T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ATİPİK PLAZMA HÜCRELERİNDEKİ İMMÜNFENOTİPİN VE PERİFERİK T-HÜCRE POPÜLASYONUNUN BİRİNCİ BASAMAK MİYELOM TEDAVİSİNE ETKİSİ

Dr. Sait Emir ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA-2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ATİPİK PLAZMA HÜCRELERİNDEKİ İMMÜNFENOTİPİN VE PERİFERİK T-HÜCRE POPÜLASYONUNUN BİRİNCİ BASAMAK MİYELOM TEDAVİSİNE ETKİSİ

Dr. Sait Emir ŞAHİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Volkan KARAKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum değerli Klinik Şefimiz ve Eğitim Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin'e ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Tez çalışmamın yürütüldüğü Hematoloji Bilim Dalı'nda, her zaman destekleyici ve yol gösterici yaklaşımları için Sayın Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu başta olmak üzere, tüm hematoloji uzmanlarına ve fellowlarına,

Asistanlık sürecinin zorluklarını birlikte aşmaya çalıştığımız, aynı yolda emek verdiğimiz eş kıdemlerime, kıdemlilerime ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Dostluğun ve paylaşmanın gerçek anlamını bana hissettiren; bu süreçte her zaman yanımda olan, her koşulda en zor anlarımda desteklerini asla esirgemeyen Ali, Gizem ve Havva'ya,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem, babam ve ablam başta olmak üzere tüm aileme,

Gerçek dost, insanın içinde yaşayan en iyi yanı ortaya çıkarandır. Her tökezleyişimde elimden tutup beni yeniden ayağa kaldıran ve bu anlarda dahi içimdeki "en iyiyi" ortaya çıkarmayı başaran kardeşim, dostum Batuhan Topcuoğlu'na,

Yaşamak, dünyada en nadir şeydir; çoğu insan sadece var olur. Hem mesleğinde hem de hayatında sadece var olmaktan ziyade gerçekten "yaşayan" ve çevresine değer katan, tez sürecinin her aşamasında bilgi birikimi, vizyonu ve sabrıyla yolumu aydınlatan değerli danışmanım, hocam Doç. Dr. Volkan Karakuş'a,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **ix**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
ABSTRACT ..... **xiv**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ 2
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ 3
2.3. PATOGENEZ 4
2.4. MULTİPL MİYELOM VE GENETİK 4
2.5. İMMÜN SİSTEM VE KEMİK İLİĞİ MİKROÇEVRESİ 7
2.6. KLİNİK BULGULAR 8
2.7. TANI 9
2.8. EVRELEME, PROGNOZ VE RİSK SINIFLANDIRMASI 10
2.9. MULTİPL MİYELOMDA TANISAL TESTLER 16
2.9.1. Protein Elektroforezi 18
2.9.2. Kemik İliği İncelemesi 20
2.10. MULTİPL MİYELOMDA AKIM SİTOMETRİ VE ATİPİK PLAZMA HÜCRE KLONUNUN TESPİTİ 22
2.11. MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK 25
2.12. MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE GENEL PRENSİPLER 28
2.12.1. Kök Hücre Nakli İçin Uygun Hastalar 29
2.12.2. Allojenik Kök Hücre Nakli 30

2.12.3. Kök Hücre Nakli İçin Uygun Olmayan Hastalar 31
2.12.4. Progresyon Gösteren veya Nükseden Multipl Miyelom Tedavisi 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ 62
7. KAYNAKÇA 64
8. ÖZGEÇMİŞ 82
9. EKLER 83
9.1. ETİK KURUL ONAYI 83

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AL : Amiloid hafif zincir tipi

A750 : Alexa Fluor 750

APC : Allofikositokrom

APC700 : Allofikositokrom 700

APRIL : Proliferasyonu indükleyici ligand

BAFF : B hücre aktivasyon faktörü

BCL6 : B hücreli lenfoma 6

BCMA : B hücre matürasyon antijenini

BNP : Beyin natriüretik peptid

BRAF : v-raf murin sarkom onkogen homoloğu B1

BT : Bilgisayarlı tomografi

CAR-T : Kimerik antijen reseptörlü T hücre

CCND1 : Siklin D1

CCND2 : Siklin D2

CCND3 : Siklin D3

CD : Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

CDKN2C : Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2C

CKAP4 : Hücre iskeleti ile ilişkili protein 4

CRP : C-reaktif protein

ÇİKY : Çok iyi kısmi yanıt

ÇPAS :Çok parametreli akım sitometri

DaraVTD :Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametazon

DIS3 : Bozulmuş gen 3 (ekzoribonükleaz 1)

DVd : Daratumumab, Bortezomib, Deksametazon

EFS : Olaydan bağımsız sağkalım

EKG : Elektrokardiyografi

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

FAM46C : Sekans benzerliği 46 ailesi üyesi C

FDG : Florodeoksiglukoz

FISH : Floresan in situ hibridizasyon

FITC : Florosein izotiyosiyanat

FLC :Serum serbest hafif zincir

FSC : Forward Scatter (İleri yönlü saçılım)

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

GYO / ORR : Genel yanıt oranı

HDM : Yüksek doz melfalan

IgA : İmmünglobulin A

IgD : İmmünoglobulin D

IgE : İmmünoglobulin E

IgG : İmmünglobulin G

IgM : İmmünglobulin M

IGH : İmmünoglobulin ağır zincir

IGL : İmmünoglobulin lambda

IGK : İmmünoglobulin kappa

IL-6 : İnterlökin 6

IMWG : Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu

IRF4 : İnterferon düzenleyici faktör 4

ISS : Uluslararası Evreleme Sistemi

K : Kappa hafif zinciri

λ : Lambda hafif zinciri

KRAS : Kirsten sarkomu onkogen homoloğu

KY : Kısmi yanıt

LDH : Laktat dehidrogenaz

LSD1 : Germline Lizin Spesifik Demetilaz 1

MAF : Viral muskuloaponörotik fibrosarcom onkogeni

MAFA : Viral muskuloaponörotik fibrosarcom onkogeni homolog A

MAFB : Viral muskuloaponörotik fibrosarcom onkogeni homolog B

MAPK : Mitogen ile aktive olan protein kinaz

MASS : Mayo Ek Evreleme Sistemi

MGUS : Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

MM : Multipl miyelom

MMSET : MM Su (var)3–9, Zeste artırıcısı ve Trithorax bölgesi proteini

MR : Manyetik rezonans

MRD : Minimal rezidüel hastalık

mRNA : Haberci ribonükleik asit

MY : Minimal yanıt

MYC : Miyelositomatozis viral onkogen homoloğu

NCAM : Nöral hücre adezyon molekülü

NF-κB : Nükleer faktör kappa B

NDH / RRD : Nüks dirençli hastalık

NGS : Yeni nesil dizileme

NK : Doğal katil hücresi

NRAS : Nöroblastoma RAS onkogen homoloğu

NT-proBNP : N-terminal pro-BNP

OKHN :Otolog kök hücre nakli

OS : Genel sağkalım

PAX5 : Paired Box gen 5

PB : Pasifik mavisi

PC5.5 : Fikosiyanin 5.5

PC7 : Fikosiyanin 7

PE : Fikoeritrin

PET-BT : Bilgisayarlı tomografili 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi

PFS : Progresyonsuz sağkalım

PH : Progresif hastalık

PK : Periferik kan

POEMS : Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, cilt değişiklikleri sendromu

RB1 : Retinoblastoma geni 1

R-ISS : Revize Uluslararası Evreleme Sistemi

R2-ISS : ISS'nin İkinci Revizyonu

Rd : Lenalidomid, Deksametazon

SH : Stabil hastalık

SMM : Smoldering multipl miyelom

SNV : Tek nükleotid varyantları

SPEP : Serum protein elektroforezi

SSC : Side Scatter (Yanal saçılım)

SV : Yapısal varyantlar

TNT : Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre

TP53 : Tümör proteini 53

TY : Tam yanıt

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VCD : Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon

VD : Bortezomib, Deksametazon

VRD : Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon

VS38c : Plazma hücre belirteci VS38

VTD : Bortezomib, Talidomid, Deksametazon

WES : Tüm ekzom dizilemesi

WGS : Tüm genom dizileme

µmol/L : Mikromol/Litre,

mmol/L : Milimol/Litre,

mg/dL : Miligram/Desilitre,

mL/dk : Mililitre/Dakika,

g/L : Gram/Litre,

mm : milimetre

g/dL : Gram/desilitre

g/gün : Gram/gün

$\times 10^{12}$ hücre/m² : Metrekare başına hücre sayısı (10^{12} ölçeğinde)

q : kromozomun uzun kolu

p : kromozomun kısa kolu

del : delesyon

t : translokasyon

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Multipl Miyelomda Klinik Bulgular ……..9

Tablo 2. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubunun Multipl Miyelom için revize edilmiş tanı kriterleri……...10

Tablo 3. Multipl miyelom Durie-Salmon Evreleme Sistemi……..12

Tablo 4. ISS ve R-ISS Kriterleri ve Sağkalım Tablosu……..13

Tablo 5. R2-ISS Puanlama Kriterleri……..14

Tablo 6. R2-ISS Risk Grupları ve Sağkalım……...14

Tablo 7. MASS Skorlama Sistemi……..15

Tablo 8. Mayo Clinic mSMART Kılavuzuna Göre Multipl Miyelomda Risk Sınıflaması……..16

Tablo 9. Miyelomda tanısal testler…….17

Tablo 10. Plazma Hücrelerinin İmmünfenotipik Karakterizasyonu……..21

Tablo 11. Kemik İliğinde MRD Tespit Yöntemlerinin Karşılaştırılması……..27

Tablo 12. Demografik Veriler……36

Tablo 13. 1. sıra tedavi rejimi…….38

Tablo 14. Klonal plazma hücre fenotipi…….39

Tablo 15. Periferik kandan akım sitometri yöntemi ile tespit lenfosit sayı ve yüzdeleri …….40

Tablo 16. Atipik plazma hücre immünfenotipi ve genel yanıt oranı arasındaki ilişki.41

Tablo 17. Atipik plazma hücre immünfenotipi ve Tam Yanıt arasındaki ilişkiler….43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Cinsiyet açısından sağkalım ve TNT (bir sonraki tedaviye kadar geçen süre) analizi eğrileri 45

Şekil 2. Yaş açısından sağkalım ve TNT analizi eğrileri..... 46

Şekil 3. 1. sıra tedavi yanıtının sağkalım üstüne etkisi..... 47

Şekil 4. 1. Sıra tedavide OKHN durumu ve sağkalım ilişkisi 48

Şekil 5. 1.sıra tedavide idame alma durumu açısından sağkalım ve TNT analizi eğrileri 49

Şekil 6. CD19 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki 50

Şekil 7. CD20 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki 51

Şekil 8. CD38 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki 52

Şekil 9. CD138 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki 53

Şekil 10. CD56 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki 54

Şekil 11. İmmünfenotipi pozitif saptanan hastaların 1.sıra tedavi sonrası yanıt durumuna göre hasta sayı ve yüzdeleri, n(%)……...53

ÖZET

Atipik Plazma Hücrelerindeki İmmünfenotipin ve Periferik T-Hücre Popülasyonunun Birinci Basamak Miyelom Tedavisine Etkisi

Amaç: Yapılan çalışmalar, hastaların prognostik skorlama sistemlerinde genetik olarak yüksek risk grubunda yer alan hastaların, kullanılan indüksiyon protokolü, kök hücre nakli yapılıp yapılmaması ve idame tedavi protokolü tercihinin yanıt ve prognoz açısından önemi olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, tanı anındaki atipik plazma hücresi immün fenotipinin ve T-hücrelerinin yanıt ve prognoza etkisi olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yeni tanı almış, katılım şartlarını taşıyan ve gönüllü 120 MM hastası dahil edildi. MM tanı ve takibi için gerekli tüm tetkikleri çalışılmış olan hastalar gönüllü olmaları halinde bu prospektif çalışmaya kabul edildi. Bu tetkiklere ek olarak normal plazma hücresi, atipik plazma hücresi ve T-hücrelerin tespitini içeren çok parametreli akım sitometri de çalışıldı. Hastanın elde edilen verileri International Myeloma Working Group 2016 yanıt ölçütlerine göre hastalar değerlendirildi. Hastaların en iyi yanıta ulaşma süresi, en iyi yanıtın ne olduğu, bir sonraki tedaviye kadar geçen zaman ve bunların bizim incelediğimiz parametrelerle ilişkisi kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmamızda, yeni tanı miyelom olgularında (n=120, ilgili analizlerde verisi olanlar incelendi) atipik plazma hücresi immünfenotipi ile klinik sonlanımlar incelendi. Tam yanıt ile CD20 ve CD56 ekspresyon durumu arasında anlamlı ilişkiler saptandı: CD20 pozitifliği TY dışı yanıtlarda daha sıktı (p=0,002) ve CD20 medyan yoğunluğu TY dışı grupta daha yüksekti (p=0,017). CD56 pozitifliği TY grubunda daha fazlaydı (p=0,041) ve CD56 medyan yoğunluğu TY lehine daha yüksekti (p=0,036). Genel sağkalım bakımından CD20 pozitifliği daha kısa medyan OS ile ilişkili bulundu (p=0,004); CD38 bright ve CD138 bright fenotipleri ise daha uzun medyan OS ile ilişkiliydi (sırasıyla p=0,040 p=0,039).

Sonuç: Bulgular birlikte ele alındığında, atipik immünofenotipik özelliklerin, CD20 pozitifliği ve yüksek ekspresyonu, CD56 negatifliği veya düşük ekspresyonu, zayıf CD38/CD138 ekspresyonu MM'de daha agresif klinik seyirle ilişkili olabileceğine dair bulgular saptandı. Akım sitometrik immünfenotipleme, MM tanısı

sırasında sadece minimal rezidüel hastalık tespiti için değil, aynı zamanda prognostik öngörü açısından da değerli bilgiler sağlayabileceğini gösteren sonuçlara ulaşıldı. Gelecekte daha geniş hasta serilerini içeren klinik çalışmalarda immünfenotipik özelliklerin genetik alt gruplarla birlikte değerlendirilmesi ve çok değişkenli analizlerde bu belirteçlerin genetik faktörlerden bağımsız prognostik öneminin araştırılması gerekmektedir. İmmünfenotipin, genetik profillerden bağımsız olarak prognostik değer taşıdığının doğrulanması durumunda, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde immünfenotipik risk faktörleri de göz önünde bulundurularak daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlara gidilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akım sitometri, multipl miyelom, sağkalım, immünfenotip, plazma hücresi, lenfosit

ABSTRACT

Impact of Atypical Plasma Cell Immunophenotype and Peripheral T-Cell Populations on Response to First-Line Therapy in Multiple Myeloma

Aim: Studies have demonstrated the significance of induction protocols, stem cell transplantation, and maintenance therapy choices on response and prognosis, particularly for patients classified as genetically high-risk by prognostic scoring systems. In this study, we aimed to investigate whether the immunophenotype of atypical plasma cells and T-cell populations at the time of diagnosis impact treatment response and prognosis.

