	195 (97.5)	
	PET-BT	13 (6.5)	186 (93.5)	
	MRG	7 (5.4)	122 (94.6)	
	Toplam	13	173	
Litik Lezyon	DYTV-BT	147 (73.5)	53 (26.5)	
	PET-BT	146 (73.4)	53 (26.6)	
	MRG	79 (61.7)	49 (38.3)	
	Toplam	135	51	
Fraktür	DYTV-BT	59 (29.4)	142 (70.6)	
	PET-BT	57 (28.5)	143 (71.5)	
	MRG	49 (38.3)	79 (61.7)	
	Toplam	64	123	
Lezyon	**Görüntüleme Yöntemi**	**Lezyonu olanlar n (%)**	**Lezyon sayısı 1-4 Adet n (%)**	**Lezyon sayısı≥5 n (%)**
Osseoz Plazmositom	DYTV-BT	139 (67.1)	50 (24.2)	18 (8.7)
	PET-BT	139 (67.1)	44 (21.3)	24 (11.6)
	MRG	154(74.8)	37(18)	15(7.2)
	Toplam	127	38	24
Ekstraosseoz Plazmositom	DYTV-BT	200 (96.6)	4 (1.9)	3 (1.5)
	PET-BT	193 (93.2)	11 (5.3)	3(1.5)
	MRG	199 (96.6)	5 (2.4)	2(1.0)
	Toplam	175	9	5

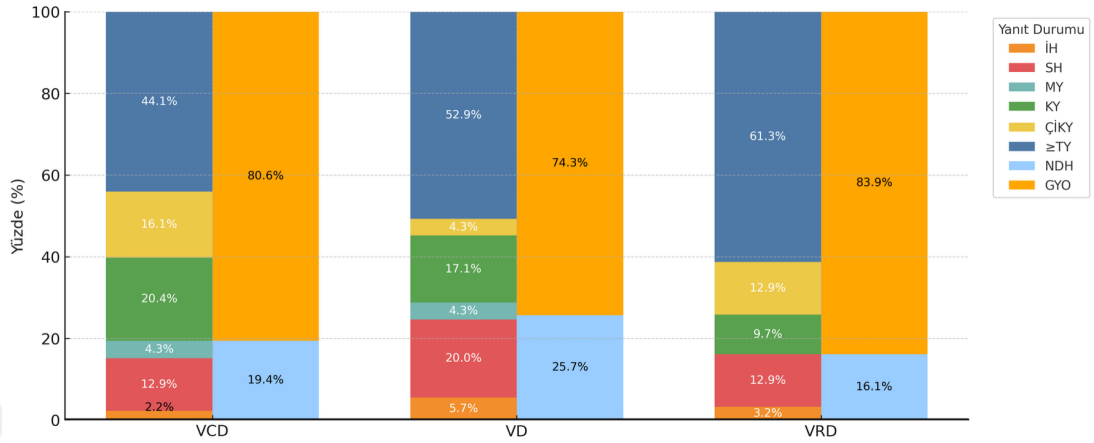
DYTV-BT: Düşük yoğunluklu tüm vücut bilgisayarlı tomografi, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Çalışmaya dahil edilen hastaların uygulanan üç tedavi protokolüne göre tedavi yanıtları değerlendirildi. VCd, Vd ve VRd protokollerini alan hastalarda, uygulanan tedavi protokülü, elde edilen tedavi yanıtlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadı. Tedaviye göre yanıt oranları incelendiğinde:

- VCd protokolü uygulanan 93 hastada GYO oranı %80.6,
- Vd protokolü uygulanan 70 hastada %74.3,
- VRd protokolü uygulanan 31 hastada ise %83.9 olarak saptandı.

Ayrıca, VRd protokolü alan hastalarda ≥TY elde edilen hasta oranı %61.3 iken, bu oran Vd protokolü için %52.9, VCd protokolü için ise %44.1 olarak saptandı. VRd

protokolünün ≥TY elde edilebilmesi açısından daha avantajlı bir tedavi seçeneği olduğu gözlendi (şekil 5).

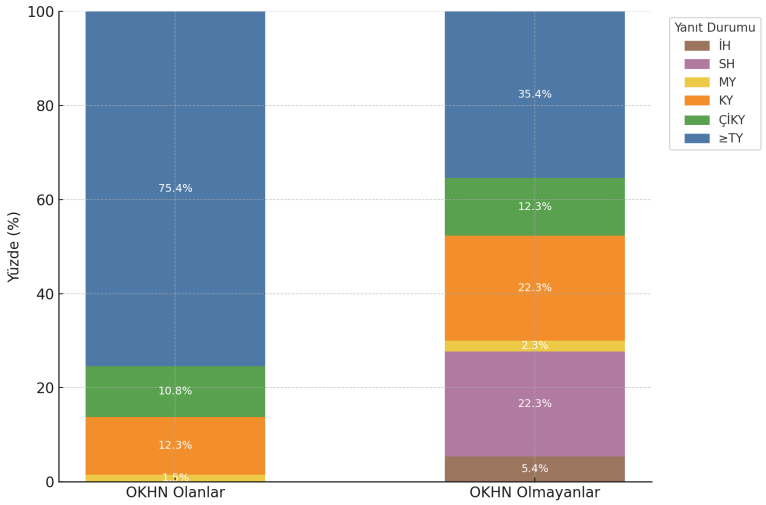


Şekil 5. Multipl miyelomda, uygulanan tedavi protokolüne göre elde edilen tedavi yanıtının değerlendirilmesi.

Fisher-Freeman-Halton Exact Test (p=0.123).

TY: Tam yanıt, MY: Minimal yanıt, GYO: Genel yanıt oranı, İH: İlerleyici hastalık, KY: Kısmi yanıt, NDH: Nüks dirençli hastalık, SH: Stabil hastalık, VCd: Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon, Vd: Bortezomib, Deksametazon, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, VRd: Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon.

Çalışmaya dahil edilen 71 hastaya OKHN uygulandı, 139 hastaya uygulanmadı. OKHN uygulanan hastalardaki tedavi yanıt düzeyleri ile uygulanmayan hastalardaki yanıt düzeyleri karşılaştırıldığında, uygulanan hastalarda iyi yanıt oranları belirgin şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.001$). OKHN uygulanan hasta grubunda TY oranı %75.4, OKHN uygulanmayan grupta ise %35.4 olarak saptandı (şekil 6).



Şekil 6. OKHN uygulanan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi.

Chi-Square Test (P<0.001).

TY: Tam yanıt, MY: Minimal yanıt, OKHN: Otolog kök hücre nakli, İH: İlerleyici hastalık, KY: Kısmi yanıt, SH: Stabil hastalık, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt.

Hastaların, birinci sıra tedavi yanıtını etkileyen faktörler incelendiğinde, yaş ve cins açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Yaş ve cinsiyetin tedavi yanıtına etkisinin karşılaştırılması.

	1. sıra en iyi yanıt						
	TY	**ÇİKY**	**KY**	**MY**	**SH**	**İH**	**p**
Yaş, ortanca (Q1-Q3)	68 (61-75)	69 (63-78)	71 (61-80)	65 (58-75)	72 (62-77)	67 (52-72)	0,570[a]
Cinsiyet, n(%)							
Kadın	51 (53,7)	8 (8,4)	15 (15,8)	2 (2,1)	14 (14,8)	5 (5,2)	0,469[b]
Erkek	47 (46,1)	15 (14,3)	22 (20,3)	2 (2,0)	16 (15,3)	2 (2,0)	

a: Kruskal-Wallis Test, b: Fisher-Freeman-Halton Exact Test, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, SH: Stabil hastalık, İH: İlerleyici hastalık, KY: Kısmi yanıt, MY: Minimal yanıt, TY: Tam yanıt.