Materials and Methods: A total of 120 newly diagnosed, eligible multiple myeloma (MM) patients who provided informed consent were prospectively enrolled. In addition to the standard diagnostic and follow-up workup, multiparameter flow cytometry was performed to detect normal plasma cells, atypical plasma cells, and T-cell populations. Patient outcomes were evaluated according to the International Myeloma Working Group 2016 response criteria. Time to best response, best response achieved, time to next treatment, and their association with the parameters under investigation were recorded.

Results: In our study of newly diagnosed myeloma cases (n=120), the association between atypical plasma cell immunophenotype and clinical outcomes was examined. Significant associations were found between complete response (CR) and CD20 and CD56 expression status. CD20 positivity was more frequent in non-CR responses (p=0.002), and the median CD20 expression intensity was higher in the non-CR group (p=0.017). Conversely, CD56 positivity was more prevalent in the CR group (p=0.041), with a higher median CD56 expression intensity (p=0.036). Regarding overall survival (OS), CD20 positivity was associated with a shorter median OS (p=0.004), whereas CD38-bright and CD138-bright phenotypes were correlated with a longer median OS (p=0.040 and p=0.039, respectively).

Conclusion: Taken together, our findings suggest that atypical immunophenotypic features specifically CD20 positivity and high expression, CD56 negativity or low expression, and weak CD38/CD138 expression may be associated with a more aggressive clinical course in MM. We conclude that flow cytometric

immunophenotyping at diagnosis provides valuable information not only for minimal residual disease (MRD) detection but also for prognostic stratification. Future clinical trials with larger cohorts are needed to evaluate these immunophenotypic features in conjunction with genetic subgroups and to investigate their independent prognostic significance in multivariate analyses. Validation of the prognostic value of immunophenotyping, independent of genetic profiles, could facilitate more personalized therapeutic strategies that incorporate these immunophenotypic risk factors.

Keywords: Flow cytometry, multiple myeloma, survival, immunophenotype, plasma cell, lymphocyte

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl miyelom, bir plazma hücre bozukluğudur. Tüm kanserlerin %1'ini ve yaklaşık olarak tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Neredeyse tüm miyelomlu hastalar asemptomatik premalign MGUS veya orta düzeyde asemptomatik ve daha ileri derecede premalign SMM' den gelişir (1, 2).

Hastalığın premalign evreden malign forma transformasyonu, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve sağ kalım tespiti için belli bir takip yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Atipik plazma hücrelerinin immünfenotipi, hastalığın gidişatını ve prognozunu tayin etmekte bize yol gösterici olmaktadır. Normal ve reaktif plazma hücrelerine benzer morfoloji ile immünfenotip, genellikle daha iyi prognozla ilişkilendirilir. Buna karşılık, plazmablastik morfoloji ya da atipik immünfenotip sergileyen MM olgularında klinik gidiş daha olumsuzdur. Plazmablastik morfoloji, hastaların yaklaşık %8'inde görülmekte olup, yüksek proliferatif aktivite, daha kısa PFS ve OS süreleriyle birlikte klasik kemoterapiye zayıf yanıtla ilişkilidir (3, 4).

Akım sitometri, kemik iliği ve periferik kandaki tipik/atipik plazma hücrelerinin immünfenotipinin belirlenmesinde, hastalığın prognozunu belirlemede, MGUS/SMM da progresyon riskini belirlemede ve tedavi sonrası MRD tespitinde kullanılmaktadır. Bu sebeple miyelomda kaliteli tam yanıt, prognostik sınıflandırma ve hastalarının tedavi takibinde flow sitometri zorunlu hale gelmiştir (1, 2).

Yapılan çalışmalarda, hastaların prosgnostik skorlama sistemlerinde genetik olarak yüksek risk grubunda yer alan hastaların, kullanılan indüksiyon protokolü, kök hücre nakli yapılıp yapılmaması ve idame tedavi protokolü tercihinin yanıt ve prognoz açısından önemi olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, tanı anındaki atipik plazma hücresi immün fenotipinin ve periferik T-hücre yoğunluğunun yanıt ve prognoza etkisi olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Klonal plazma hücresi neoplazmaları, birbirleriyle ilişkili ve kısmen örtüşen bir dizi hastalıktan oluşur; bunların spektrumu benignden maligne kadar değişmekte ve hastalık yükü, organ hasarının varlığı, anatomik tutulum ve bazı durumlarda, semptom ve patolojik bulgu kümelerine göre çeşitli şekillerde tanımlanıp sınıflandırılmaktadır (2). Multipl miyelom ise, baskın malign plazma hücrelerinin kemik iliği mikroçevresinde klonal proliferasyonu ile giden, kan ve idrarda anormal monoklonal protein artışı ve buna bağlı gelişen organ disfonksiyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Plazma hücrelerinin kemik iliğinde çoğalmasıyla kemikte osteolitik lezyonlar, osteopeni ve/veya patolojik kırıklar ile çeşitli iskelet patolojilerine neden olabilir (5).

Total serum protein konsantrasyonunda artış ve/veya idrar/serumda monoklonal bir proteinin varlığında, açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündüren sistemik belirti veya semptomlarda, açıklanamayan semptomatik/asemptomatik hiperkalsemi vakalarında, idrar tahlilinde belirgin bir bozukluk olmadan veya nadiren immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozuna bağlı nefrotik sendromlu akut böbrek yetmezliğinde, iskelet filmi taramalarında veya diğer görüntüleme yöntemlerinde litik lezyonlar saptandığında MM'den şüphelenilmelidir (1, 2).

Miyelom, tüm kanserlerin yalnızca %1 ila %2'sini oluşturmasına rağmen hematolojik malignitelerin %17'sinden fazlasını teşkil eder. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve Afroamerikalılar arasında daha sık görülen, nadir olmasına rağmen belirli demografik gruplarda öne çıkan bir kanser türüdür (1). Hastalığın yıllık insidansına bakıldığında ABD Ulusal Kanser Enstitüsü programından elde edilen veriler doğrultusunda, ABD'de her yıl 36.000 (2024 yılı için tüm yeni kanser vakalarının %1,8'ini oluşturmakta) yeni MM vakası ve MM kaynaklı 13.000 (2024 yılı için tüm kanser nedenli ölümlerin %2'si) ölüm tahmin etmektedir (6). 5 yıllık göreceli sağ kalım 2014-2020 arası verilere dayanarak %61,6 olarak hesaplanmıştır (6). Dünya verilerine bakıldığında Dünya Sağlık Örgütü'nün Küresel

Kanser Gözlem verileri doğrultusunda yaklaşık 180.000 yeni multipl miyelom vakası bildirilmiş (tüm yeni tanı kanserlerin %1,8'i) olup miyelom nedenli yaklaşık 121.000 ölüm (tüm kanser nedenli ölümlerin %1,1'i) bildirilmiştir (7).

Minnesota, Olmsted County'den bir veri tabanı, 1940'lardan 21. yüzyılın başına kadar sabit bir insidans belgelemiştir (8). Bazı yayınlar ve raporlar zamanla insidansın arttığını öne sürse de bu durumun muhtemelen rutin laboratuvar testlerinin daha sık uygulanmasına, MM konusundaki artan farkındalığa, özellikle yaşlı bireylerin tıbbi tesislere daha kolay/erken erişim sağlamasına, dünya çapında genel nüfusun yaşlanmasına ve modern tedavi çağında hastaların belirgin şekilde daha uzun medyan genel sağ kalımına bağlanabilir (2).

Miyelom, önemli ölçüde yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Tanı anındaki medyan yaş 69'dur. Tanı alan hastaların yalnızca %10'u 50 yaşın altında ve %2'si 40 yaşın altındadır (9, 10).

Multipl miyelom tüm ırklarda ve tüm coğrafi konumlarda görülse de (7) görülme sıklığı etnik kökene göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'taki çalışmalarda Afroamerikalılar ve siyah popülasyonlardaki görülme sıklığı beyaz popülasyonlara göre iki ile üç kat daha fazladır (7, 11, 12). Yeni tanı almış MM hastalarının medyan OS süresi muhtemelen 6 yıldan uzundur (9).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Multipl miyelom için öncü neoplazmlar durumları olan MGUS ve SMM ek olarak artan yaş ve belirli ırk grupları miyelom için yatkınlık yaratan durumlar olarak bilinmektedir (13, 14). MM için diğer risk faktörleri arasında insan immün yetmezlik virüsü bulunmaktadır (etkili antiviral tedavi uygulamaları ile sıklığı azalmıştır) (15), Obezite (16, 17), bazı meslekler (18) ve portakal gazı maruziyeti (MGUS ile bağlantılı) dahil olmak üzere belirli kimyasal kanserojenlere maruz kalmak risk faktörleri arasındadır (19). Literatürde ailesel MM vaka grupları tanımlanmış olsa da bunlar oldukça nadir görülmektedir. MM'li her 1000 hastada tahmini 3 ailesel vaka olduğu tahmin edilmektedir. MM gelişme riski, MM'li birinci derece akrabası olan kişilerde yaklaşık 3,7 kat daha yüksektir (20, 21). Son genetik çalışmalar LSD1 (22), DIS3 (23) ve Lynch Sendromu genlerinin mutasyonlarının ailesel miyelom ile ilişkili

olduğunu tanımlamıştır. Buna ek olarak, Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), 3p22.1 veya 7p15.3 genetik lokuslarında ortak bir varyasyona sahip kişilerde MM gelişme riskinin biraz daha yüksek (sırasıyla 1.32 ve 1.38 odds oranları) olduğunu gösterdi (24). Bir lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığı da MM gelişme riski ile ilişkilidir(25). Malign plazma hücre hastalıkları genel olarak nadir görüldüğünden, şu anda ulusal kuruluşlar veya bilimsel topluluklar tarafından asemptomatik genel popülasyonda plazma hücre bozuklukları için taramayı destekleyen herhangi bir kılavuz önerisi bulunmamaktadır (2).

2.3. PATOGENEZ

Miyeloma doğru gidişatı başlatan hücredeki asıl dönüştürücü olay, germinal merkez B hücresinde meydana gelen somatik hipermutasyon ve class-switch rekombinasyonudur (26). Epidemiyolojik ve genomik çalışmalar, ilk dönüşümün genellikle yaşamın ilk üç dekadında meydana geldiğini gösterdi (27–29). Plazma hücresinin immortalizasyonundan yıllar sonra, klonal popülasyon yeterince genişlediğinde, monoklonal proteinleri serumda saptanabilir miktarda üretmeye başlarlar. Bu durum klinik özelliklerine göre MGUS veya SMM olarak sınıflandırılır (30, 31). MGUS/SMM hastalarının az bir kısmında klonal plazma hücreleri ek driver mutasyonlar kazanarak MM gelişimine ve nihayetinde oldukça agresif bir fenotipe sahip relaps/refrakter hastalığa yol açar (26, 30).

2.4. MULTİPL MİYELOM VE GENETİK

Miyelomun başlangıçtaki driver mutasyonlarını haritalayan geniş ölçekli çalışmalar üç tip somatik değişikliğe odaklanmıştır: immünoglobulin gen lokuslarını içeren tekrarlayan translokasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri ve tek nükleotid varyantları (32). Bu erken çalışmalar geleneksel sitogenetik, FISH , dizi tabanlı kopya sayısı analizi ve WES ile tespit edilebilen değişikliklere odaklanmıştır. Daha yakın dönemde yapılan WGS çalışmaları, bu konunun daha karmaşık olduğunu göstermiş ve henüz tam olarak aydınlatılamamış alanlara dikkat çekmiştir. Yakın tarihli bir WGS çalışmasında, bir tümördeki SNV'lerin medyan sayısı 5377 (982 ila 15738 aralığında) ve SV'lerin medyanı 26 (0 ila 129 aralığında) saptanmıştır. Bunlara translokasyonlar,

inversiyonlar, delesyonlar ve tandem duplikasyonlar dahildir ve bunlar genellikle karmaşık SV'ler oluşturmak üzere bir arada bulunurlar (33). Somatik değişikliklerin bu karmaşık panoramasından biyolojik olarak önemli bilgileri çıkarmak, devam eden araştırmaların temel hedeflerinden biridir.

Tipik olarak, MM'de başlatıcı driver mutasyona göre moleküler alt gruplara ayrılmıştır. Hastaların yüzde kırkında kromozom 14'teki IGH lokusunu ve tanımlanmış yedi tipik ortak onkogenden birini içeren bir translokasyon vardır: CCND1 (t(11;14)), CCND2 (t(12;14)), CCND3 (t(6;14)), MMSET (t(4;14)), MAF (t(14;16)), MAFA (t(8;14)) ve MAFB (t(14;20)) (34). Bu genetik mutasyonlar, hastalık gelişimini tetikleyici bir mekanizma olarak, kritik onkogenleri IGH (immünoglobulin ağır zincir) güçlendiricilerinin transkripsiyonel kontrolü altına sokarak çalışır. Bu süreç, onkogen ekspresyonunu aşırı derecede artıran ve hücresel proliferasyonu kontrolsüz hale getiren süper güçlendirici ele geçirme (super-enhancer hijacking) olarak adlandırılır. Bu mekanizma özellikle multiple miyelom ve diğer hematolojik malignitelerde sık görülür ve agresif hastalık fenotipleriyle ilişkilidir (2, 34) .

Primer translokasyonlarda IGH lokusunun dizileme analizine bakıldığında, en sık sınıf değişim rekombinasyon (class-switch recombination) bölgelerinde bir kırılma noktası tespit edilir. Bu çift sarmal kırıkları, germinal merkezde sitidin deaminaz aktivasyonu kaynaklı oluşur. Ancak, bu süreç yanlış yönlenirse, onkogenik translokasyonlara yol açarak IGH lokusunun çeşitli onkogenlerle birleşmesine ve malign transformasyon riskinin artmasına neden olabilir (2, 34) .

Hastaların yaklaşık %60'ında hiperdiploidi saptanır ve bu durum, en az üç tek sayılı kromozomun trizomisiyle karakterizedir. Öncelikli olarak 9, 15, 19 ve 21. kromozomlarda kopya sayısının arttığı gözlenirken, sürecin ilerlemesiyle 3, 5 ve 7. kromozomlarda da ek trizomiler oluşabilir. Bu genetik değişiklikler, hastalığın biyolojisini ve klinik seyrini etkileyen önemli sitogenetik özelliklerdendir (35, 36). Hiperdiploidinin bir parçası olarak değerlendirilmemekle birlikte, 1q kromozomunun kazanımı erken dönemde ortaya çıkabilir ve miyelomun başlamasında rol oynayabilir. MM'de tüm kromozom kazanımlarının sebebi hâlâ bilinmemektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde hem hiperdiploidi hem de kanonik IGH translokasyonu bulunurken,

%10'dan azında bu genetik anormalliklerin hiçbiri saptanmaz**.** B hücre farklılaşmasında kritik bir düzenleyici olan PAX5 veya immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan ko-stimülatör molekül CD40 gibi nadir partnerlerle gerçekleşen IGH translokasyonları, miyelom gelişimini tetikleyen alternatif mekanizmalar arasında değerlendirilmektedir (34).

Gen ekspresyon profili çalışmaları, primer IGH translokasyonları ve hiperdiploidi gibi genetik olayların multiple miyelom biyolojisindeki ana itici güçler olduğunu doğrulamakla birlikte, hastalığın moleküler alt tiplerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ek veriler sunmaktadır (37–39).

Klinik açıdan bakıldığında, MMSET (t(4;14)), MAF (t(14;16)) ve MAFB (t(14;20)) translokasyonlarını içeren IGH yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu "yüksek riskli" genetik profillere sahip bireylerde hastalığın penetransı değişkenlik gösterebilir. Günümüzde birçok hastada modern, yüksek etkili tedavi yaklaşımlarıyla birlikte hastalığın uzun süreli kontrolü sağlanabilmiştir (37–39).

Bununla birlikte, primer genetik olayların klinik seyir üzerindeki prognostik etkisi, her hastada mevcut olan ikincil genetik ve mikroçevresel faktörlerin kombinasyonu tarafından şekillendirilmektedir. Ancak, bu kompleks biyolojik etkileşimlerin tam mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenle, miyelomun moleküler heterojenitesini daha iyi anlamak ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını optimize etmek için ileri düzey genetik ve fonksiyonel analizlere ihtiyaç duyulmaktadır (37–39).

Multiple miyelomda temel işlev kazanımı ile sonuçlanan mutasyon mekanizmaları, özellikle hiperdiploid alt grubunda belirgin olan bazı genetik olaylar etrafında şekillenmektedir. MYC aktivasyonu, bu süreçte kritik bir rol oynar ve farklı mekanizmalarla sağlanabilir. Bu durum; IGH, IGL veya IGK gibi immünoglobulin lokusları ile MYC translokasyonları ve kromozom 1q'nun bir veya daha fazla kopyasının kazanılması ile oluşur. Bunlara ek olarak, NF-κB yolağının aktivasyonu, MM'nin tekrarlayan genetik özelliklerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır. NF-κB inhibitörü olarak görev yapan genlerin (örneğin 16p12 delesyonları) kaybı, NF-κB sinyal yolunun sürekli aktif kalmasına yol açarak hastalık progresyonuna katkı

sağlayabilir. MAPK yolağı (NRAS, KRAS, BRAF mutasyonları) ise MM'de daha çok somatik nokta mutasyonları ile etkilenmektedir (40, 41).

Multiple miyelomda işlev kaybı mutasyonları, genellikle hücre döngüsü regülasyonunda rol oynayan ve iyi bilinen tümör baskılayıcı genlerde oluşma eğilimindedir. Bunlar arasında, TP53 (17p13), RB1 (13q14), CDKN2C (1p32) yer almaktadır. MM'ye daha spesifik olan diğer tümör baskılayıcı genler ise: FAM46C (1p12) → mRNA poliadenilasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan bir gen ve DIS3 (13q21) → İnsan ekzom kompleksi'nin (human exosome complex) katalitik alt birimini kodlayan gen olarak gösterilebilir. Bu genlerin kaybı, MM'nin progresyonuna katkıda bulunan önemli genetik olaylardandır (40, 41).

Klonal heterojenite kavramı, multiple miyelom hastalarında, kemik iliğinde ve iskelet içi/dışı yumuşak doku lezyonlarında farklı klonal alt grupların (subklonların) bulunduğu anlamına gelmektedir. Birden fazla biyopsi örneğinin incelenmesiyle elde edilen hastalığın filogenetik analizine bakıldığında, hastalığın erken evrede ortak bir bölgeden yayıldığını ve ardından lokal olarak genişlediğini göstermektedir. Tek bir lezyonda yüksek riskli genetik özelliklerin varlığı, tüm bölgelerde aynı yüksek risk profili paylaşılmış gibi kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir. Mevcut veriler yüksek riskli subklonların hastalığın nihai seyrini belirlediğini, ancak baskın hale gelmelerinin yıllar sürebileceğini ve birçok tedavi basamağı sonrası ortaya çıkabileceğini göstermektedir (2).

2.5. İMMÜN SİSTEM VE KEMİK İLİĞİ MİKROÇEVRESİ

Multipl miyelom, neoplastik plazma hücrelerinin hücre içi genomik değişiklikleri ve diğer anormalliklerine ek olarak, hastalığın patogenezinde belirgin bir şekilde mikroçevreye bağımlılık gösteren bir yapıya sahiptir. Neoplastik plazma hücreleri, anormal kemik iliği ve bağışıklık mikroçevresine hem bağımlıdır hem de bunu teşvik ederek onkogenez sürecini provoke eder (42). Miyelomun heterojen mikroçevresi, endotel hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar, mezenkimal ve stromal hücre tipleri, miyeloid/ lenfoid hematopoetik ve immün hücre alt kümeleri gibi çeşitli hücresel bileşenlerin yanı sıra, büyüme faktörleri, sitokinler ve salgılanan reseptör moleküllerini içeren çözünebilir mediatörler ve kollajen gibi yapısal proteinleri içeren

ekstraselüler matriks bileşenlerinden oluşur (43). Bu etkileşim, hastalığın tedavisinde doğrudan veya dolaylı olarak hedef almaktadır. Araştırma aşamasındaki ajanlara ilişkin olarak, ko-stimülatör ligandlar olan BAFF ve APRIL eksprese eden stromal hücreler ile, bunlara karşılık olarak BCMA eksprese eden malign plazma hücreleri arasındaki etkileşimlerin, normal ve neoplastik plazma hücrelerinin hayatta kalması için gerekli faktörler oldukları düşünülmektedir. Bu bağlamda BCMA'ya (44) yönelik geliştirilen CAR-T (45) tedavileri ile monoklonal antikor-ilaç konjugatları (örneğin, belantamab mafodotin (46)) klinik uygulamaya girmiştir. Özellikle relaps/refrakter ve birden fazla basamak tedaviye yanıt alınamamış multipl miyelom hastalarında, bu ajanlar belirgin klinik yanıt oranları ve hastalık kontrolü sağlayarak umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Parakrin IL-6 sinyalizasyonunu, anormal VEGF sinyalizasyonunu ve neoplastik plazma hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki etkileşimlere aracılık eden mediatörleri veya hücre yüzeyi moleküllerini hedef alan diğer umut verici araştırma çalışmaları devam etmektedir (46).

2.6. KLİNİK BULGULAR

Miyelom hastalarında en sık bulgular, plazma hücrelerinin kemik iliğine infiltrasyonu ve fizyolojik hematopoezin parakrin olarak bozulmasıyla ilişkili belirti ve bulgular olarak veya böbrek fonksiyon bozukluğu, kemik lezyonları, hiperkalsemi ve/veya bağışıklık sisteminde gelişen fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren uç organ hasarı olarak görülebilir (47). Hastalığın klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak, hastaların az bir kısmında miyelom asemptomatik olarak veya hiçbir belirgin uç organ hasarı olmadan ortaya çıkabilir. Bu hasta grubuna laboratuvar veya radyolojik görüntülemelerde tespit edilen anormallikler temelinde tanı konur ve miyelom için yapılan araştırmalar genellikle başka endikasyonlar için yapılan rutin çalışmalarda saptanan anormalliklerle başlatılır. Bazı hastalarda, belirti ve semptomlar kalp, böbrekler veya sinir gibi çeşitli dokularda hafif zincir, amiloid, çok nadiren ağır zincir birikimleri şeklinde paraproteinlerin birikmesiyle veya miyelom hücreleri ve/veya kemik iliği mikroçevresi tarafından üretilen sitokinlerin / IL-6 / VEGF gibi salgılanan moleküllerin humoral etkilerine ikincil olarak da ilişkili olabilir (47).

Tablo 1. Multipl Miyelomda Klinik Bulgular

KLİNİK BULGULAR	
• Spinal kord basısına bağlı mesane ve intestinal sistem disfonksiyonu • Kemik yıkımı • Poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, kabızlık • Böbrek yetmezliği • Refrakter elektrolit anormallikleri, volüm durumu anormallikleri • Amiloidoz • Kemik iliği infiltrasyonu • Kanama diyatezi • Tekrarlayan enfeksiyonlar • Kriyoglobulinemi • Akrosiyanoz • Dispne • Retinal hemoraji • Epistaksis	• Hiperkalsemi • Ağrı ve fraktürler • Letarji ve bozulmuş mental durum • Mide bulantısı, kusma, halsizlik, yorgunluk • Periferik nöropati, otonom nöropati (örneğin ortostatik hipotansiyon) • Sakral/periferik ödem • Anemi, trombositopeni (daha geç dönemde) • Azalmış immünglobulinler / İmmünparezi • Pnömoni • Raynaud fenomeni • Hiperviskozite • Geçici iskemik atak • Derin ven trombozu

2.7. TANI

Multipl miyelom tanısı çoğu zaman zorlayıcı değildir ve büyük ölçüde klinik değerlendirme ile laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayanır. Bununla birlikte, anemi, hiperkalsemi ya da litik kemik lezyonları gibi sıklıkla birlikte görülen klasik bulguların hiçbiri tek başına hastalığa patognomonik değildir. Multipl miyelom tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Multipl miyelom şüphesini doğuran durumlar genellikle aşağıdaki klinik bulgu ve belirtilerden birinin veya birkaçının varlığıdır (2).

- Görüntüleme yöntemleri ya da iskelet grafilerinde litik lezyonlarla birlikte seyreden kemik ağrısı.
- Serum total protein düzeyinde artış ve/veya serum ya da idrarda monoklonal (M) proteinin saptanması.
- Açıklanamayan anemi başta olmak üzere malignite olasılığını akla getiren sistemik belirtiler.
- Klinik olarak semptomatik veya tesadüfen saptanan hiperkalsemi.

- Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk eşlik etmeksizin gelişen akut böbrek yetmezliği ya da nadiren eşlik eden primer amiloidoza bağlı nefrotik sendrom

Tablo 2. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubunun Multipl Miyelom için revize edilmiş tanı kriterleri (48)

Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı ≥%10 veya biyopsiyle kanıtlanmış osseöz veya ekstraosseöz plazmasitom* ve aşağıdaki miyelom tanımlayıcı olaylardan herhangi biri veya daha fazlasının saptanması gereklidir.
• ***Hiperkalsemi:*** Serum kalsiyum düzeyinin normal üst sınırdan >0,25 mmol/L (>1 mg/dL) yüksek olması ya da >2,75 mmol/L (>11 mg/dL) değerine ulaşması • ***Böbrek yetmezliği:*** Kreatinin klirensinin <40 mL/dk olması veya serum kreatininin >177 µmol/L (>2 mg/dL) düzeyine çıkması • ***Anemi:*** Hemoglobin konsantrasyonunun normal alt sınırdan >20 g/L düşük olması ya da <100 g/L'ye inmesi • ***Kemik tutulumları:*** Düz grafiler, BT veya PET-BT görüntülemelerinde en az bir osteolitik lezyonun varlığı Δ
Multipl miyelomda maligniteyi düşündüren biyobelirteçler şunlardır: • Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının* ≥ %60 olması • Serum serbest hafif zincir (FLC) oranının (ilgili hafif zincir/ilgisiz hafif zincir) ≥ 100 olması ◊ • Manyetik rezonans görüntülemede birden fazla fokal lezyonun saptanması §

*Klonalite değerlendirmesi, akım sitometrisi, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemleriyle kappa/lambda hafif zincir restriksiyonunun gösterilmesiyle yapılmalıdır. Kemik iliğindeki plazma hücresi oranı ise tercihen kor biyopsi materyalinden hesaplanmalı; aspirat ve biyopsi sonuçları arasında farklılık olduğunda ise yüksek olan değer esas alınmalıdır.

Δ Kemik iliğinde klonal plazma hücresi oranı %10'dan az ise minimal kemik iliği tutulumu olan soliter plazmasitomdan ayırt etmek için birden fazla kemik lezyonuna ihtiyaç vardır.

◊ Bu değerler serum Freelite testine (The Binding Site Group, Birmingham, İngiltere) dayanmaktadır. İlgili serbest hafif zincir ≥100 mg/L olmalıdır.

§ Her fokal lezyonun boyutu 5 mm veya daha büyük olmalıdır.

BT: Bilgisayarlı tomografi, FLC: Serbest hafif zincir, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi – bilgisayarlı tomografi, µmol/L: Mikromol/Litre, mmol/L: Milimol/Litre, mg/dL: Miligram/Desilitre, mL/dk: Mililitre/Dakika, g/L: Gram/Litre, mm: milimetre

2.8. EVRELEME, PROGNOZ VE RİSK SINIFLANDIRMASI

Multipl miyelom, klinik seyri oldukça değişken olan heterojen bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20'si tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde hayatını kaybederken,

%40'tan fazlası 10 yıl veya daha uzun süre hayatta kalabilmektedir. Bu nedenle, düşük riskli ve yüksek riskli hastaları ayırt etmeyi sağlayan hastalık özelliklerinin belirlenmesi hem hasta bilgilendirmesi hem de bazı durumlarda tedavi planlaması ve sıralaması açısından büyük önem taşır. Ayrıca, doğru risk sınıflandırması yapılması, klinik araştırma sonuçlarının uygun hasta gruplarında değerlendirilmesini de sağlar. Bu amaçla yıllar içinde çeşitli prognostik belirteçler tanımlanmıştır. Bu belirteçler arasında hastalık yüküne ilişkin faktörler (örneğin β2-mikroglobulin düzeyi, LDH seviyesi, litik kemik lezyonlarının sayısı ve niteliği, hiperkalsemi), tümör biyolojisiyle ilişkili faktörler (örneğin genetik değişiklikler, plazma hücre çoğalma indeksi), tümör mikrosistemi ile ilişkili unsurlar, hastaya ait faktörler (yaş, böbrek yetmezliği, albümin düzeyi, performans durumu) ve tedaviye bağlı değişkenler (tam yanıt veya MRD negatifliğine ulaşma gibi) yer alır (49–51).

Miyelomda risk sınıflandırmasının/evrelemesinin geçmişi, öncelikle uç organ hasarının derecesini değerlendiren sistemlerle başlamış, daha sonra hastalık yükünü esas alan yaklaşımlara kaymıştır. Ancak hastalığın biyolojik temelinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin hastalık yükünden bağımsız etkili olabilmesiyle birlikte, günümüzde MRD gibi biyolojik göstergelere odaklanan sınıflama sistemleri öne çıkmaktadır. Dikkat çekici bir şekilde, diğer kanser türlerinden farklı olarak MM'de evreleme anatomik kriterlere dayanmaz; bu yönüyle solid tümörlerin ve hatta birçok lenfomanın evreleme sistemlerinden ayrılır (2).

1975'te yayımlanan Durie-Salmon evreleme sistemi (Tablo 3), yalnızca 71 hasta üzerinden geliştirilmiş olup, anemi derecesi, hiperkalsemi varlığı, iskelet lezyonlarının sayısı ve seviyesi, serum ve idrardaki M-proteini düzeyi ve böbrek fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediği gibi parametreleri baz alıyordu (52).