Birinci basamaktaki tedavi yanıtına CRAB ve SLİM kriterlerinin etkisi incelendi. Kemik lezyonu olmayan hastalarda elde edilen GYO, lezyonu olan hastalara kıyasla belirgin yüksek saptandı (p=0.037). Ayrıca tanı anında anemisi olmayan hastalarda elde edilen TY oranı, anemisi olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı (p<0.001) (tablo 14,15).

Tablo 14. CRAB ve SLİM kriterlerinin tedavi yanıtına etkisinin karşılaştırılması.

	1. Sıra en iyi yanıt						
	TY	**ÇİKY**	**KY**	**MY**	**SH**	**İH**	**p**
CRAB-C, n(%)							
Pozitif	14 (63.6)	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)	5 (22.8)	0 (0)	0.119[a]
Negatif	82 (48.8)	20 (11.9)	34 (20.2)	4 (2.4)	23 (13.7)	5 (3.0)	
CRAB-R, n(%)							
Pozitif	32 (46.4)	8 (11.6)	12 (17.4)	1 (1.4)	14 (20.3)	2 (2.9)	0.720[a]
Negatif	64 (52.9)	15 (12.4)	22 (18.2)	3 (2.5)	14 (11.5)	3 (2.5)	
CRAB-A, n(%)							
Pozitif	53 (44,9)	13 (11.0)	29 (24.6)	0 (0)	21 (17.8)	2 (1,7)	**<0.001[a]**
Negatif	44 (62.0)	10 (14.1)	4 (5.6)	4 (5.6)	6 (8.5)	3 (4.2)	
CRAB-B,n(%)							
Pozitif	72 (48.3)	17 (11.4)	25 (16.9)	3 (2.0)	26 (17.4)	6 (4.0)	0.485[a]
Negatif	24 (54.5)	6 (13.6)	10 (22.7)	0 (0)	3 (6.8)	1 (2.4)	
SLIM-S, n(%)							
Pozitif	37 (42.0)	12 (13.6)	20 (22.7)	0 (0)	16 (18.3)	3 (3.4)	0.099[a]
Negatif	60 (57.1)	10 (9.5)	16 (15.2)	4 (3.8)	13 (12.5)	2 (1.9)	
SLIM-LI, n(%)							
Pozitif	18 (52.9)	5 (14.7)	6 (17.7)	0 (0.0)	5 (14.7)	0 (0)	0.932[a]
Negatif	72 (49.0)	16 (10.9)	27 (18.4)	4 (2.7)	23 (15.6)	5 (3.4)	
SLIM-M, n(%)							
Pozitif	43 (51.2)	8 (9.5)	13 (15.5)	2 (2.4)	16 (19.0)	2 (2.4)	0.179[a]
Negatif	25 (55.6)	6 (13.3)	7 (15.6)	1 (2.2)	5 (11.1)	1 (2.2)	

a: Fisher-Freeman-Halton Exact Test.

ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, SH: Stabil hastalık, İH: İlerleyici hastalık, KY: Kısmi yanıt, MY: Minimal yanıt, TY: Tam yanıt.

Tablo 15. CRAB ve SLİM kriterlerinin, GYO ve NDH düzeyindeki tedavi yanıtlarına etkisinin karşılaştırılması.

		1. sıra en iyi yanıt		
	(n)	**GYO n(%)**	**NDH n(%)**	**p**
CRAB-C	Pozitif (22)	17 (77.3)	5 (22.7)	0.774[C]
	Negatif (168)	136 (81.0)	32 (19.0)	
CRAB-R	Pozitif (69)	52 (75.4)	17 (24.6)	0.175[b]
	Negatif (121)	101 (83.5)	20 (16.5)	
CRAB-A	Pozitif (118)	95 (80.5)	23 (19.5)	0.841[b]
	Negatif (71)	58 (81.7)	13 (18.3)	
CRAB-B	Pozitif (149)	114 (76.5)	35 (23.5)	**0.037[b]**
	Negatif (44)	40 (90.9)	4 (9.1)	
SLİM-S	Pozitif (88)	69(78.4)	19 (21.6)	0.543[b]
	Negatif (105)	86(81.9)	19 (18.1)	
SLİM-Li	Pozitif (34)	29 (85.3)	5 (14.7)	0.357[b]
	Negatif (147)	115 (78.2)	32 (21.8)	
SLİM-M	Pozitif (84)	64 (76.2)	20 (23.8)	0.272[b]
	Negatif (45)	38 (84.4)	7 (15.6)	

a:independent sample T test, b: Chi-Square Test, c: Fisher's Exact Test.

GYO: Genel yanıt oranı, NDH: Nüks dirençli hastalık.

Kemik lezyonlarının birinci basamakta elde edilen en iyi yanıta etkisi incelendi. Litik lezyonu bulunan hastalarda GYO oranı %74.8, bulunmayan

hastalarda ise %97.2 olarak saptandı (p=0.009). Fraktür, osseoz plazmositom veya ekstraosseoz plazmositomların birinci basamakta elde edilen tedavi yanıtına etkisi, istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı (tablo 16).

Tablo 16. Kemik lezyonlarının tedavi yanıtlarına etkisinin değerlendirilmesi.

		Line 1 en iyi yanıt		
Lezyon Tipi(n)		**GYO (n(%))**	**NDH (n(%))**	**p**
Litik lezyon	Var (135)	101 (74.8)	34 (25.2)	**0.009**[a]
	Yok (51)	47 (97.2)	4 (2.8)	
Fraktür	Var (64)	50 (78.1)	14 (21.9)	0,703[a]
	Yok (123)	99 (80.5)	24 (19.5)	
Ekstraosseoz Plazmositom	Var (13)	8 (61.5)	5 (38.5)	0,145[b]
	Yok (173)	140 (80.9)	33 (19.1)	
Ekstraosseoz Plazmositom adet	0 lezyon (175)	142 (81.1)	33 (18.9)	0,069[b]
	1-4 lezyon (9)	7 (77.8)	2 (22.2)	
	≥5 lezyon (5)	2 (40)	3 (60)	
Osseoz plazmositom	Var (62)	46 (74.2)	16 (25.8)	0,189[a]
	Yok (125)	103 (82.4)	22 (17.6)	
Osseoz plazmositom adet	0 lezyon (127)	105 (82.7)	22 (17.3)	0,343[a]
	1-4 lezyon (38)	29 (76.3)	9 (23.7)	
	≥5 lezyon (24)	17 (70.8)	7 (29.2)	

a: Chi-Square Test, b:Fisher's Exact Test.

GYO: Genel yanıt oranı, NDH: Nüks dirençli hastalık.

Çalışmamızda, hastaların relaps durumu klinik relaps ve biyokimyasal relaps olmak üzere iki başlık altında değerlendirildi. Cins, CRAB ve SLİM kriterlerinin relaps tipine etkisi incelendi. Kemik iliğinde ≥60 klonal plazma hücre oranı (p=0.032) ve hiperkalsemi (p=0.013) varlığında relapslar daha yüksek oranda klinik tipte seyretti (tablo 17). Kemik lezyon tipinin ve sayısının, relaps tipine etkisi incelendiğinde, osseöz plazmositomu olan hastalarda klinik tipte relaps oranı, osseöz plazmositomu olmayanlara kıyasla belirgin yüksek saptandı (p=0.002) (tablo 18).

Tablo 17. Relaps tipinin CRAB ve SLİM durumuna göre karşılaştırılması.

	Relaps Durumu		
	Biyokimyasal Relaps	**Klinik Relaps**	**p**
CRAB-C, n(%)			
Pozitif	2 (20.0)	8 (80.0)	**0.013[a]**
Negatif	43 (65.2)	23 (34.8)	
CRAB-R, n(%)			
Pozitif	16 (57.1)	12 (42.9)	0.725[b]
Negatif	30 (61.2)	19 (38.8)	
CRAB-A, n(%)			
Pozitif	30 (61.2)	19 (38.8)	0.630[b]
Negatif	15 (55.6)	12 (44.4)	
CRAB-B, n(%)			
Pozitif	35 (55.6)	28 (44.4)	0.252[b]
Negatif	14 (70.0)	6 (30.0)	
SLİM-S, n(%)			
Pozitif	16 (45.7)	19 (54.3)	**0.032[b]**
Negatif	30 (69.8)	13 (30.2)	
SLİM-LI, n(%)			
Pozitif	9 (75.0)	3 (25.0)	0.193[b]
Negatif	30 (54.5)	25 (45.5)	
SLİM-M, n(%)			
Pozitif	18 (50.0)	18 (50.0)	0.472[b]
Negatif	12 (60.0)	8 (40.0)	
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	23 (59.0)	16 (41.0)	0.991[b]
Erkek	26 (59.1)	18 (40.9)	

a: Fisher's exact test, b: Pearson Chi Square test, c: Independent Samples t test.

Tablo 18. Kemik lezyonlarının relaps tipine etkisinin değerlendirilmesi.

Kemik Lezyonu (n)			**Biyokimyasal Relaps n(%)**	**Klinik Relaps n(%)**	**p**
Litik Lezyon	Var	61	34(%55.7)	27(%44.3)	0568[a]
	Yok	19	12(%63.2)	7(%36.8)	
Fraktür	Var	23	15(%65.2)	8(%34.8)	0.375[a]
	Yok	57	31(%54.4)	26(%45.6)	
Osseoz Plazmositom	Var	25	8(%32)	17(%68)	**0.002[a]**
	Yok	55	38(%69.1)	17(%30.9)	
Osseoz Plazmositom (Adet)	0	56	38(%67.9)	18(%32.1)	**0.012[a]**
	1-4	15	4(%26.7)	11(%73.3)	
	>5	9	4(%44.4)	5(%55.6)	
Ekstraosseoz Plazmositom	Var	8	3(%37.5)	5(%62.5)	0.275[b]
	Yok	72	43(%59.7)	29(%41.3)	
Ekstraosseoz Plazmositom (Adet)	0	72	43(%59.7)	29(%41.3)	0.219[b]
	1-4	5	1(%20)	4(%80)	
	>5	3	2(%66.7)	1(%33.3)	

a: Chi-Square Test, b:Fisher’s Exact Test.

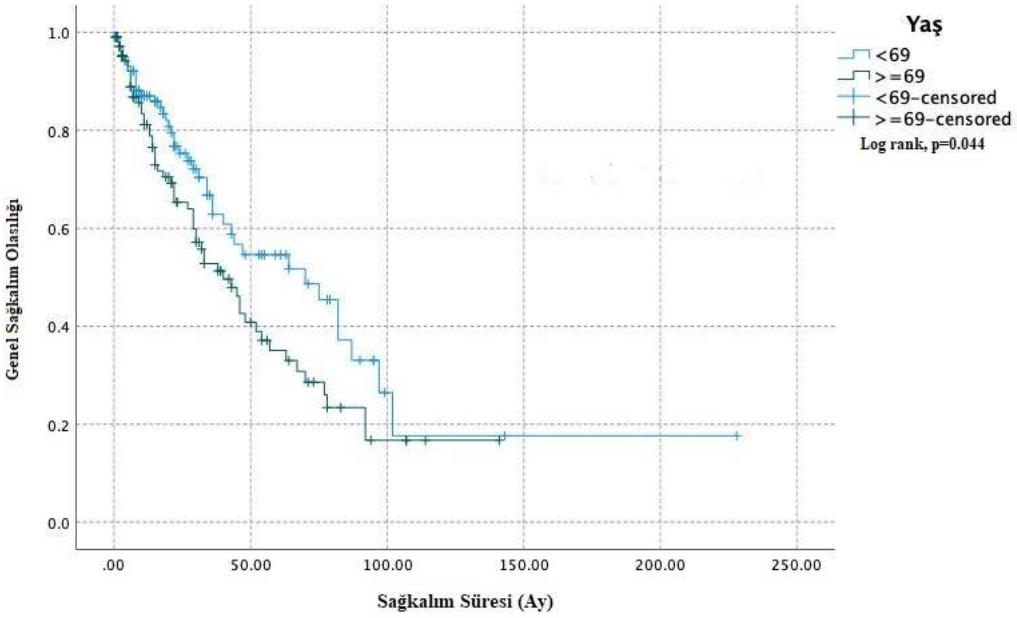
Çalışmamızda, OS'yi etkileyen demografik ve klinik özellikler Kaplan-Meier eğrileri ile değerlendirildikten sonra log-rank testleri kullanılarak anlamlılık analizleri çalışıldı. Yaşın ≥69 olması (p=0.044), renal yetmezlik (p=0.006) ve ekstraosseoz plazmositom varlığı (p<0.001) OS'yi belirgin azalttı (tablo 19).

Tablo 19. Demografik ve klinik özelliklerin genel sağkalım açısından karşılaştırılması.