Tablo 3. Multipl Miyelom Durie-Salmon Evreleme Sistemi

Evre	Kriterler
Evre I	***Düşük hücre yükü (<0.6 × 10¹² hücre/m²) ve aşağıdakilerin tümü:*** - Hemoglobin >10 g/dL - Serum IgG <5 g/dL - Serum IgA <3 g/dL - Serum kalsiyum normal - İdrarda monoklonal protein atılımı <4 g/gün - Litik kemik lezyonu yok
Evre II	Evre I veya Evre III kriterlerini karşılamayan hastalar
Evre III	***Yüksek hücre yükü (>1.2 × 10¹² hücre/m²) ve aşağıdakilerden en az biri:*** - Hemoglobin <8.5 g/dL - Serum IgG >7 g/dL - Serum IgA >5 g/dL - Serum kalsiyum >12 mg/dL (3 mmol/L) - İdrarda monoklonal protein atılımı >12 g/gün - İleri düzey litik kemik lezyonları ***Alt sınıflandırma:*** • **Evre IIIA:** Serum kreatinin <2 mg/dL (177 μmol/L) • **Evre IIIB**: Serum kreatinin ≥2 mg/dL

g/dL: Gram/desilitre, g/gün: Gram/gün, IgA: İmmünoglobulin A, IgG: İmmünoglobulin G, mg/dL: Miligram/desilitre, mmol/L: Milimol/litre, μmol/L: Mikromol/litre, mg/dL: Miligram/desilitre, ×10¹² hücre/m²: Metrekare başına hücre sayısı (10¹² ölçeğinde)

2005'te tanımlanan ISS, hastayı genel olarak değerlendirmek için daha basit (Tablo 4) bir model sundu; serum albümin düzeyi ve hastalık yükünü yansıtan serum β2-mikroglobulin düzeyini esas aldı (53). Ancak yeni tedavi seçeneklerinin devreye girmesiyle birlikte, ISS'in ayırt edici gücü zamanla azaldı. Günümüzde hem klinik uygulamada hem de klinik araştırmalarda en çok tercih edilen evreleme sistemi R-ISS sistemidir (Tablo 4). R-ISS, ISS sistemine ek olarak hastalığın biyolojisini yansıtan bazı parametreleri de dahil eder. R-ISS, multipl miyelom hastalarını üç ayrı risk grubuna ayırmak için serum beta-2 mikroglobulin, albümin düzeyi, laktat dehidrogenaz ve kemik iliği FISH analizlerini birlikte değerlendirir. Orijinal ISS yalnızca beta-2 mikroglobulin ve albümin temelliyken, R-ISS'e LDH ve FISH verilerinin eklenmesi, prognozun daha güvenilir şekilde öngörülmesini sağlamıştır. R-ISS, EFS ve OS öngörme konusunda güvenilirdir ve bu geçerlilik yaş, coğrafi bölge, merkezler arası farklar, standart ya da yüksek doz melfalan kullanımı ve yeni nesil tedavi ajanları gibi değişkenlerden bağımsızdır (54).

Bu sistem, yeni tanı almış 3060 hastanın dahil edildiği 11 uluslararası çalışmanın verileri üzerinden geliştirilmiştir (55). Elde edilen sonuçlara göre, hastalar beş yıllık genel sağkalım (OS) ve progresyonuz sağkalım (PFS) açısından belirgin farklılık gösteren üç prognostik gruba ayrılmıştır:

- **R-ISS Evre I** (n=871): Beş yıllık tahmini OS %82, PFS %55 bulunmuştur. Ortanca OS 'ye ulaşılamazken, ortanca PFS 66 ay olarak hesaplanmıştır.
- **R-ISS Evre II** (n=1894): Beş yılda OS %62, PFS %36'dır. Ortanca OS 83 ay, ortanca PFS ise 42 ay bulunmuştur.
- **R-ISS Evre III** (n=295): Beş yıllık OS %40, PFS %24'tür. Ortanca OS 43 ay, ortanca PFS ise 29 ay olarak belirlenmiştir.

Alt grup analizleri, R-ISS'in yaştan veya uygulanan tedavi türünden bağımsız olarak prognostik değerini koruduğunu göstermiştir.

Tablo 4. ISS ve R-ISS Kriterleri ve Sağkalım Tablosu

Sistem	Kriterler ve Sağkalım
ISS	• Evre I: Serum β2-mikroglobulin <3.5 mg/L ve serum albümin ≥3.5 g/dL • Evre II: Evre I ve Evre III kriterlerini karşılamayan olgular • Evre III: Serum β2-mikroglobulin ≥5.5 mg/L ***Ortanca genel sağkalım:*** - Evre I: 62 ay - Evre II: 44 ay - Evre III: 29 ay
R-ISS	**R-ISS Evreleri:** • Evre I: ISS Evre I + normal LDH + standart risk sitogenetik profil • Evre II: Evre I veya Evre III kriterlerine uymayan olgular • Evre III: ISS Evre III + yüksek riskli kromozomal değişiklikler ve/veya yüksek LDH • **Yüksek risk**: Kromozomal anormallikler (FISH ile) del(17p), t(4;14) veya t(14;16) varlığı • **Standart risk**: Bu anomalilerin bulunmaması ***Ortanca genel sağkalım:*** - Evre I: Henüz ulaşılamamış - Evre II: 83 ay - Evre III: 43 ay

β2-mikroglobulin: Beta-2 mikroglobulin, FISH: Floresan in situ hibridizasyon, g/dL: Gram/desilitre, ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, mg/L: Miligram/litre, R-ISS: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi

1q amplifikasyonun öneminin giderek artmasıyla Avrupa Miyelom Ağı HARMONY projesi kapsamında prognostik belirteçleri detaylandırdı ve R-ISS revizyonu önerdi (56) ISS'nin R2-ISS, özellikle orta riskli multipl miyelom hastalarının daha doğru sınıflandırılmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiş bir evreleme sistemidir (Tablo 5 ve Tablo 6). Bu model, R-ISS'den farklı olarak 1q kazanç veya amplifikasyonunu içerirken, t(14;16) translokasyonu kriterlerden çıkarılmıştır.

Sistem, aşağıdaki faktörlere belirli değerler verilerek oluşturulan puanlama üzerinden hesaplanmaktadır:

Tablo 5. R2-ISS Puanlama Kriterleri

Kriter	Puan
ISS Evre III	1,5
ISS Evre II	1
Yüksek LDH	1
del(17p)	1
t(4;14)	1
1q amplifikasyonu/kazanımı	0,5

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi, LDH: Laktat dehidrogena,z del:delesyon, t: translokasyon, q:kromozomun uzun kolu, p: kromozomun kısa kolu.

Tablo 6. R2-ISS Risk Grupları ve Sağkalım

R2-ISS Evresi	Toplam Puan	Medyan OS (ay) / 5 Yıllık OS (%)	Medyan PFS (ay)
R2-ISS I (Düşük risk)	0	Ulaşılamamış / %80	29
R2-ISS II (Düşük-orta risk)	0,5–1	89 / %70	28
R2-ISS III (Orta-yüksek risk)	1,5–2,5	56 / %48	19

R2-ISS IV (Yüksek risk)	3–5	34 / %24	15

R2-ISS: Revize edilmiş ikinci uluslararası evreleme sistemi , OS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım

Mayo Ek Evreleme Sistemi (MASS), basit bir evreleme yaklaşımıdır. MASS modeli, R-ISS'de yer alan risk faktörlerine ek olarak yalnızca genetik 1q kazancı/amplifikasyonu ve t(14;20) translokasyonunu içermektedir (Tablo 7). Bu modelle yapılan risk sınıflaması, hastaların üç risk grubuna daha dengeli bir şekilde dağılmasını sağlamaktadır (57).

Tablo 7. MASS Skorlama Sistemi

MASS Evresi / Kriter	Toplam Puan / Kriter Puanı	Hasta Oranı (%)	Medyan OS	Medyan PFS
ISS Evre III	1	-	-	-
Yüksek LDH	1	-	-	-
Kromozom 17 anormallikleri	1	-	-	-
Yüksek riskli IgH translokasyonları (t(4;14), t(14;16), t(14;20))	1	-	-	-
1q kazanç/amplifikasyonu	1	-	-	-
Evre 1	0	36	11 yıl	63,1 ay
Evre 2	1	33	7 yıl	44 ay
Evre 3	≥2	31	4,5 yıl	28,6 ay

MASS: Mayo Ek Skorlama Sistemi, ISS: Uluslararası evreleme sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, IgH: İmmünoglobulin ağır zinciri, t(4;14): 4. ve 14. kromozomlar arasındaki translokasyon, t(14;16): 14. ve 16. kromozomlar arasındaki translokasyon, t(14;20): 14. ve 20. kromozomlar arasındaki translokasyon, OS: Genel sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, q:kromozomun uzun kolu, p: kromozomun kısa kolu.

Multipl miyelomda kötü prognozu öngören başlıca genomik belirteçler arasında IGH translokasyonları [MMSET (t(4;14)), MAF (t(14;16)) ve MAFB (t(14;20))], TP53'ün biallelik kaybı (delesyon ve mutasyon birlikteliği) ile 1q21 bölgesinin kazanımı (≥3 kopya) öne çıkmaktadır. Bu moleküler değişiklikler, klinik

pratikte yaygın biçimde kullanılan R-ISS içine entegre edilmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda NGS yöntemlerinin giderek daha erişilebilir hale gelmesiyle, çok daha geniş yelpazede genomik değişiklikleri kapsayan ve prognostik öngörü gücü yüksek yeni skor sistemlerine olan gereksinim artarak devam etmektedir. Mayo Clinic'in mSMART sınıflandırması (tablo 8) buna bir örnek olup yeni tanı alan multipl miyelom hastaları, sitogenetik anormalliklere dayanarak standart ve yüksek risk gruplarına ayrılır (58, 59). Ayrıca, bazı araştırma grupları tarafından gen ekspresyon profillemesine dayalı skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. Bu sistemler her ne kadar potansiyel olarak faydalı olsa da hâlen araştırma aşamasındadır ve rutin klinik uygulamaya girmemiştir.

Tablo 8. Mayo Clinic mSMART Kılavuzuna Göre Multipl Miyelomda Risk Sınıflaması (58, 59)

Risk Grubu	Yeni Tanı Alan Hastalarda Görülme Oranı ve İlişkili Genetik Anomaliler
Standart Risk	***Yaklaşık %60 hastada izlenir.*** - Trizomiler - t(11;14) - t(6;14)
Yüksek Risk	***Yaklaşık %40 hastada izlenir.*** - t(4;14) - t(14;16) - t(14;20) - del(17p) - 1q kazancı • ***Çift Vuruş (Double-Hit) Miyelom:*** İki yüksek risk faktörü olan olgular • ***Üçlü Vuruş (Triple-Hit) Miyelom:*** Üç veya daha fazla yüksek risk faktörü bulunan olgular

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

2.9. MULTİPL MİYELOMDA TANISAL TESTLER

Multipl miyelom tanısının net bir şekilde konulabilmesi ve plazma hücreli neoplaziye bağlı gelişen organ hasarları ve hastalık komplikasyonlarının

saptanabilmesi için kapsamlı bir tanısal değerlendirme gereklidir (Tablo 9). Bu değerlendirmeden elde edilen bulgular, tanının kesinleştirilmesi (örneğin MM ile soliter plazmasitom ayrımı), hastalığın risk grubunun belirlenmesi ve buna göre en uygun tedavi seçeneklerinin seçilmesinin yanı sıra prognozun belirlenmesinde de büyük önem taşır. Ayrıca bazı tetkikler, tedaviye alınan yanıtın izlenmesi ve tedavi sonrası hastaların yeniden evrelendirilmesi açısından da yarar sağlar (2).

Tablo 9. Miyelomda tanısal testler

Tetkik Kategorisi	İçerik
Kan Tetkikleri	• Tam kan sayımı ve periferik yayma • Kapsamlı biyokimya paneli (kreatinin, kalsiyum, fosfor, LDH, CRP) ve GFR hesaplaması • Serum protein elektroforezi (SPEP) • Serum immünfiksasyon elektroforezi (IFE) • Serbest hafif zincirler ve oranı • Kantitatif immünoglobulin düzeyleri (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) • Beta-2 mikroglobulin • Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) **Ek:** Transfüzyon öncesi kan grubu ve cross, serum viskozitesi, POEMS'ten şüpheleniliyorsa VEGF ve hormonal testler, FX ölçümü ve kardiyak biyobelirteçler (şüpheli durumlarda)
İdrar Tetkikleri (24 Saatlik)	• Total protein düzeyi • Total kreatinin ve kreatinin klirensi • Protein/Kreatinin oranı • İdrar serbest hafif zincirleri • İdrar immünfiksasyon elektroforezi (IFE)
Kemik İliği Tetkikleri	• Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu • Plazma hücre oranı (morfoloji, CD138 immünhistokimya, akım sitometri) • Klonalite değerlendirmesi: κ/λ hafif zincir restriksiyonu, akım sitometri ile fenotipleme • Genetik inceleme (FISH / NGS): t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 17p delesyonu, 1q kazanımı, TP53 somatik mutasyon analizi • MRD takibi için başlangıç: Akım sitometri, NGS (Ig gen dizilemesi) **Ek:** Amiloidoz için Kongo kırmızısı boyası, gen ekspresyon profili, genişletilmiş genomik sekanslama, BCMA-GPRC5D gibi araştırmalar için örnek saklama
Görüntüleme Tetkikleri	• 18F-FDG PET/BT (düşük doz BT ile) • Tüm vücut kontrastsız MR (mümkün değilse pelvis + vertebra MR) • MR ve PET/BT mevcutsa klasik kemik grafileri önerilmez
Kardiyak Tetkikler	• EKG

	• Kardiyak biyobelirteçler: Troponin T/I, BNP veya NT-proBNP • Ekokardiyografi (semptomatik, kardiyak öyküsü olan, AL amiloidoz şüphesi olan, carfilzomib planlanan hastalarda) • Amiloidoz şüphesi varsa kardiyak MR (kardiyoloji önerisiyle)
Doku Biyopsileri	• AL amiloidozu şüphesinde abdominal yağ dokusu biyopsisi **Ek testler:** İmmünohistokimya, elektron mikroskopisi, kütle spektrometrisi

AL: Amiloid hafif zincir tipi, BCMA: B hücre olgunlaşma antijeni, BNP: Beyin natriüretik peptid, BT: Bilgisayarlı tomografi, CD: Farklılaşma antijeni, CRP: C-reaktif protein, EKG: Elektrokardiyografi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, FDG: Florodeoksiglukoz, FISH: Floresan in situ hibridizasyon, FX: Koagülasyon faktör 10, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, GPRC5D: G-proteinine bağlı reseptör C5D, IFE: İmmünfiksasyon elektroforezi, IgA: İmmünoglobulin A, IgD: İmmünoglobulin D, IgE: İmmünoglobulin E, IgG: İmmünoglobulin G, IgM: İmmünoglobulin M, IgH: İmmünoglobulin ağır zinciri, K: Kappa hafif zinciri, λ: Lambda hafif zinciri, LDH: Laktat dehidrogenaz, MR: Manyetik rezonans, MRD: Minimal rezidüel hastalık, NGS: Yeni nesil dizileme, NT-proBNP: N-terminal pro-BNP, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi, POEMS: Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, cilt değişiklikleri sendromu, SPEP: Serum protein elektroforezi, TP53: Tümör proteini 53, t(4;14): 4. ve 14. kromozomlar arasındaki translokasyon, t(11;14): 11. ve 14. kromozomlar arasındaki translokasyon, t(14;16): 14. ve 16. kromozomlar arasındaki translokasyon, t(14;20): 14. ve 20. kromozomlar arasındaki translokasyon, q:kromozom uzun kolu

2.9.1. Protein Elektroforezi

Serum protein elektroforezi, monoklonal proteinlerin taranmasında ve plazma hücre hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir testtir. Bu hastaların yaklaşık %70'inde saptanan monoklonal protein genellikle IgG türündedir. Daha az sıklıkla, hastaların yaklaşık %20'sinde IgA monoklonal protein bulunur. Hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda ise tam bir immünoglobulin yapısı içermeyen ve sadece hafif zincirlerden oluşan monoklonal proteinler tespit edilir. Oldukça nadir olarak (%1'den daha az), hastalarda IgD, IgE veya IgM monoklonal proteinleri gözlenebilir; hatta nadiren hiçbir protein salgılamayan (non-sekretuar) miyelom vakalarıyla da karşılaşılabilir (2).

Paraproteinlerin serum ve idrarda kesin olarak tanımlanması immünfiksasyon yöntemleriyle gerçekleştirilir ve bu test serum protein elektroforezi ile birlikte yapılmalıdır. IgD ve IgE tipindeki klonal bozukluklar oldukça nadir olduğundan, rutin immünfiksasyon panellerinde genellikle bu proteinler incelenmez. Ancak yeni tanı

alan hastalarda başlangıç değerlendirmesi olarak serumdaki toplam IgE ve IgD seviyelerinin ölçülmesi önerilmektedir (2).

Monoklonal bir proteinin varlığı, bu klonla ilişkili olmayan diğer immünoglobulin türlerinin baskılanmasına yol açabilir. Bu duruma "resiprokal baskılanma" adı verilir. Bu fenomen, monoklonal gamopatinin öncü durumlarında (örneğin, smoldering multipl miyelom - SMM) sıkça gözlenir. Örneğin IgG tipi miyelom hastalarında IgA ve IgM düzeyleri baskılanabilir. Yeni tanı alan bir hastada eğer üç immünoglobulinin (IgG, IgA ve IgM) tamamı baskılanmışsa, öncelikle hafif zincir hastalığı düşünülmeli, ancak daha nadir olarak IgD, IgE miyelomu veya nonsekretuar MM da akla getirilmelidir. Bunun dışında, nadir olarak, iki ya da üç farklı klonun ürettiği immünoglobulinlerin bir arada bulunduğu "biklonal" veya "triklonal" protein örneklerine rastlanabilir. Bu durum genellikle aynı tip hafif zincirle ortaya çıkar; ancak çok daha nadir olarak farklı tipteki hafif zincirlerle de (heterotipik; κ ve λ gibi) görülebilir. Eğer net olarak farklı hafif zincir tipleri söz konusuysa, gerçekten birbirinden bağımsız plazma hücre klonları varlığı düşünülmelidir. Klinik açıdan daha seyrek olarak, plazma hücreli bir tümörle birlikte aynı hastada düşük dereceli (indolent) bir B hücreli lenfoma da bulunabilir. Bu lenfoma da paraprotein salgılayarak alışılmışın dışında protein elektroforezi sonuçlarına yol açabilir (2).

İdrarda bulunan Bence Jones proteinlerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi, multipl miyelomun tanısı ve takibi açısından halen önem taşımaktadır. Ancak idrarda yapılan serbest hafif zincirlerin kantitatif ölçümleri veya oranları, tanısal olarak nadiren anlamlı bilgiler sağlar. Bazı nadir hastalarda monoklonal protein sadece idrarda saptanabilir ve kan dolaşımında herhangi bir paraprotein bulunmayabilir. Bu hastalarda tedavi ve takip süreçlerinde daha sık aralıklarla 24 saatlik idrar toplama işlemi gerekebilir (2).

Tedavi açısından değerlendirildiğinde, günümüzde multipl miyelom hastaları, immünoglobulin tipinden bağımsız olarak standart ve benzer tedavi yaklaşımları ile tedavi edilmektedir. Geçmişte IgA tipindeki miyelom hastalarında, benzer düzeyde paraproteinemiye sahip IgG miyelom hastalarına göre daha düşük bir sağkalım bildirilmişti. Bu farklılığın, serum IgA'nın daha hızlı katabolize edilmesi ve daha kısa yarılanma ömrüne sahip olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Başka bir ifadeyle,

serumda IgG ve IgA seviyeleri sayısal olarak eşit olsa bile, IgA miyelomunda gerçek hastalık yükü daha yüksek olabilir (2). Serumda bulunan ve ağır zincirlere bağlı olmayan yani bütün bir immünoglobulin molekülünün parçası olmayan hafif zincirler, serbest hafif zincir olarak adlandırılır. Serumda aşırı miktarda serbest hafif zincirlerin varlığı, plazma hücre yükünün değerlendirilmesinde ek bir biyobelirteç görevi görür. Daha önce oligosekretuar veya nonsekretuar olarak tanımlanmış birçok hastada, hastalık yükünün ölçülmesi için serbest hafif zincir kantitasyonu başarıyla kullanılmaktadır. Örneğin, geçmişte "nonsekretuar miyelom" olarak tanımlanmış hastaların yaklaşık %80'inde, aslında ölçülebilir düzeyde serum serbest hafif zincirleri olduğu ortaya çıkmıştır (60). Serum serbest hafif zincir ölçümlerinin düzenli olarak kullanımı; tanı, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve hastalığın seyri hakkındaki prognostik bilgiler için günümüzde tüm hastalarda önerilmektedir.

2.9.2. Kemik İliği İncelemesi

Soliter plazmasitom dışında, MGUS'tan multipl miyeloma kadar olan tüm plazma hücre hastalıklarında genellikle %5'in üzerinde klonal plazma hücresi bulunur. Malign plazma hücreleri, normal plazma hücrelerinden monoklonal antikor boyamaları ve akım sitometri ile ayırt edilebilir (Tablo 10). MGUS ile smoldering miyelom ve MM'nin ayırıcı tanısında, kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde (hangisinde oran daha yüksekse) nükleus içeren hücrelerin en az %10'unu oluşturan klonal plazma hücrelerinin varlığı gereklidir (61–63).

Plazma hücrelerinin sayımı, aspirat yaymasında en az 200 hücre üzerinden yapılmalıdır. Tanı için klonalitenin doğrulanması şarttır. Bu doğrulama, core biyopside κ/λ immün boyama ile fazla sayıda κ veya λ hafif zinciri taşıyan hücrelerin gösterilmesi ya da alternatif olarak akım sitometriyle hücre içi hafif zincir ve/veya anormal yüzey proteinlerinin ekspresyonunun tespiti ile yapılabilir (2). Kemik iliğinde belirgin tutulumun olmadığı durumlarda, biyopsi ile doğrulanmış bir yumuşak doku veya kemik plazmasitomu da tanı için yeterlidir (48).

Tanı anında, CD138+ hücre zenginleştirilmiş kemik iliği aspirat örneklerinden genomik analiz yapılmalıdır. Ayrıca hastalık relaps yaptığında veya progrese olduğunda da bu analizler tekrarlanabilir. Önemli bir nokta olarak, MM'de prognostik

açıdan önemli olsalar da genomik anormallikler MGUS veya SMM gibi öncül durumları MM'den ayırmak için yeterli değildir ve mevcut bilgiler doğrultusunda ilk tedaviye yanıtı öngörmede kullanılmamaktadır (2).

Günümüzde, kemik iliği örneklerinde minimal rezidüel hastalığın saptanması için sekiz veya on renkli flow sitometri panelleri kullanılmaktadır. Tanı anında plazma hücrelerinin yüzey fenotipinin belirlenmesi, akım sitometrisine dayalı MRD takibi yapılacaksa önemlidir. Ayrıca, NGS temelli MRD takibi planlanan hastalarda, tanı aşamasında immünoglobulin gen dizilerinin başlangıç düzeyde karakterizasyonu zorunludur (61).

Tablo 10. Plazma Hücrelerinin İmmünfenotipik Karakterizasyonu

Yüzey markerları	Normal plazma hücresi	Miyelom hücresi
CD138	+	+
CD19	+	−
CD20	-	−/+
CD28	−	−
CD38	+	+
CD40	+	+ [a]
CD45	+	− [b]
CD27	−	+
CD11a	+	−
CD11b	−	−
CD44	+	+
CD54	+	+
CD56	−	+
CD58	−	+
LFA-1	−	−/+
RHAMM	−	+
VLA-4	+	+
VLA-5	+	+

LFA-1, Lymphocyte function-associated antigen 1; MM, multiple myeloma; RHAMM, receptor for hyaluronan-mediated motility; VLA-4, very late antigen 4; VLA-5, very late antigen 5.

a.CD40 ekspresyonu, normal plazma hücreleri ve MM hücrelerine kıyasla plazma hücreli lösemi hücrelerinde artmıştır. b. Olgunlaşmamış miyelom hücrelerinde CD45 negatiftir.

2.10. MULTİPL MİYELOMDA AKIM SİTOMETRİ VE ATİPİK PLAZMA HÜCRE KLONUNUN TESPİTİ

Akım sitometrinin temel prensibi bir ışık hüzmesi (lazer) akışına tutulan hücre veya parçacık popülasyonunun akış esnasında fiziksel ve kimyasal özelliklerini tespit etmek ve ölçmektir. Akım sitometrisi, sıvı yatağındaki akış ile tek sıra haline gelmiş ve floresan bir işaretleyici ile işaretlenmiş ışığa maruz bırakılan hücrelerin daha sonra belli dalga boyunda emilen ışığı yayması prensibine dayanarak hücrelerin büyüklük, granülarite, yoğunluk ve antijenik özelliklerine göre değerlendirilmesine olanak sağlar. Günümüz teknolojisi ve bilimdeki gelişmeler sonucunda klinik laboratuvarlarda sıklıkla 8-10 renkli ölçümler yapabilen cihazlar kullanılmaktadır (64). Multipl miyelom tanısı alan hastaların büyük kısmında, kullanılan bu yöntemin yüksek duyarlılığı sayesinde tanı anında hem kemik iliğinde hem kanda dolaşan plazma hücreleri çok renkli akış sitometrisi ile saptanabilmektedir. Yapılmış bazı prospektif çalışmalar, akım sitometriyle belirlenen dolaşımdaki plazma hücrelerinin yüksek düzeyde saptanması, R-ISS gibi mevcut prognostik göstergelerden bağımsız biçimde, daha kısa progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (65–67) .

Plazma hücrelerinin akım sitometrisi ile saptanması, MGUS ve SMM olgularında immünohistokimyaya kıyasla daha yüksek duyarlılık sağlamaktadır. Bu yöntem, tek ya da çift taraflı kemik iliği örneklemesinde; antikoagülan kullanımından, biyopsi alınan bölgeden veya aspirasyon sırasından bağımsız olarak güvenilir, tekrarlanabilir ve tutarlı sonuçlar verir (68). Akım sitometrisi ile fenotipik olarak anormal plazma hücrelerinin oranının belirlenmesi, MGUS ve SMM hastalarının semptomatik MM'ye ilerleme riskinin belirlenmesine katkı sağlar ve bu durum prognostik açıdan önem taşımaktadır (69, 70). Ayrıca, akım sitometri verileri otolog kök hücre nakline yanıtın öngörülmesinde de kullanılabilmektedir (71). Bunun yanı sıra, periferik kanda dolaşan anormal plazma hücrelerinin tespit edilmesi, PFS ve OS üzerinde etkili bulunmuştur. MM tedavisinden sonra yapılan akım sitometri tabanlı MRD değerlendirmeleri, prospektif çalışmalarda PFS ve OS'nin güçlü ve bağımsız bir

belirleyicisi olarak gösterilmiştir. Özellikle otolog kök hücre nakli uygulanan veya yeni ajanlarla tedavi edilen hastalarda akım sitometri ile tespit edilen MRD negatifliği, en kritik prognostik faktörlerden biri kabul edilmektedir (71–75).

Panel tasarımında kullanılan antikorlar arasında, plazma hücrelerinin doğru şekilde tanımlanabilmesi için CD19, CD38, CD45 ve CD138 mutlaka yer almalıdır. Ayrıca, örnek içindeki normal ve neoplastik plazma hücrelerinin ayırt edilebilmesi için CD27, CD56, CD81 ve CD117 belirteçlerinin eklenmesi önerilmektedir. Hücre içi hafif zincir analizi tanı sürecinde yararlı olmakla birlikte, tedavi sonrası dönemde isteğe bağlıdır; çünkü anormal plazma hücrelerinin tanınması yalnızca yüzey antijenlerinin ekspresyonu üzerinden de yapılabilmektedir. Özellikle CD19, CD38, CD45, CD56, CD138, CD27, CD81 ve CD117 yüzey belirteçlerinin değerlendirilmesi, klonal plazma hücre alt popülasyonlarının tanımlanmasında kritik önem taşır (76, 77).

Miyelomda MRD tespitine yönelik akım sitometrisi konsensüs kılavuzları; örnek işleme (boyama öncesi eritrosit lizisi ve hücre dansitesinin ayarlanması), numune kalitesinin değerlendirilmesi (canlı hücre oranı ve normal kemik iliği elemanlarının varlığı), elde edilen toplam hücre sayısı (minimum 2 milyon, ideal olarak 5 milyona kadar), kapılama stratejileri (CD38, CD45, CD138 ve ışık saçılımı temelli) ve esas olarak anormal yüzey antijen ekspresyonuna dayalı malign plazma hücrelerinin tanımlanmasını kapsamaktadır (78–80).

Plazma hücrelerinin analizi ve kapılama işlemleri, anormal antijen profiline sahip hücrelerin doğru şekilde dâhil edilmesini sağlayacak titizlikle yapılmalıdır. Işık saçılımı özellikleri, tek hücrelerin seçilmesinde (çift hücre ayrımı) ve kalıntıların dışlanmasında kullanılır; ancak, FSC ve SSC değerleri belirgin yüksek olan hiperdiploid ya da tetraploid plazma hücrelerinin yanlışlıkla dışlanmamasına özen gösterilmelidir. Bu aşamanın ardından yapılan kapılama, CD138 pozitif ve parlak CD38 ekspresyonuna sahip hücrelerin ayrıştırılmasını sağlar. Bununla birlikte, bazı plazma hücreleri daha sönük CD38 ve CD45 ekspresyonu gösterebileceğinden, bu hücrelerin değerlendirilmesine dikkat edilmelidir (78).

Neoplastik plazma hücreleri normal plazma hücrelerinden farklı fenotipik özelliklerine göre tanımlanır. Bu hücreler genellikle; zayıf CD38, güçlü CD138, monotipik sitoplazmik immünoglobulin varlığı, azalmış CD27 ve/veya CD81

ekspresyonu, CD19 ve CD45 yokluğu ile karakterizedir. Ek olarak CD56, CD20, CD28 ve CD117 gibi antijenlerin aberan ekspresyonu da neoplastik hücrelerin ayırt edilmesinde kullanılabilmektedir. Normal plazma hücreleri, oldukça stabil bir yüzey antijeni immünfenotipine sahiptirler. Bu hücrelerin küçük alt grupları, bazı belirteçlerin ekspresyonu açısından anormal plazma hücreleriyle kısmen örtüşebilir; ancak daha geniş bir panel kullanıldığında bu ayrım netleştirmek kolaylaşır. Normal plazma hücreleri tipik olarak CD45 ve CD19'un heterojen ve orta düzeyde ekspresyonuna, ayrıca CD27 ve CD81'in güçlü ekspresyonuna sahiptirler. Bununla birlikte, yüksek sayıda hücre analizi yapıldığında, CD27 ve CD81 ekspresyonunun zayıf ya da negatif olduğu nadir normal hücreler de saptanabilir. Normal plazma hücreleri CD20 ve CD117 için negatif olup, CD56 ve CD28 ekspresyonu küçük bir alt popülasyonda (%5–20) pozitif saptanabilir; ancak bu hücreler, hücre içi hafif zincir immünoglobulin açısından poliklonal bir desen sergiler (76, 77, 80).