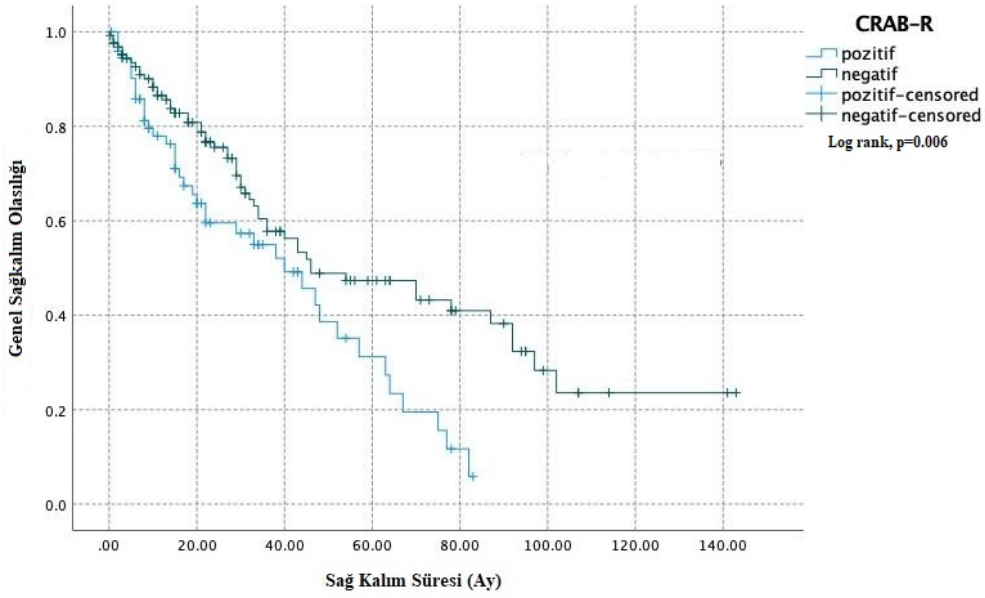
	Hasta Sayısı	**Ortanca Sağ Kalım (Ay) (%95 Güven Aralığı Alt-Üst Sınırı)**	**p[a]**
Cinsiyet			
Kadın	100	52.0 (25.7–78.3)	0.525
Erkek	111	43.0 (32.5–53.5)	
Yaş			
<69	104	70.0 (43.6–96.4)	**0.044**
≥69	107	40.0 (28.1–51.9)	
CRAB-C			
Pozitif	26	45.0 (3.1–86.9)	0.424
Negatif	174	44.0 (35.2–52.8)	
CRAB-R			
Pozitif	74	40.0 (23.4–56.6)	**0.006**
Negatif	127	46.0 (21.0–71.0)	
CRAB-A			
Pozitif	123	43.0 (33.5–52.5)	0.222
Negatif	76	70.0 (28.6–111.4)	
CRAB-B			
Pozitif	157	45.0 (33.4–56.6)	0.983
Negatif	48	54.0 (23.2–84.8)	
SLİM-S			
Pozitif	92	34.0 (17.0–51.0)	0.202
Negatif	110	52.0 (33.0–71.0)	
SLİM-Lİ			
Pozitif	35	34.0 (30.0–38.0)	0.987
Negatif	155	45.0 (34.6–55.4)	
SLİM-M			
Pozitif	89	46.0 (27.6–64.4)	0.706
Negatif	49	46.0 (10.9–81.1)	
Osseoz plazmositom			
Yok	131	57.0 (38.5–75.5)	0.149
Var	68	34.0 (26.3–41.7)	
Osseoz plazmositom adet			
Yok	133	52.0 (33.8-70.2)	0.464
1-4 adet	41	32.0 (23.3-40.7)	
5 ve üzeri	27	36.0 (15.1-56.9)	
Ekstraosseoz plazmositom			
Yok	185	52.0 (32.7–71.3)	**<0.001**
Var	13	21.0 (2.8–39.2)	
Litik lezyon			
Yok	55	46.0 (15.6–76.4)	0.509
Var	143	47.0 (26.2–67.8)	
Fraktür			
Yok	133	57.0 (35.2–78.8)	0.179
Var	66	43.0 (28.6–57.5)	

a: log-rank testi

Yaşın ve renal yetmezliğin, OS süresine etkisini gösteren Kaplan-Meier eğrileri, şekil 7 ve şekil 8'de belirtildiği gibidir.



Şekil 7. Yaşın, genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.



Şekil 8. Renal yetmezliğin genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

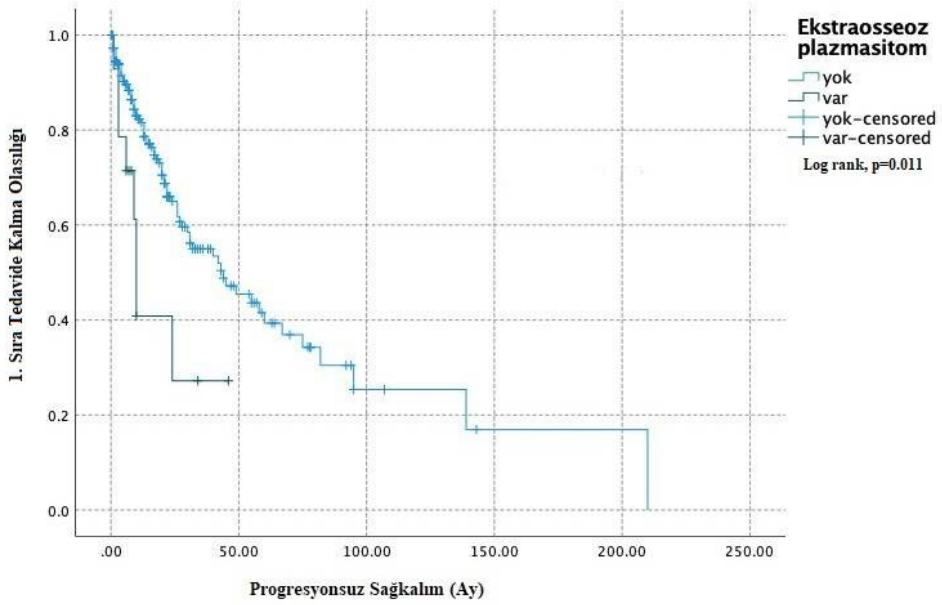
Kemik lezyonlarının PFS'ye etkisi incelendiğinde, ekstraosseöz plazmositom'un PFS'de belirgin ölçüde azalmaya neden olduğu saptandı (p=0.011). Litik lezyon, osseöz plazmositom ve fraktür varlığı PFS'yi etkilemedi (tablo 20).

Tablo 20. Kemik lezyonlarının progresyonsuz sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi.

		Hasta Sayısı	Ortanca Progresyonsuz Sağkalım Süresi (%95 Güven Aralığı Alt Sınır-Üst Sınır)	p[a]
Osseoz plazmositom	Pozitif	131	40.0 (22.4 – 57.6)	0.544
	Negatif	70	44.0 (17.4 – 70.6)	
Osseoz plazmositom	Yok	133	40.0 (23.3-56.1)	0.728
	1-4 adet	43	82.0 (22.1-141.9)	
	≥5 adet	27	42.0 (23.8-60.2)	
Ekstraosseoz plazmositom	Negatif	186	44.0 (25.0 – 63.0)	**0.011**
	Pozitif	14	10.0 (8.6 – 11.4)	
Litik lezyon	Yok	55	58.0 (35.8 – 80.2)	0.225
	Var	145	32.0 (18.1 – 45.9)	
Fraktür	Yok	133	31.0 (12.8 – 49.2)	0.673
	Var	68	42.0 (35.5 – 48.5)	

a: log-rank testi

Ekstraosseoz plazmositomun PFS süresine etkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi, şekil 9'da belirtildiği gibidir.



Şekil 9. Ekstraosseöz plazmositomun progresyonsuz sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda, hastalara ait demografik özellikler, CRAB ve SLİM kriterlerinin PFS üzerine etkileri incelendi. Yaş ve cins PFS'yi etkilemedi. CRAB ve SLİM durumları PFS süreleri açısından anlamlı fark oluşturmasa da, böbrek yetmezliği ve anemi varlığında PFS'deki kısalma dikkat çekicidir (tablo21).

Tablo 21. Demografik ve klinik özelliklerin progresyonsuz sağkalıma etkisinin karşılaştırılması.

	Hasta Sayısı	**Ortanca Progresyonsuz Sağkalım Süresi (%95 Güven Aralığı Alt Sınır-Üst Sınır)**	**p[a]**
Cinsiyet			
Kadın	101	40.0 (12.8 – 67.2)	0.770
Erkek	112	45.0 (24.6 – 65.4)	
Yaş			
<69	104	31.0 (13.6 – 48.4)	0.375
≥69	108	49.0 (26.7 – 71.3)	
CRAB-C			
Pozitif	26	32.0 (0.9 – 63.1)	0.775
Negatif	176	43.0 (27.9 – 58.1)	
CRAB-R			
Pozitif	74	32.0 (10.2 – 53.8)	0.416
Negatif	129	44.0 (18.5 – 69.5)	
CRAB-A			
Pozitif	124	30.0 (14.1 – 45.9)	0.215
Negatif	77	58.0 (21.5 – 94.5)	
CRAB-B			
Pozitif	159	40.0 (25.7 – 54.3)	0.600
Negatif	48	58.0 (19.7 – 96.3)	
SLIM-S			
Pozitif	92	43.0 (22.5 – 63.5)	0.734
Negatif	112	44.0 (14.1 – 73.9)	
SLIM-LI			
Pozitif	36	43.0 (25.7 – 60.3)	0.832
Negatif	155	45.0 (20.9 – 69.1)	
SLIM-M			
Pozitif	91	42.0 (25.2 – 58.8)	0.722
Negatif	49	30.0 (2.7 – 57.3)	

a: log-rank testi

5. TARTIŞMA

Klonal malign plazma hücre proliferasyonu ile seyreden MM, Non-Hodgkin lenfomaların ardından en sık izlenen hematolojik malignitedir. Güncel tedavi yaklaşımlarıyla sağkalım sürelerinde belirgin iyileşmeler sağlanmış olsa da, hastalıkta kür hâlen mümkün değildir. Hastaların yaklaşık %80'inde izlenen kemik lezyonları, yalnızca yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda sağkalım sürelerinde azalmaya da neden olmaktadır (5,44). Tek merkezde yapılan, 370 hastanın dahil edildiği prospektif bir gözlem çalışmasında, 208 hasta için İİO rapor edildi. İİO raporlanan hastalarda ortanca OS süresi 80 ay olarak saptanmışken, normal kemik yapısına sahip hastalarda bu süre 112 ay olarak bulundu (p=0.048) (45). Çalışmamızda ekstraosseöz plazmositomların, düşük sağkalımlara neden olduğunu, osseöz plazmositomların daha agresif relapslarla seyrettiğini, litik lezyonların ise daha kötü tedavi yanıtlarıyla ilişkili olduğunu saptadık.

Literatürde, MM kemik tutulumlarının özelliklerini ve prognoza etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. 1304 MM hastasının dahil edildiği bir çalışmada, plazmositomu bulunan 256 olguda, lezyonlar litik kemik lezyonları ile ilişkili osseöz plazmositomlar ve kemik ile ilişkisi olmayan alanlarda izlenen ekstraosseöz plazmositomlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tanı anında plazmositomu olmayan hastalarda ortanca OS süresi 45 ay olarak saptanırken, osseöz plazmositomlu hastalarda bu süre benzer şekilde 44 ay olarak saptandı. Çalışmada, ekstraosseöz plazmositomlu hasta grubunda OS belirgin düzeyde azalmış olup, bu süre 20 ay olarak bildirildi (p=0.013) (46). Osseöz plazmositoma kıyasla, tanı anında ekstraosseöz plazmositom varlığı, PFS'yi de belirgin şekilde kötüleştirdi (p=0.034). Ekstraosseöz plazmositom varlığında ortanca PFS 38.9 ay iken, bu süre osseöz plazmositomlu olgularda 51.7 ay olarak tespit edildi (47).

Bansal ve arkadaşları, kemik iliğinden tamamen bağımsız uzak lokalizasyonlarda izlenen veya kemik lezyonuna komşu alanlarda plazma hücrelerinin oluşturduğu lezyonları ekstramedüller hastalık grubunda değerlendirdi. Ekstramedüller hastalık, daha kötü PFS ve OS ile ilişkili etmenler arasında yer aldı. Çalışmada, kemik dışı lezyonların yüksek riskli sitogenetik ve biyolojik profilden köken aldığı, bu nedenle daha agresif klinik seyir, daha düşük OS ve PFS süreleri ile

ilişkili olduğu bildirildi (48). Ekstraosseöz plazmositomlar OS'yi olumsuz etkilediği gibi tedavi yanıtlarını da belirgin ölçüde kötüleştirdi. Lezyon varlığında GYO oranı %83.3 iken, lezyon yokluğunda bu oran %95.8 olarak saptandı (p=0.02) (49).

Çalışmamızda, osseöz plazmositom varlığının anlamlı düzeyde daha sık klinik relaps ile ilişkili olduğu tespit edildi (p=0.002). Osseöz plazmositomların sayısına göre yapılan incelemede, lezyon yokluğunda klinik relaps oranı %32, 1–4 arası osseöz plazmositomu olan hastalarda %73.3, ≥5 lezyonu olanlarda ise %55.6 olarak saptandı. Lezyon sayısına göre yapılan analizde de klinik relaps oranları istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.012). Literatürde, osseöz plazmositomun relaps tipi ile ilişkisini lezyon sayısına göre inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda, osseöz plazmositomlu olguların sağkalım analizleri incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmemekle birlikte, klinik açıdan göz ardı edilemeyecek bulgular saptandı. Osseöz plazmositomu bulunan hastalarda ortanca OS süresi 34 ay iken, lezyon yokluğunda bu süre 57 ay olarak belirlendi.

Çalışmamızda, literatür verileriyle paralel biçimde, ekstraosseöz plazmositomlu olgularda OS ve PFS sürelerinin anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (OS: 21 ay vs 52 ay, p<0.001, PFS: 10 ay vs 44 ay, p=0.011). Ayrıca bu hasta grubunda, istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da (p=0.275), relapsların daha çok (%62.5) klinik paternde saptandı

Osseöz ve ekstraosseöz plazmositomlar, tedavi yanıtları açısından incelendiğinde, lezyonu bulunan hastalarda NDH düzeyindeki yanıt oranlarının daha yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bununla birlikte, ekstraosseöz plazmositomlu olgularda lezyon sayısına göre yapılan tedavi yanıtı analizi, anlamlılık açısından sınırda olup (p=0.069), daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak analizlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark elde edilmesi mümkün görünmektedir.

Multipl miyelom tanılı 13.925 hastanın incelendiği bir çalışmada, kırıkların, artmış ölüm riski ile korele olduğu gösterildi (50). Çalışmamızda fraktür ve litik lezyonların, OS, PFS ve tedavi yanıtları üzerine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İsveç'te 14.000'in üzerinde MM hastasının incelendiği bir çalışmada, 1990–2013 yılları arasında tanı alan ve tanı anında kırığı bulunan hastaların, kırığı

olmayanlara kıyasla daha kısa sağkalım sürelerine ve daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu bildirildi. MM tedavisinde 2000'li yıllardan itibaren kullanımı yaygınlaşan ve sağkalımı artırdığı bilinen etkin tedavi yaklaşımları göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgu kuşkulu görünse de, 2000–2013 yılları arasındaki hasta analizlerinde aynı ilişkinin devam ettiği görülmüş olup. bu durum, bifosfonatların ve güncel etkili tedavi protokollerinin kullanımına rağmen fraktürlerin, sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmada, hastalık tanısı konduktan sonra gelişen fraktürlere bağlı ölüm riskinin, hastalık öncesinde veya sonrasında gelişen tüm fraktürlere bağlı ölüm riskine kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (51). Bizim çalışmamızda ise, tanı anında fraktürü bulunan hastalarda, fraktürlerin önceki özelliklerine ilişkin verilerin analiz edilmemiş olması, sağkalım analizlerinde farklı sonuçlara ulaşılmasına neden olmuş olabilir.