İmmün belirteçlerden CD20 ekspresyonu, multipl miyelom olgularının yaklaşık %15–20'sinde gözlenmekte olup; bu durum çoğunlukla lenfoplazmositik ya da küçük, olgun plazma hücre morfolojisi ile karakterizedir ve sıklıkla t(11;14) translokasyonu ile birlikte rapor edilmiştir (81–83).

Miyelomda tedavi amacıyla kullanılan anti-CD38 monoklonal antikoru daratumumab, plazma hücrelerinin CD38 ekspresyonunu zayıflatabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir. Bu durum, özellikle CD138 ekspresyonunun azaldığı örneklerde, plazma hücrelerinin klasik yöntemlerle saptanmasını güçleştirir. Bu bağlamda, akım sitometri ile plazma hücresi tespitini kolaylaştırmak amacıyla alternatif belirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bunlar arasında CD319 (84, 85), hücre içi IRF4, hücre içi CD38 (86), çok epitoplu CD38 (87) ve hücre içi VS38c yer alır. VS38c, hücre iskeleti ile ilişkili protein 4'ü (CKAP4) (88, 89) hedefler ve bu yaklaşımlar, standart anti-CD38 antikoruna alternatif olarak umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.

Klinik uygulamada 8 renkli, 10 renkli ve daha fazla parametreye sahip akım sitometri panellerinin yaygınlaşması, MRD tespitinde kullanılacak antikor kombinasyonlarının yalnızca bir veya iki seri ile sınırlı kalmasına olanak tanımıştır. Ayrıca, 10 milyon hücreye kadar analiz yapılabilmesi, MRD saptama hassasiyetini önemli ölçüde artırmıştır. Yüksek duyarlılığa sahip bu akım sitometri yaklaşımları,

IgH gen yeniden düzenlenmelerini hedefleyen yeni nesil dizileme yöntemleri ile benzer performans göstermektedir. Akım sitometrinin taze alınmış örnek gerektirmesine karşın NGS, formalinle fikse edilmiş arşivlenmiş doku örneklerinden DNA kullanabilir. Akım sitometrinin hızlı sonuç sağlaması ve tanı sırasında önceden karakterize edilmiş klona ihtiyaç duymadan klonal plazma hücrelerini doğrudan tanımlayabilmesi önemli avantajlarındandır (87, 90–92).

Sonuç olarak, plazma hücre miyelomunda MRD'nin akım sitometri ile tespitine yönelik standartlaştırma ve ileri geliştirme çalışmaları sürmekte olup, bu gelişmeler testin güvenilirliğini artırarak hasta yönetimine daha fazla katkı sağlayacaktır.

2.11. MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK

Minimal (veya ölçülebilir) rezidüel hastalık testi, tedavi sonrasında ve takip sürecinde geride kalan tümör kitlesinin dinamik olarak değerlendirilmesini ifade eder. Güncel Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kılavuzlarına göre, MRD negatifliği, konvansiyonel tam yanıt kriterlerini karşılayan bir hastada kemik iliğinde her 100.000 hücrede birden az tümör hücresi bulunması (10^{-5} düzeyinde) olarak tanımlanır ve bu durum akım sitometri veya NGS yöntemleriyle (Tablo 11) tespit edilir (93).

Son yıllarda yapılan birçok meta-analiz çalışması, MRD negatifliğinin güçlü bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymuştur (94). Aslında, MRD negatifliğine ulaşmak, hastalarda hangi tedavi protokolü uygulanmış olursa olsun, multipl miyelomda progresyonsuz sağkalım üzerinde daha belirgin bir etkiye sahiptir. Bu sonuç, yeni tanı alan hastalarda ve relaps durumlarında yürütülen güncel randomize klinik çalışmalarda da gösterilmiştir (95, 96).

Ayrıca bu çalışmalarda, MRD durumunun progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisinin, hastalığın yüksek riskli biyobelirteçleri olarak kabul edilen ISS, t(4;14) translokasyonu veya 17p delesyonu (del(17p)) gibi klasik prognostik faktörlerden daha güçlü olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, MRD durumunun gelecekte tedavi stratejilerini yönlendirmek amacıyla aktif olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (97, 98).

Progresyonsuz sağkalım üzerinde en güçlü etkinin, mevcut yöntemlerle ulaşılabilen en yüksek duyarlılık seviyesi olan 10^{-6} düzeyinde gözlendiği bildirilmiştir.

Teknik olarak 10^{-6}'nın ötesinde bir hassasiyet mümkün olsa da bu durum pratikte analiz edilebilecek kemik iliği hücresi sayısıyla sınırlıdır. Örneğin, 10^{-6} hassasiyet seviyesine ulaşabilmek için en az 3 milyon hücrenin analizi gerekirken, 10^{-7} hassasiyeti için yaklaşık 30 milyon hücre gerekmektedir (98, 99).

Mevcut veriler ışığında, kemik iliğinde MRD negatifliğinin değerlendirilmesinde 10^{-6} hassasiyet düzeyinin gelecekte standart olarak benimsenmesi gerektiğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Buna karşılık, 10^{-4} veya daha düşük hassasiyette yapılan MRD testlerinin klinik açıdan anlamlı bilgi sağlamadığı belirtilmektedir (98, 99).

Kemik iliğinde MRD testinin ideal zamanı, uygulanan tedavi stratejisine ve hastanın tedaviye yanıt hızına bağlıdır. Geçmişte kullanılan multipl miyelom tedavileri, tümör yükünde aylar içinde yavaş bir azalmaya yol açmış, bu süreç serumdaki monoklonal immünglobulinlerin yavaş temizlenme hızına (IgG'nin yarı ömrü yaklaşık 25 gündür) paralel seyretmiştir (100). Bu nedenle invaziv MRD testlerinin, monoklonal immünglobulinlerin serumda artık saptanamadığı dönemde yapılması mantıklı görülmüş ve Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu'nun mevcut yanıt kriterleri de bu temele dayanarak oluşturulmuştur (101). Dolayısıyla, serum protein düzeyleri halen pozitifken bile kemik iliğinde MRD negatifliği sağlanmış olması, uzun süreli ve derin yanıtın erken bir göstergesi olarak kabul edilebilir hale gelmiştir.

Kemik iliğinde minimal rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde en sık kullanılan laboratuvar yöntemleri, miyelom hücrelerine özgü hücre yüzeyi fenotiplerinin saptanmasına yönelik akım sitometrisi ve tümöre özgü immünglobulin V(D)J yeniden düzenlenme dizilerini takip eden yeni nesil dizileme tekniğidir (102–104). Güncel durumda, yöntemlerden birinin diğerine üstün olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır; ancak her iki tekniğin doğrudan karşılaştırıldığı klinik araştırmalar halen devam etmektedir. Yöntem seçiminde bazı pratik unsurlar göz önüne alınmalıdır. Akım sitometrisi yaygın biçimde erişilebilir olmasına rağmen, uygulama kalitesi merkezler arasında büyük farklılık göstermekte, sonuçların yorumlanması yerel uzmanlığın düzeyine bağlı kalmakta ve analiz için taze kemik iliği aspirasyon örneği gerekmektedir. Buna karşın NGS testleri, yüksek standartlarda ticari olarak

sunulmakta ve depolanmış örneklerle çalışılabilmektedir; fakat analizde takip edilecek tümöre özgü immünglobulin dizilerini belirlemek amacıyla tedavi öncesine ait, tümör infiltrasyonu yüksek bir örneğe ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca akım sitometrisi ile 10^{-6} duyarlılığa ulaşmak için 3 ila 10 milyon kemik iliği hücresi gerekirken, NGS testleri genellikle yalnızca 3 milyon hücre ile bu duyarlılığı sağlayabilmektedir. Her iki yöntemin de başarısı örneğin kalitesine yüksek oranda bağlıdır ve yanlış negatif sonuçları önlemek için, ilk çekilen kemik iliği aspirasyon örneklerinin kullanılması önerilmektedir (102–104).

Tablo 11. Kemik İliğinde MRD Tespit Yöntemlerinin Karşılaştırılması (105)

Özellik	Çok Renkli Akım Sitometri	NGS
Uygulanabilirlik	Neredeyse tüm hastalarda uygulanabilir.	Hastaların %90'ından fazlasında uygulanabilir.
Örnek ihtiyacı	Özel örnek gerekmez; anormal plazma hücreleri immünfenotipik profilleri ile ayırt edilebilir.	Baskın klonotipin tanımlanabilmesi için temel örnek gereklidir; aksi durumda arşivlenmiş örnekler kullanılabilir.
Hücre sayısı gereksinimi	≥5 milyon hücre gereklidir.	<1 milyon hücre yeterlidir; daha fazla hücre sayısı duyarlılığı artırır.
Örnek işleme	Numune 24–48 saat içinde analiz edilmelidir; taze örnek kullanılmalıdır.	Analiz ertelenebilir. Hem taze hem de saklanmış örnekler değerlendirilebilir.
Kalite kontrolü	Kemik iliği hücre analizi ile anında yapılabilir.	Doğrudan mümkün değildir; ek inceleme gerekir.
Hassasiyet	≥1 / 10^5	≥1 / 10^5
Ek bilgi sağlayabilme	Lökosit alt grupları ve dağılımları hakkında ek bilgi sunar.	Hasta örneklerindeki B hücre immünoglobulin gen repertuvarı hakkında bilgi verir.
Zorluk ve süre	Birkaç gün içinde tamamlanabilir; otomatik yazılım desteği vardır.	Birkaç gün sürebilir; ileri düzey biyoenformatik desteğe ihtiyaç duyar.
Standardizasyon	EuroFlow konsorsiyumu tarafından standardize edilmiştir.	Henüz tam olarak standardize edilmemiştir.
Kullanım alanı	≥8 renkli akım sitometrisi deneyimine sahip merkezlerde uygulanabilir; EuroFlow	Şimdilik belirli şirket/platformlarla sınırlıdır.

	protokolleri yaygın şekilde kullanılmaktadır.

NGS: Yeni nesil dizileme

2.12. MULTİPL MİYELOMDA TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

Multipl miyelom günümüzde hala kür elde edebildiğimiz bir hastalık olmaması nedeniyle tedavimizdeki ana 2 temel prensibimiz hastalığın progresyonunu geciktirmek ve hastalıksız sağ kalım süresini uzatmaktır (106).

Miyelom tedavisi bir başlangıç indüksiyon rejimini ardından konsolidasyon ve/veya idame tedavisini ve sonraki progresyonda nükseden hastalığın yönetimini içerir. Multipl miyelom tanısı almış her hasta için risk sınıflaması yapılmalıdır ve otolog kök hücre nakli uygunluğu açısından değerlendirilmelidir. Geleneksel tedavi paradigması nakle uygun hastalar için indüksiyon tedavisi, HDM ve otolog kök hücre nakli sonrasında konsolidasyon ve idame tedavilerini içerir (107). Nakile uygun olmayan hastalar için ise uzun süreli kombinasyon tedavileri sonrasında idame tedavisi uygulanmaktadır. Ancak uzun süredir uygulanan bu paradigma, günümüz modern tıbbında etkili öncül yeni ajanların geliştirilmesi, MRD testinin hayatımıza girmesi ve kliniklerde MRD odaklı karar almanın kademeli olarak benimsenmesiyle değişmeye başlamıştır (107).

Kök hücre rezervine zarar verebilecek toksik ajanların kullanılmasını önlemek amacıyla, hastalarda kök hücre nakli konusunda erken dönemde karar verilmesi önemlidir. Sistemik tedavi genellikle iki ila dört ilacın kombinasyonunu içerir. Bu kombinasyonlarda yer alabilecek ajanlar şunlardır (2, 108–110):

- ***Proteazom inhibitörleri:*** Bortezomib, karfilzomib, ixazomib
- ***Anti-CD38 monoklonal antikorları:*** Daratumumab, isatuksimab
- ***İmmünomodülatör ilaçlar:*** Lenalidomid (en sık kullanılan), talidomid, pomalidomid
- ***Kortikosteroidler:*** Deksametazon, prednizon
- ***DNA alkilleyici ajanlar:*** Siklofosfamid, melfalan

Tedavi yaklaşımında ilk adım, hastanın nakil için uygunluğunu değerlendirmektir. Genç, genel durumu iyi ve komorbiditesi olmayan hastalar genellikle nakil adayı kabul edilirken; ileri yaşta, ek hastalıkları bulunan veya performans durumu düşük bireyler nakil için uygun görülmez. Genel olarak 65 yaş altındaki hastalar nakil adayı, 75 yaş üzerindekiler ise çoğunlukla uygun olmayan gruptadır. Bununla birlikte, özellikle 65–75 yaş aralığında, karar verirken yalnızca yaş değil, eşlik eden hastalıklar ve performans durumu da dikkate alınmalıdır (111). Ayrıca, yüksek riskli sitogenetik değişikliklerin saptanması önemlidir; çünkü bu anormallikler daha agresif hastalık seyri, olumsuz prognoz ve tedavi seçiminde farklılıklarla ilişkilidir (112).

2.12.1. Kök Hücre Nakli İçin Uygun Hastalar

Yüksek Doz Kemoterapi Sonrası Otolog Kök Hücre Nakli (113)

Otolog kök hücre nakli kür sağlayıcı bir tedavi değildir; ancak hastalığın seyrini yavaşlatarak progresyonsuz sağkalımı uzatır. Bu yaklaşım, ilk tedavi sürecinde uygulanabileceği gibi, ilk nüks gelişene kadar ertelenerek de kullanılabilir (114).

- **Erken nakil:** İndüksiyon tedavisini takiben kök hücre toplanır ve yüksek doz kemoterapinin ardından nakil gerçekleştirilir. Sonrasında genellikle en az 2 yıl idame tedavisi sürdürülür.
- **Gecikmiş nakil:** İndüksiyon sonrası kök hücreler toplanıp kriyoprezervasyona alınır, hasta idame tedavisine devam eder. Hastalık ilerlediğinde veya nüks geliştiğinde nakil uygulanır.

Otolog nakil için iyi performans durumu ve ciddi komorbidite bulunmaması temel kriterlerdir. 65 yaş altındaki hastalar işlemi daha iyi tolere etse de uygun seçilmiş 70–75 yaş üstü bireyler de bu tedaviden yararlanabilir (111, 115).

İndüksiyon tedavisi, genellikle 3–4 ay süren çoklu ilaç kombinasyonlarından oluşur. Bu tedavi tamamlandıktan sonra kök hücreler toplanır ve erken ya da geç nakil için saklanır.

- NCCN (National Comprehensive Cancer Network), nakil adayı hastalarda birincil tedavi için üçlü kombinasyon (örneğin bortezomib–lenalidomid–

deksametazon veya karfilzomib–lenalidomid–deksametazon) önermektedir (116, 117).