Multipl miyelom tanılı 49 hastanın dahil dedildiği bir çalışmada, patolojik fraktürlerin sağkalımı önemli ölçüde azalttığı belirtildi (p=0.02). Patolojik fraktürlü hastalarda ölüm riski, fraktürü olmayan hastalara kıyasla yüksekti (p=0,03). Ancak bu çalışmada, 36 hastanın Durie–Salmon sınıflamasına göre evre III olarak kaydedildiği görüldü. Sağkalım analizinin hastalık evresinden bağımsız olarak gerçekleştirildiği belirtilse de, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulması gereken bir kısıtlılık olarak değerlendirilmelidir (52).

Schinke ve arkadaşları, 2010–2015 yılları arasında tanı alan 243 MM hastasında, yaklaşık 10 yıllık bir takip süresi boyunca PET ve difüzyon ağırlıklı MRG ile fokal lezyonları değerlendirdikleri güncel bir çalışma sundu. Çalışma sürecinde, görüntüleme bulguları moleküler tümör verileriyle birleştirilmiş, tanı anında femur veya humerus gibi uzun kemiklerde saptanan fokal lezyonların, aksiyel iskeletteki lezyonlara kıyasla belirgin biçimde daha kötü seyirle ilişkili olduğu gösterilmiş. Uzun kemiklerdeki fokal lezyonlar, daha kısa PFS (p=0.0008) ve OS (p=0.01) süreleriyle ilişkili bulunmuş. Bizim çalışmamızda, osseöz plazmositom, litik lezyon ve bunlarla ilişkili fraktürler değerlendirilirken, lezyonların anatomik lokalizasyonlarına göre ayrı bir sınıflandırma yapılmamış olup, moleküler düzeyde yeterli veri elde edilemedi. Bu nedenle, kemik lezyonlarının sağkalıma etkilerine dair

saptadığımız veriler, literatür verileri ile bazı noktalarda paralellik göstermemiş olabilir. Schinke ve arkadaşlarının söz konusu çalışmada, omurga ve pelvisle sınırlı fokal lezyonlara sahip hastalarda prognozun, başlangıçta lezyon saptanmayan olgularla benzer bulunması, bu tespitimizi destekler niteliktedir (53).

Uzun kemiklerdeki lezyonları çevreleyen tümöral mikroçevrenin, aksiyel iskelettekinden farklı bir yapıya sahip olduğu ve bu nedenle bu lokalizasyondaki lezyonların tedaviye karşı daha dirençli bir biyolojik profil sergileme potansiyeli taşıdığı bilinmektedir. Nitekim, bu gruptaki hastaların yaklaşık üçte birinde, OKHN sonrasında bu lezyonların varlığını sürdürdüğü ve ikinci OKHN sonrası belirgin yanıtlar izlendiği rapor edildi (53). Artmış hastalık yükünün tedaviye dirençli hastalık seyri gösterme potansiyelini destekler şekilde çalışmamızda litik lezyonların, daha kötü tedavi yanıtlarıyla ilişkili olduğu saptandı (p=0.009).

Bu veriler ışığında, kemik lezyonları değerlendirilirken, lezyonların anatomik lokalizasyonunun ve buna bağlı biyolojik ile moleküler özelliklerin rolünün dikkate alınması gerektiği ve bu konularda daha derinlemesine ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varıldı.

Multipl miyelomda, tedavi seçeneklerinin artmasıyla birlikte sağkalım oranlarında belirgin iyileşmeler gözlendi. Bu iyileşme, özellikle 59 yaş altı hasta grubunda daha belirgin olup, ileri yaş gruplarına kıyasla daha yüksek sağkalım süreleriyle ilişkilendirildi (54). Çalışmamızda, 69 yaş altı hastalarda, sağkalım süreleri anlamlı ölçüde daha uzundur (p=0.044). Hastaların <60 yaş, 60–69 yaş ve ≥70 yaş olarak gruplandırıldığı bir başka çalışmada, ileri yaşın daha kötü bir prognostik seyire neden olduğu, ancak bu durumun diğer risk faktörleri ve sitogenetik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtildi (55).

Cinsiyet durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde, kadın cinsiyetin daha yüksek riskli sitogenetik özelliklere sahip olmasına rağmen, cinsiyetin OS ve PFS üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamış (56). Çalışmamızda da benzer şekilde, relaps özellikleri ve sağkalım süreleri göz önünde bulundurulduğunda, cinsin prognoza anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı. Yine, 1.960 multipl miyelom hastasının incelendiği bir çalışmada, tek değişkenli analizlerde kadın cinsiyetin OS açısından anlamlı ölçüde daha iyi seyir gösterdiği bildirilmiş olsa da, çok değişkenli analizlerde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (57).

Çalışmamızda, CRAB ve SLİM bileşenlerinin prognostik seyir üzerindeki etkileri değerlendirildi. Genel olarak, CRAB ve SLİM varlığı, azalmış sağkalım süreleri, daha düşük düzeyde tedavi yanıtları ve klinik tipte relapslarla seyretme eğilimi ile ilişkiliydi. Ancak, her bir bileşen için istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlara ulaşılamadı. Tedavi yanıtları incelendiğinde, anemi (p=0.001) ve kemik lezyonunun (p=0.037, tedavi yanıtlarını anlamlı düzeyde olumsuz etkilediği saptandı. Hiperkalsemi (p=0.013) ve ≥60 klonal plazma hücre (p=0.032) varlığında relapsların, daha çok klinik tipte izlendiği tespit edildi. Diğer bileşenlerin tedavi yanıtı ve relaps tipi üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Renal yetmezlik OS'yi belirgin ölçüde azalttı (p=0.006). Renal yetmezlik dışındaki hiçbir CRAB veya SLİM bileşeninin sağkalım süreleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı.

Multipl miyelomda CRAB bileşenleri, prognozu ve sağkalımı öngörmeden ziyade uzun yıllar boyunca hastalık kliniğini tanımlamamk için kullanıldı. 2014 yılında IMWG, organ hasarına ait bulgular ortaya çıkmadan önce tedavinin başlanabilmesini sağlamak amacıyla, biyobelirteç temelli bir yaklaşımı öne çıkaran SLİM kriterlerini tanı ölçütlerine ekleyerek MM tanı kriterlerini güncelledi. Bu belirteçler, iki yıl içerisinde semptomatik hastalığa ilerleme riskinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmiş (58). Daha güncel çalışmalarda, özellikle ≥60 klonal plazma hücre ve ≥100 hafif zincir oranı varlığında, semptomatik hastalığa progresyon riskinin daha yüksek olduğu saptandı (59). Bu kriterlere dayanarak benimsenen erken ve agresif tanısal yaklaşımlar, SLİM özellikleri taşıyan hastalarda, CRAB bileşenlerine sahip hastalara kıyasla daha uzun sağkalım sürelerinin elde edilmesini sağladı (60,61).

Literatürde yer alan, OKHN'nin, tedavi yanıtlarında ve sağkalım sürelerinde, anlamlı düzeyde iyileşme sağladığına dair verilere paralel bir biçimde, çalışmamızda OKHN uygulanan hasta grubunda, uygulanmayan hasta grubuna kıyasla belirgin ölçüde daha iyi tedavi yanıtları elde edildiğini saptadık (p< 0.001) (62,63).

Çalışmamızda, kemik lezyonlarının hastalık seyrine etkisi ayrıntılı biçimde incelendi. Lezyonlar, tiplerine göre (plazmositom, litik lezyon, fraktür) sınıflandırılıp, yeterli veri büyüklüğüne ulaşılan durumlarda, lezyon sayısına göre ileri analizler de yapıldı. Özellikle plazmositom başta olmak üzere patolojik kemik morfolojilerinin, tedavi yanıtı, relaps tipleri ve sağkalım üzerine etkileri, literatürde

nadir görülecek düzeyde ayrıntılı ve istatistiksel olarak desteklenmiş şekilde sunuldu. Ayrıca, hastalık seyri boyunca kemik hastalığına ek olarak CRAB ve SLİM bileşenlerinin etkileri, tek merkezli ve homojen bir hasta grubunda değerlendirildi. Çalışmamız, kapsamlı analiz yapısı ve yöntemsel bütünlüğüyle öne çıkmaktadır**.**

Çalışmamızın öne çıkan güçlü yönlerinin yanında, bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Tanı anındaki kemik lezyonları değerlendirilmiş olmakla birlikte, bazı hastaların düzenli takiplere katılmaması ve görüntüleme randevularındaki gecikmeler, takip sürecinde gelişen kemik lezyonlarının etkin biçimde değerlendirilememesine neden oldu. Ayrıca, çalışmamız retrospektif bir analiz olmasının doğal dezavantajlarını taşımaktadır. Özellikle ekstraosseöz plazmositomlu hasta grubunun küçük olması, bu alt grupta istatistiksel analiz gücümüzü sınırladı. Buna ek olarak, hastalara ait sitogenetik ve moleküler risk profiline ilişkin verilerin çalışmaya dahil edilememesi, bir diğer kısıtlayıcı etmendir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, MM kemik lezyonlarının alt tiplerinin yanı sıra yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ile SLiM ve CRAB bileşenlerinin hastalık seyrine etkileri kapsamlı bir biçimde incelendi. Cinsiyet durumunun prognostik önemi saptanmadı. Ancak 69 yaş altındaki hastalarda OS anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu**.**

Osseöz plazmositomlu hastalarda relapslar istatistiki açıdan anlamlı olacak ölçüde klinik tipte izlendi. Ekstraosseöz plazmositom varlığı ise OS ve PFS sürelerinde anlamlı azalmaya neden oldu. Bu bulgular, farklı plazmositom tiplerinin farklı biyolojik özellikler sergilediğini ve bu nedenle farklı klinik sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir.

Kemik lezyonlarının tedavi yanıtına etkisi incelendiğinde, litik lezyonlar, tedavi yanıtlarını anlamlı ölçüde kötüleştirdi. Bu durum, litik kemik lezyonlarının, hastalık yükünün bir yansıması olarak, tedavi direncine neden olması ile açıklanabilir. Ekstraosseöz plazmositomların tedavi yanıtları üzerindeki etkisi, istatistiksel anlam açısından sınırda kaldı. Daha geniş bir hasta grubuyla yapılacak ileri çalışmalarla, bu ilişkinin anlamlı düzeyde ortaya konulması mümkün olabilir.

Renal yetmezlik, OS'yi azalttı. Bunun dışında, genel olarak CRAB ve SLiM kriterlerinin varlığı, OS ve PFS sürelerini anlamlı düzeyde etkilemedi. Hiperkalsemi ve ≥60 klonal plazma hücre varlığında relapslar, anlamlı ölçüde klinik tipte izlendi. Bu bulgular, SLiM kriterlerinin yalnızca erken tanıyı öngörmede değil, aynı zamanda klinik seyir hakkında da fikir verebileceğini göstermektedir. Anemi ve kemik lezyonu varlığında tedavi yanıtlarının anlamlı derecede kötüleştiği görüldü. Tüm bu verilere dayanarak, klasik tanı kriterlerinin prognostik gücünün her zaman eşit olmadığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızda, OKHN uygulanan hastalarda, uygulanmayanlara kıyasla tedavi yanıtlarında anlamlı düzeyde iyileşmeler saptandı.

Çalışmamız, kemik lezyonları ile tanı kriterleri olarak kullanılan CRAB/SLiM bileşenlerinin hastalık seyrine etkisini anlaşılması açısından fikir sunmaktadır. Prognostik sınıflamaların, kemik lezyonlarının tipini de temel alacak şekilde yeniden düzenlenmesi, gelecekte değerlendirilmesi gereken bir konudur. MM hastalarında daha iyi prognoz ve daha uzun sağkalım sürelerine ulaşılabilmesi için, bu bulguların prospektif, çok merkezli, moleküler ve biyolojik özelliklerin kapsamlı biçimde ele alındığı geniş hasta gruplarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. Med J Aust. 2019;210:375–80. doi: 10.5694/mja2.50129.

2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;9:3. doi: 10.3390/medsci9010003.

3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016;91:101–19. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.

4. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. Cancer Growth Metastasis. 2014;7:CGM.S16817. doi: 10.4137/CGM.S16817.

5. Tosi P. Diagnosis and Treatment of Bone Disease in Multiple Myeloma: Spotlight on Spinal Involvement. Scientifica. 2013;2013:1–12. doi: 10.1155/2013/104546.

6. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. Blood Cancer J. Nature Publishing Group; 2021;11:161. doi: 10.1038/s41408-021-00527-y.

7. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. Haematologica. 2012;97:1761–7. doi: 10.3324/haematol.2012.065698.

8. Thorsteinsdottir S, Sverrisdottir IS, Gislason G, Landgren O, Turesson I, Björkholm M, et al. The Impact of Fractures on Survival in Multiple Myeloma: Results from a Population-Based Study. Blood. 2018;132:4490. doi: 10.1182/blood-2018-99-115403.

9. Lee JY, Lee J-H, Kang M, Jung EH, Kim S-A, Suh KJ, et al. Incidence and risk factors of skeletal-related events in patients with multiple myeloma: A population-based study of Korea [Internet]. Research Square; 2023 [cited 2025 June 23]. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-2900979/v1

10. Wakely J, Strouhal E, Vyhnánek L, Němečková A. Case of a Malignant Tumour from Abingdon, Oxfordshire, England. J Archaeol Sci. 1998;25:949–55. doi: 10.1006/jasc.1997.0228.

11. Kyle RA, Steensma DP. History of Multiple Myeloma. In: Moehler T, Goldschmidt H, editors. Mult Myeloma [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cited 2025 June 3]. page 3–23. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-540-85772-3_1

12. Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. Hematology. 2021;2021:662–72. doi: 10.1182/hematology.2021000303.

13. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 1999;341:1565–71. doi: 10.1056/NEJM199911183412102.

14. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. N Engl J Med. Massachusetts Medical Society; 2003;348:2609–17. doi: 10.1056/NEJMoa030288.

15. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005;106:4050–3. doi: 10.1182/blood-2005-07-2817.

16. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma

and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749–57. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.

17. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet Lond Engl. 2010;375:1721–8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5.

18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

19. Mateos M-V, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J. 2020;10:102. doi: 10.1038/s41408-020-00366-3.

20. Cosemans C, Oben B, Arijs I, Daniëls A, Declercq J, Vanhees K, et al. Prognostic Biomarkers in the Progression From MGUS to Multiple Myeloma: A Systematic Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18:235–48. doi: 10.1016/j.clml.2018.02.011.

21. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95:548–67. doi: 10.1002/ajh.25791.

22. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2018;131:163–73. doi: 10.1182/blood-2017-09-807560.