- Uzman paneller ayrıca, daratumumab–lenalidomid–bortezomib–deksametazon içeren dört ilaçlı rejimi çoğu hasta için tercih edilen seçenek olarak bildirmekte olup, NCCN de bu yaklaşımı desteklemektedir (117, 118).
- Bunun dışında çok sayıda alternatif indüksiyon rejimi de kullanılabilmektedir.

İdame tedavisi:

- Otolog nakilden sonra veya nakil yapılmamış hastalarda en sık kullanılan idame yaklaşımı lenalidomidtir. Alternatif seçenekler arasında bortezomib, daratumumab ve ixazomib yer alır (119–121).
- Yüksek riskli sitogenetiği olan hastalarda, bortezomib–lenalidomid–deksametazon veya karfilzomib–lenalidomid–deksametazon gibi kombinasyon idame rejimleri düşünülebilir (117, 122, 123).
- Bu kombinasyonlar, tek başına lenalidomide kıyasla progresyonsuz sağkalımı uzatabilmekle birlikte, daha karmaşık protokoller olup daha ciddi yan etki riskleri taşımaktadır.

2.12.2. Allojenik Kök Hücre Nakli

Multipl miyelom hastalarının büyük çoğunluğu, ileri yaş, uygun HLA uyumlu kardeş donör eksikliği ya da renal, akciğer ve kardiyak fonksiyonlarındaki yetersizlikler nedeniyle allojenik kök hücre nakline aday olamamaktadır. Bu nakil, yoğun miyeloablatif tedavi sonrası veya daha düşük yoğunluklu, “mini nakil” olarak da adlandırılan rejimlerin ardından uygulanabilir (115, 124, 125).

Allojenik naklin multipl miyelomdaki yeri halen tartışmalıdır ve çoğunlukla araştırma düzeyinde değerlendirilmektedir. Genellikle, klinik çalışmalara katılan olgular veya işlemle ilişkili yüksek mortalite riskini göze alabilen, seçilmiş yüksek

riskli hastalarda ikinci basamak kurtarma tedavisi amacıyla düşünülür. Otolog naklin başarısızlığından sonra ya da tandem nakil yaklaşımlarında ikinci adım olarak uygulanabilse de rutin tedavi standardı olarak kabul edilmemektedir (115, 124, 125).

2.12.3. Kök Hücre Nakli İçin Uygun Olmayan Hastalar

Kök hücre nakli için uygun olmayan multipl miyelom hastalarında tedavi, genellikle kombine kemoterapi protokollerine dayanmaktadır. Bu grupta en sık tercih edilen başlangıç tedavileri arasında bortezomib–lenalidomid–deksametazon veya daratumumab–lenalidomid–deksametazon kombinasyonları yer almaktadır. Uzman panellerin ve Kanada Miyelom Araştırma Grubu'nun önerileri, çoğu hasta için özellikle ikinci rejimin ilk seçenek olarak kullanılabileceği yönündedir (117, 118, 121, 126–128).

Alternatif tedavi seçenekleri arasında karfilzomib–lenalidomid–deksametazon, daratumumab–bortezomib–siklofosfamid–deksametazon ve daratumumab–bortezomib–melfalan–prednizon kombinasyonları bulunmaktadır (118, 129, 130).

Daha kırılgan yapıda olan veya 75 yaş üzerindeki hastalarda ise hastalık ilerleyene kadar lenalidomid + düşük doz deksametazon tedavisi tek başına uygulanabilmektedir. İdame tedavisi olarak lenalidomid en sık tercih edilen seçenektir. Bunun yanında, bortezomib (tek başına ya da lenalidomid ile) veya ixazomib de alternatif idame ajanları olarak kullanılabilmektedir (117, 131, 132).

2.12.4. Progresyon Gösteren veya Nükseden Multipl Miyelom Tedavisi

Tedavide değerlendirmesi gereken hususlar:

- Otolog ya da allojenik kök hücre nakli sonrasında nüks gelişmesi
- İlk basamak tedavi sonrası hastalığın progresyonu veya tekrarlaması

Bu hastalarda tedavi seçenekleri arasında sistemik tedaviler ve kök hücre nakli yer almaktadır. Ancak, nüks durumunda uygun rejimin seçimi oldukça karmaşık olup aşağıdaki faktörlerden etkilenir (117):

- Daha önce uygulanan tedavi rejimi

- Önceki tedavi uygulanan kür sayısı
- Nüksün klinik seyri ve agresifliği
- Hastalığın halen bortezomib ve/veya lenalidomide duyarlılığı

Tedavi stratejileri:

- İlk nüks: Uygun hastalarda, özellikle erken evrede kök hücreleri kriyoprezerve edilmiş olanlarda, otolog kök hücre nakli uygulanabilir.
- Otolog nakil sonrası nüks: İkinci otolog nakil seçeneği değerlendirilebilir. Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği, Avrupa Kemik İliği Nakli Derneği ve Uluslararası Miyelom Vakfı kılavuzlarına göre, ilk remisyon süresi 18–24 ay olan hastalarda ikinci nakil uygun bir seçenektir (133).

Yeni tedavi yaklaşımları:

- Yeni tedavi yaklaşımı olan CAR-T hücre tedavisi: Bir veya daha fazla tedavi rejimi sonrası nükseden ya da refrakter hastalarda düşünülebilir (117, 134, 135).
    - Ciltacabtagene autoleucel: Lenalidomide refrakter, en az bir önceki tedavisinde proteazom inhibitörü ve immünomodülatör ajan kullanılmış hastalarda uygulanabilir (117, 134, 135).
    - Idecabtagene vicleucel: Anti-CD38 monoklonal antikoru, proteazom inhibitörü ve immünomodülatör ajan içeren en az iki önceki tedavi sonrasında kullanılabilir (117, 134, 135).
- Bispesifik antikorlar: FDA tarafından onaylanmış olup, anti-CD38 antikoru, proteazom inhibitörü ve immünomodülatör ajan dâhil olmak üzere en az dört tedavi hattı alan relaps/refrakter hastalarda kullanılabilir (117).
    - Elranatamab
    - Talquetamab
    - Teclistamab
    - Belantamab mafodotin (117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji ve dahiliye polikliniğinde takip edilen veya yeni tanı almış, (01.01.2022-31.12.2023 tarihleri arasında) katılım şartlarını taşıyan ve gönüllü 49 kadın, 71 erkek toplam 120 MM hastası dahil edilmiştir.

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurulmuş olup 07/06/2023 tarihli karar no 9/7 ile onaylanmıştır. Tezimiz yayın etiğine uygun olarak hazırlanmıştır.

Çalışmaya, yeni MM tanısı almış, tanı ve takip için gerekli olan tüm tetkiklere sahip olan >18 yaş, çalışmaya katılmayı ve merkezimizde en az 1 yıl prospektif takipli olmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Bu kriterleri sağlamayan tanıda belirtilmiş olan teslerden eksik tetkikleri olan, <18 yaş 1 yıldan daha kısa takip süresine sahip olan ve çalışmaya gönüllü olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ek olarak periferik kanda ve kemik iliğinde normal plazma hücresi, atipik plazma hücresi immünfenotipi ve T-hücre tipinin tespitini içeren çok parametreli akım sitometri incelemesi de tanı anında yapıldı. Bu veriler kayıt altına alındı. Hastaların elde edilen verileri IMWG 2016 yanıt ölçütlerine göre değerlendirildi (105).

Çalışılan kohortun demografik verileri risk grupları genetik ve immünfenotipik durumu atipik plazma hücre oranı (kemik iliği ve periferik kanda) ve periferik kandaki T hücre sayıları kaydedildi. Yanıt durumu, hastanın en iyi yanıta ulaşma süresi, en iyi yanıtın ne olduğu, bir sonraki tedaviye kadar geçen zaman ve bunların bizim incelediğimiz parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.

Analizler yapılırken 1. sıra tedavi grupları VCD, VRD, VD ve diğer tedaviler olarak gruplandırıldı. Yanıt değerlendirmesinde TY ve üstü yanıtlar TY olarak belirtildi. TY, ÇİKY ve KY genel yanıt oranı (GYO) olarak gruplandırıldı.

Akım sitometrik analizler Beckman Coulter marka, DxFLEX model akım sitometri cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Hücre yüzey ve sitoplazmik belirteçlerin tespiti için sekiz renkli bir panel uygulandı. Panelde; CD38-APC700, CD138-APC, CD56-PC5.5, CD27-PC7, CD19-A750, CD20-PB, kappa-FITC ve lambda-PE

antikorları (Beckman Coulter, ABD) kullanıldı. Boyama işlemleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Ölçümler tamamlandıktan sonra veriler cihazın kendi yazılımı aracılığıyla elde edilerek analiz edildi.

Akım sitometri ile immünfenotiplendirilirken, plazma hücrelerinin belirli yüzdenin üstünde antijen eksprese etmesi "pozitif" olarak kabul edilmekte ve bunun için eşik bir kesme değer kullanılmaktadır. Literatürde bu pozitiflik kesme değerleri çalışmalara göre değişkenlik gösterebilmektedir (136–138). Kliniğimizin akım sitometri birimi deneyimleri de göz önüne alınarak çalışmamızda %10 üstü antijen eksprese eden değerler pozitif olarak kabul edildi. Bright ve dim olanlar özel olarak ayrıca belirtildi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 27 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ile, normal dağılmayan sürekli değişkenler ise medyan (25.–75. yüzdelik dilim) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin yüzdelerinin farkı Pearson Ki-Kare testi ile incelenirken beklenen sıklıkların %20 den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher'ın Kesin Testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasındaki farklar, normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız Örneklem T Testi, normal dağılmayan veriler için ise Mann–Whitney U testi ile analiz edildi. Sağkalım süreleri Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edildi ve gruplar arasındaki farklar log-rank testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 49 kadın 71 erkek olmak üzere toplam 120 hasta dahil edildi. Ortalama yaşı 66,06±10,44 saptandı. Genel sağkalımın medyan değeri 33 ay (95% CI: 23,9–42,1) olarak bulunmuştur. Hastaların rutin kan tetkikleri (biyokimya, hemogram, immünglobulin miktarı, M protein miktarı, beta 2 mikroglobulin, serbest hafif zincir miktarları ve oranları), 24 saatlik idrarda albüminüri ve proteinüri durumu, serum ve idrar elektroforezi, kemik taraması, kemik iliği tetkikleri ve multiparametreli akım sitometri tetkiklerinin de dahil olduğu demografik verileri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Demografik Veriler

Yaş, ortalama ± sd	66,06 ± 10,44
Cinsiyet	
Kadın**,** n (%)	49 (40,8)
Erkek**,** n (%)	71 (59,2)
Miyelom tipi	
Sekretuar olmayan**,** n (%)	1 (0,008)
Monoklonal IgG kappa**,** n (%)	34 (28,3)
Monoklonal IgG lambda**,** n (%)	23 (19,1)
Monoklonal IgA kappa**,** n (%)	18 (15)
Monoklonal IgA lambda**,** n (%)	14 (11,6)
Monoklonal kappa**,** n (%)	18 (15)
Monoklonal lambda**,** n (%)	12 (10)
β2- mikroglobulin (mg/l), medyan (P25-P75)	7,9 (4,5-13,9)
M proteini (mg/dl), medyan (P25-P75)	2480,0 (1160,0-4720,0)
İmmünglobulin G (mg(dl), medyan (P25-P75)	919,0 (430,0-3520,0)
İmmünglobulin A (mg(dl), medyan (P25-P75)	58,0 (27,0-530,0)
İmmünglobulin M (mg(dl), medyan (P25-P75)	18,0 (18,0-28,0)
Serbest K (mg/dl), medyan (P25-P75)	5,0 (1,2-19,0)
Serbest L (mg/dl) , medyan (P25-P75)	2,0 (0,7-11,9)
FLC(K/L) , medyan (P25-P75)	4,67 (0,153-34,247)
Hemoglobin (gr/dl) , medyan (P25-P75)	9,5 (8,6-10,6)
WBC (hücre/mm3) , medyan (P25-P75)	6450,0 (5100,0-8600,0)

Tablo 12'nin devamı...

NEU (hücre/mm3) , medyan (P25-P75)	3800,0 (2770,0-5860,0)
PLT (hücre/mm3), medyan (P25-P75)	207000,0 (156000,0-265000,0)
Kreatinin (mg/dl) , medyan (P25-P75)	1,4 (1,07-3,05)
e-GFR, **(mL/dk/1,73 m²)** medyan (P25-P75)	41,0 (19,0-62,0)
Kalsiyum (mg/dl), medyan (P25-P75)	9,6 (9,0-10,2)
Proteinüri (mg/24h) , medyan (P25-P75)	1170,0 (457,0-3723,3)
Albüminüri (mg/24h) , medyan (P25-P75)	82,5 (27,26-182,815)
Kİ biyopsi - PC (%), medyan (P25-P75)	60,0 (30,0-70,0)
Kİ akım sitometri - PC (%), medyan (P25-P75)	15,62 (4,89-32,63)
CRAB-C	
Pozitif**,** n (%)	21 (17,6)
Negatif**,** n (%)	98 (82,4)
CRAB-R	
Pozitif**,** n (%)	53 (44,5)
Negatif**,** n (%)	66 (55,5)
CRAB-A	
Pozitif**,** n (%)	82 (69,5)
Negatif**,** n (%)	36 (30,5)
CRAB-B	
Pozitif**,** n (%)	90 (76,3)
Negatif**,** n (%)	28 (23,7)
SLİM-S	
Pozitif**,** n (%)	61 (51,3)
Negatif**,** n (%)	58 (48,7)
SLİM-Lİ	
Pozitif**,** n (%)	27 (23,3)
Negatif**,** n (%)	89 (76,7)
SLİM-M	
Pozitif**,** n (%)	42 (60,8)
Negatif**,** n (%)	27 (39,2)
Amiloid	
Pozitif**,** n (%)	5 (4,2)
Negatif**,** n (%)	114 (95,8)

β2-mikroglobulin: Beta-2 mikroglobulin, mg/l: Miligram/litre, mg/dl: Miligram/desilitre, IgG: İmmünoglobulin G, IgA: İmmünoglobulin A, IgM: İmmünoglobulin M, K: Kappa hafif zinciri, L: Lambda hafif zinciri, FLC: Serbest hafif zincir oranı, gr/dl: Gram/desilitre, WBC: Beyaz kan hücresi (lökosit), mm³: Milimetreküp, NEU: Nötrofil, PLT: Trombosit, e-GFR: Tahmini glomerüler filtrasyon

hızı, mL/dk/1,73 m²: Mililitre/dakika/1,73 metrekare, mg/24h: Miligram/24 saat, Kİ: Kemik iliği, PC: Plazma hücresi

Tanı sonrasında verilen 1. sıra tedavi rejimleri arasında sıklık açısından ilk sırada 64 (%53,3) hasta ile VCD rejimi ve sonrasında 27 (%22,5) hasta ile VRD rejimi takip etmekteydi. 1. sırada verilen tedavi rejimleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. 1. sıra tedavi rejimi