23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2003;102:3759–64. doi: 10.1182/blood-2003-03-0801.

24. Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos M-V, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28:775–90. doi: 10.1016/j.hoc.2014.06.005.

25. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. Blood. 2015;125:3069–75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899.

26. Visram A, Cook J, Warsame R. Smoldering multiple myeloma: evolving diagnostic criteria and treatment strategies. Hematology. 2021;2021:673–81. doi: 10.1182/hematology.2021000304.

27. Pratt G, Bowcock S, Chantry A, Cook G, Jackson G, Lai M, et al. Time to redefine Myeloma. Br J Haematol. 2015;171:1–10. doi: 10.1111/bjh.13620.

28. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017;95:373-383A.

29. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. Nature Publishing Group; 2021;11:192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.

30. Wijnands C, Noori ,Somayya, Donk ,Niels W. C. J. van de, VanDuijn ,Martijn M., and Jacobs JFM. Advances in minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. Crit Rev Clin Lab Sci. Taylor & Francis; 2023;60:518–34. doi: 10.1080/10408363.2023.2209652.

31. Corso A, Mangiacavalli S. NON-SECRETORY MYELOMA: READY FOR A NEW DEFINITION? Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017;9:e2017053. doi: 10.4084/mjhid.2017.053.

32. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, Mikhael J, Cowan AJ. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. Leuk Res. 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.

33. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. Blood Cancer J. Nature Publishing Group; 2022;12:83. doi: 10.1038/s41408-022-00679-5.

34. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. Wolters Kluwer; 2015;33:2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

35. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol. Wolters Kluwer; 2022;40:3406–18. doi: 10.1200/JCO.21.02614.

36. mSMART+Newly+Dx+v22+Oct+2024rev3.pdf [Internet]. [cited 2025 Nov 5]. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/674ddeb4676dad6c868c9c55/1733156532740/mSMART+Newly+Dx+v22+Oct+2024rev3.pdf

37. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J. Nature Publishing Group; 2020;10:94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2.

38. Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. Int J Hematol. 2022;115:762–77. doi: 10.1007/s12185-022-03353-5.

39. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. Mayo Clin Proc. 2007;82:323–41. doi: 10.4065/82.3.323.

40. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99:1802–24. doi: 10.1002/ajh.27422.

41. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. Elsevier; 2016;17:e328–46. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

42. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992–2004. Br J Haematol. 2009;144:86–94. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x.

43. Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, Van de Donk NWCJ, Anderson KC, Badros A, et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. Br J Haematol. 2021;194:496–507. doi: 10.1111/bjh.17338.

44. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. J Clin Oncol. Wolters Kluwer; 2013;31:2347–57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.

45. Kanellias N, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Koutoulidis V, Fotiou D, Migkou M, et al. Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with Skeletal-Related Events and Abnormal MRI Pattern Have Poor Survival Outcomes: A Prospective Study on 370 Patients. J Clin Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;11:3088. doi: 10.3390/jcm11113088.

46. Jiménez-Segura R, Rosiñol L, Cibeira MT, Fernández de Larrea C, Tovar N, Rodríguez-Lobato LG, et al. Paraskeletal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma at diagnosis and at first relapse: 50-years of experience from an academic institution. Blood Cancer J. Nature Publishing Group; 2022;12:135. doi: 10.1038/s41408-022-00730-5.

47. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, Coriu D, Rosiñol L, Ozet G, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. Haematologica. 2020;105:201–8. doi: 10.3324/haematol.2019.219295.

48. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. Blood Cancer J. Nature Publishing Group; 2021;11:161. doi: 10.1038/s41408-021-00527-y.

49. Xu K, Agbuduwe C, Kanellias N, Wilson W, McMillan A, Papanikolaou X, et al. Bone-independent extramedullary disease is associated with inferior overall survival in multiple myeloma patients: a single-center, real-world experience. Haematologica. 2024;110:1182–6. doi: 10.3324/haematol.2024.286409.

50. Ha J, Choi S, Park S-S, Moon S, Han J, Lee J, et al. Fractures incidence and its association on mortality in multiple myeloma patients: a nationwide cohort study (CAREMM-2105 study). Sci Rep. Nature Publishing Group; 2025;15:27321. doi: 10.1038/s41598-025-09811-4.

51. Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T, Sverrisdottir I, Landgren O, Turesson I, et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. Haematologica. 2020;105:1067–73. doi: 10.3324/haematol.2019.230011.

52. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. J Exp Clin Cancer Res. 2008;27:11. doi: 10.1186/1756-9966-27-11.

53. Schinke C, Rasche L, Ashby C, van Hemert R, Thanendrarajan S, Al Hadidi S, et al. Prognostic impact of focal lesion location and persistence in multiple myeloma: insights from serial PET/DWI imaging. Blood Adv. 2025;9:4368–77. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016510.

54. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood. 2008;111:2521–6. doi: 10.1182/blood-2007-08-104984.

55. Schinke M, Ihorst G, Duyster J, Wäsch R, Schumacher M, Engelhardt M. Risk of disease recurrence and survival in patients with multiple myeloma: A German Study Group analysis using a conditional survival approach with long-term follow-up of 815 patients. Cancer. 2020;126:3504–15. doi: 10.1002/cncr.32978.

56. Bird S, Cairns D, Menzies T, Boyd K, Davies F, Cook G, et al. Sex Differences in Multiple Myeloma Biology but not Clinical Outcomes: Results from 3894 Patients in the Myeloma XI Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21:667–75. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.013.

57. Derman BA, Langerman SS, Maric M, Jakubowiak A, Zhang W, Chiu BC-H. Sex differences in outcomes in multiple myeloma. Br J Haematol. 2021;192:e66–9. doi: 10.1111/bjh.17237.

58. Rajkumar SV. New Diagnostic Criteria for Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier; 2015;15:e4–5. doi: 10.1016/j.clml.2015.08.010.

59. Ludwig H, Kainz S, Schreder M, Zojer N, Hinke A. SLiM CRAB criteria revisited: temporal trends in prognosis of patients with smoldering multiple

myeloma who meet the definition of ‘biomarker-defined early multiple myeloma’—a systematic review with meta-analysis. eClinicalMedicine. 2023;58:101910. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101910.

60. Ji M, Wang M, Shih Y-H, Huber J, Fiala MA, Wang R, et al. From criteria to clinic: How updated SLiM CRAB criteria influence multiple myeloma diagnostic activity. J Clin Oncol. Wolters Kluwer; 2024;42:7556–7556. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7556.

61. Ho PJ, Moore E, Wellard C, Quach H, Blacklock H, Harrrison SJ, et al. The impact of biomarkers of malignancy (IMWG SLiM criteria) in myeloma in a real-world population: Clinical characteristics, therapy and outcomes from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (ANZ MRDR). Br J Haematol. 2024;205:1337–45. doi: 10.1111/bjh.19624.

62. Guerra MC, Jerez J, Godoy G, Briones JL, Torres C, Hidalgo S, et al. Survival and response deepening after autologous transplantation in patients with multiple myeloma in Chile. Hematology. Taylor & Francis; 2022;27:1223–9. doi: 10.1080/16078454.2022.2142401.

63. Liang J, Yang Y, He P, Mandizadza OO, Zhang W, Lin S, et al. Treatment of multiple myeloma based on autologous stem cell transplant: An overview of systematic reviews. Medicine (Baltimore). 2023;102:e35456. doi: 10.1097/MD.0000000000035456.