1. Sıra Tedavi Rejimi	
VCD, n (%)	64 (53,3)
VRD, n (%)	27 (22,5)
VD, n (%)	19 (15,8)
DVd, n (%)	5 (4,2)
Rd, n (%)	3 (2,5)
DaraVTD, n (%)	1 (0,8)
VTD, n (%)	1 (0,8)

VRD: Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon, VCD: Bortezomib, Siklofosfamid, Deksametazon, VD: Bortezomib, Deksametazon, DVd: Daratumumab, Bortezomib, Deksametazon, Rd: Lenalidomid, Deksametazon, DaraVTD: Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametazon, VTD: Bortezomib, Talidomid, Deksametazon

Akım sitometri ile tespit edilen atipik plazma hücrelerinde CD19, CD20, CD27, CD56 yüzdeleri hesaplandı. CD38 ve CD138 bright ve dim olarak ayrıca belirtildi. Atipik plazma hücrelerinin immünfenotipik özellikleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Klonal plazma hücre fenotipi

Kappa/lambda	
Kappa, n (%)	68 (57,1)
Lambda, n (%)	51 (42,8)
CD38	
Bright, n (%)	94 (80,3)
Dim, n (%)	23 (19,7)
CD138	
Bright n (%)	95 (81,2)
Dim, n (%)	22 (18,8)
CD19	
Negatif, n (%)	64 (81,0)
Pozitif, n (%)	15 (19,0)
CD19, medyan (P25-P75)	0,9 (0,13-3,46)
CD20	
Negatif, n (%)	84 (72,4)
Pozitif, n (%)	32 (27,6)
CD20, medyan (P25-P75)	2,005 (0,695-11,55)
CD27	
Negatif, n (%)	5 (4,4)
Pozitif, n (%)	109 (95,6)
CD27, medyan (P25-P75)	98,565 (92,09-99,72)
CD56	
Negatif, n (%)	26 (22,2)
Pozitif, n (%)	91 (77,8)
CD56, medyan (P25-P75)	94,5 (18,51-98,32)

CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

Çalışmada bulunan 120 hastanın, akım sitometri kiti kaynaklı teknik sıkıntılar sebebi ile periferik kandan lenfosit ve plazma hücre tiplendirmesi eksiksiz yapılabilen hasta sayısı 19 (%15,8) ile sınırlı kalmıştır. Verisi eksiksiz tespit edilebilen ve periferik kan numuneleri etkin çalışılan hasta sayısı, total hasta sayısına göre yeterli

bulunmadığı için 1.sıra tedavi yanıt durumu ile karşılaştırma ve survival analizlerinin istatistiksel değerlendirilmesi uygun bulunmamıştır. Periferik kandan akım sitometri yöntemi ile tespit edilen lenfositlerin karakterleri, sayı ve yüzdeleri tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Periferik kandan akım sitometri yöntemi ile tespit lenfosit sayı ve yüzdeleri

	Medyan (P25-P75)
PK lenfosit yüzdesi	26,2 (11,71-43,125)
PK lenfosit sayısı	1433,5 (740,0-2484,0)
T8 lenfosit sayısı	329,0 (184,0-523,0)
Diğer T lenfosit sayısı	71,5 (51,0-85,0)
T4/T8 lenfosit oranı	1,4 (0,97-2,35)
NK hücre sayısı	153,5 (46,0-299,0)
T4 lenfosit sayısı	532,5 (228,0-878,0)
PK T lenfosit sayısı	935,0 (638,0-1677,0)
PK T lenfosit yüzdesi	21,23 (14,61-39,94)
PK'den ÇPAS ile hesaplanan plazma hücre sayısı	17,0 (5,0-34,0)
PK'den ÇPAS ile hesaplanan plazma hücre yüzdesi	0,205 (0,08-0,44)

PK: periferik kan, NK: Doğal katil hücresi, ÇPAS: çok parametreli akım sitometri

Hastaların 1.sıra tedavi sonrası en iyi yanıt değerlendirmesinde TY ve üstü yanıtlar TY olarak belirtildi. TY, ÇİKY ve KY, genel yanıt oranı (GYO-ORR) olarak gruplandırılırken MY (minimal yanıt), SH (stabil hastalık) ve PH (progresif hastalık) nüks dirençli hastalık (NDH) olarak gruplandırıldı. Yapılan Independent Samples T Test sonucunda GYO ve NDH gruplarının yaş ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (GYO: 66,59±9,64; NDH: 66,57±12,50; p=0,996). Bu iki grup arasında, immünfenotipik belirteçler (CD19, CD20, CD27, CD56, CD38, CD138) ve kappa/lambda oranı açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık izlenmedi. Atipik plazma hücre immünfenotipi ve genel yanıt oranı arasındaki ilişki Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Atipik plazma hücre immünfenotipi ve genel yanıt oranı arasındaki ilişki

	1.sıra tedavi en iyi yanıt		p değeri
	GYO	**NDH**	
Yaş, ortalama ± sd	66,59±9,64	66,58±12,50	0,996[a]
Kappa / Lambda			
Kappa, n (%)	50 (54,9)	11 (57,9)	0,814[b]
Lambda, n (%)	41 (45,1)	8 (42,1)	
CD19			
Negatif, n (%)	49 (81,7)	10 (83,3)	1[d]
Pozitif, n (%)	11 (18,3)	2 (16,7)	
CD19, medyan (P25-P75)	0,85 (0,175-2,87)	0,64 (0,105-5,21)	0,65[c]
CD20			
Negatif, n (%)	68 (75,6)	11 (57,9)	0,117[b]
Pozitif, n (%)	22 (24,4)	8 (42,1)	
CD20, medyan (P25-P75)	1,91 (0,68-8,07)	4,68 (1,01-34,01)	0,184[c]
CD27			
Negatif, n (%)	4 (4,4)	0 (0,0)	1[d]
Pozitif, n (%)	86 (95,6)	17 (100,0)	
CD27, medyan (P25-P75)	98,605 (92,65-99,68)	99,28 (93,98-99,74)	0,466[c]
CD56			
Negatif, n (%)	18 (19,8)	7 (36,8)	0,133[d]
Pozitif, n (%)	73 (80,2)	12 (63,2)	
CD56, medyan (P25-P75)	94,86 (19,75-98,44)	32,47 (7,09-97,42)	0,173[c]
CD38			
Bright, n (%)	74 (81,3)	15 (78,9)	0,757[d]
Dim, n (%)	17 (18,7)	4 (21,1)	
CD138			
Bright, n (%)	75 (82,4)	15 (78,9)	0,747[d]
Dim, n (%)	16 (17,6)	4 (21,1)	
a: Bağımsız Örneklem T Testi			
b: Ki-Kare Testi			
c: Mann Whitney U Testi			
d: Fisher'ın Kesin Testi			

CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni, GYO: Genel yanıt oranı, NDH: Nüks dirençli hastalık

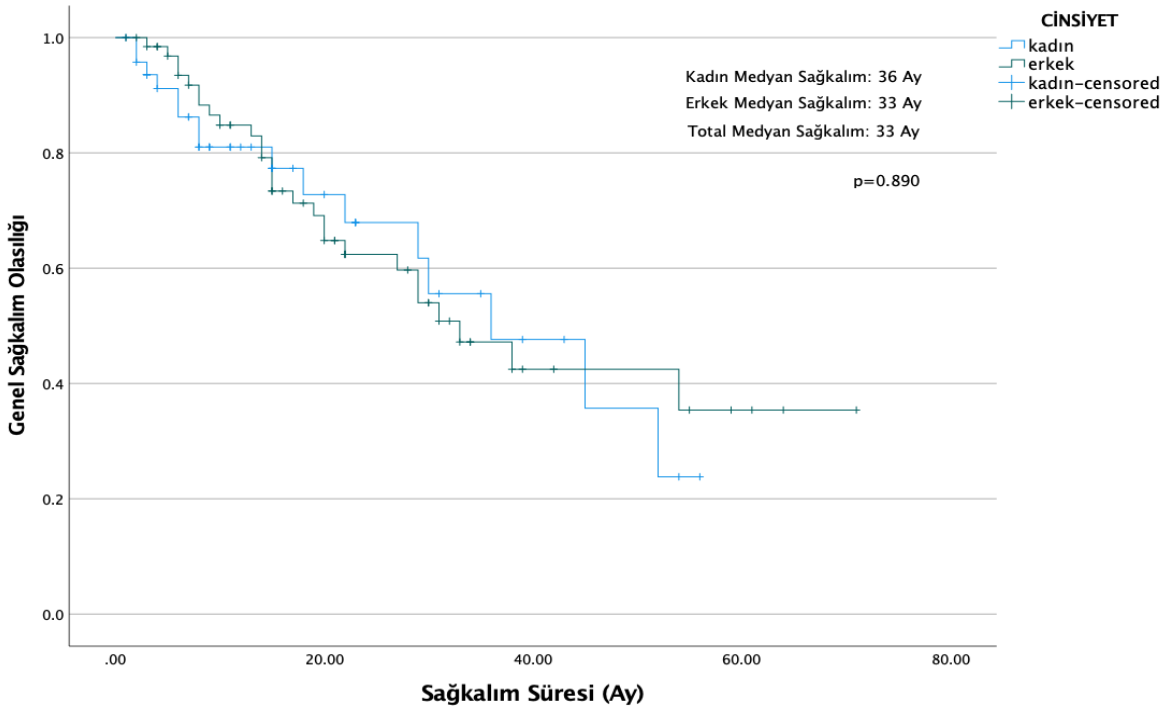
Çalışılan kohortun 1.sıra tedavi sonrası en iyi yanıtları TY ve TY dışı tüm yanıtlar olarak 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup immünfenotipik özellikler açısından tekrar karşılaştırıldı. CD20 ve CD56 ekspresyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. CD20 ekspresyon düzeyi TY grubuna kıyasla TY dışı yanıtlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,017). Ayrıca CD20 pozitifliği, tam yanıt dışı yanıtlarda daha sık izlenmiştir (TY: %14,5; TY dışı: %40,7; p=0,002). CD56 ekspresyon düzeyleri TY grubunda, TY dışı yanıtlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,036). Ayrıca CD56 pozitifliği tam yanıt grubunda daha sık görülürmüştür (TY: %85,5; TY dışı: %69,1; p=0,041). CD27 ekspresyonunun medyan değerleri, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ve TY grubunda CD27 ekspresyon düzeyi daha yüksek saptanmıştır (p=0,016). Bununla birlikte, CD27 negatif olgu sayısının çok az olması nedeniyle bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı görünmesine karşın klinik açıdan anlamlı olmayacağı düşünülmektedir. CD138 ekspresyonu ile TY arasında anlamlı bir ilişki saptandı ve (p = 0.048). CD19, CD38, CD138 ekspresyonu ile TY arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,677, p=0,089, p=0,058). Atipik plazma hücre immünfenotipi ve TY arasındaki ilişkiler Tablo 17'de belirtilmiştir.

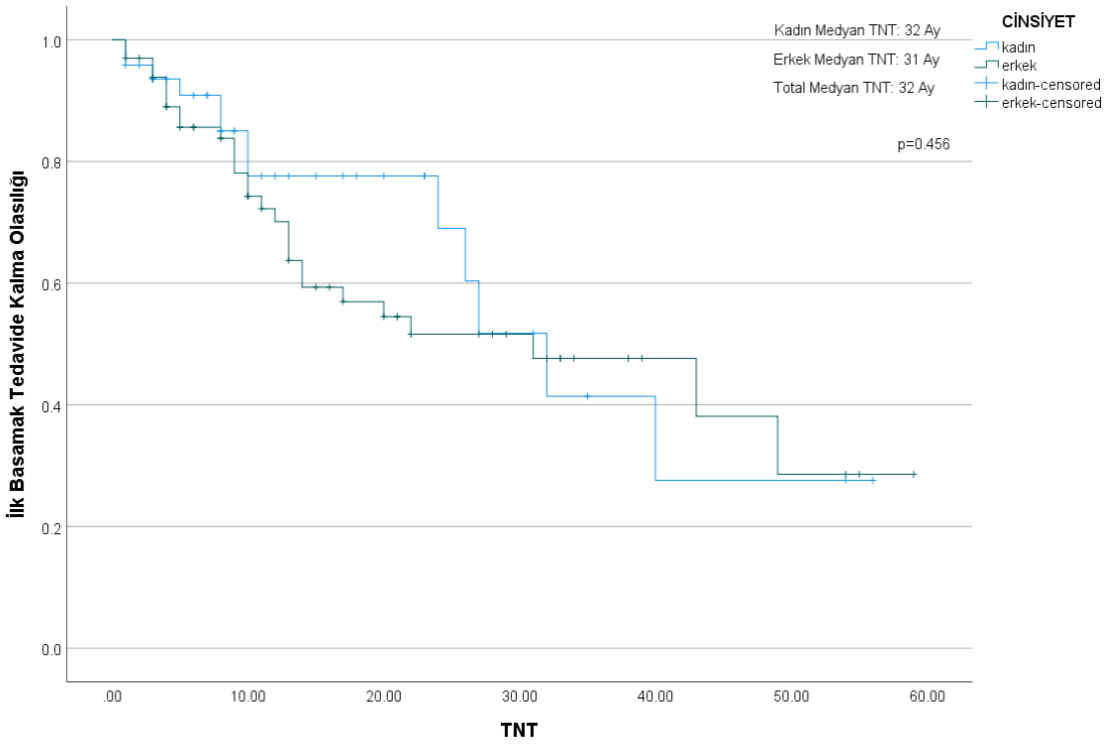
Tablo 17. Atipik plazma hücre immünfenotipi ve Tam Yanıt arasındaki ilişkiler

	≥TY	TY dışı tüm yanıtlar	p değeri
CD19			
Negatif, n (%)	28 (80,0)	31 (83,8)	0,677[c]
Pozitif, n (%)	7 (20,0)	6 (16,2)	
CD19, medyan (P25-P75)	0,94 (0,14 – 5,38)	0,75 (0,13 – 2,28)	0,424[a]
CD20			
Negatif, n (%)	47 (85,5)	32 (59,3)	**0,002[b]**
Pozitif, n (%)	8 (14,5)	22 (40,7)	
CD20, medyan (P25-P75)	1,64 (0,57 – 3,48)	3,37 (1,01 – 31,82)	**0,017[a]**
CD27			
Negatif, n (%)	2 (3,6)	2 (3,8)	0,954[c]
Pozitif, n (%)	53 (96,4)	50 (96,2)	
CD27, medyan (P25-P75)	99,31 (95,66-99,86)	97,23 (86,08 – 99,54)	**0,016[a]**
CD56			
Negatif, n (%)	8 (14,5)	17 (30,9)	**0,041[b]**
Pozitif, n (%)	47 (85,5)	38 (69,1)	
CD56, medyan (P25-P75)	96,06 (70,59 – 98,78)	85,30 (7,09 – 97,69)	**0,036[a]**
CD 38			
Dim, n (%)	14 (12,7)	7 (6,3)	0,089[b]
Bright, n (%)	41 (37,2)	48 (43,6)	
CD138			
Dim, n (%)	14 (12,7)	6 (5,4)	0,058[b]
Bright, n (%)	41 (37,2)	49 (44,5)	
a: Mann Whitney U testi			
b: Ki-Kare Testi			
c: Fisher'ın Kesin Testi			

TY: Tam yanıt

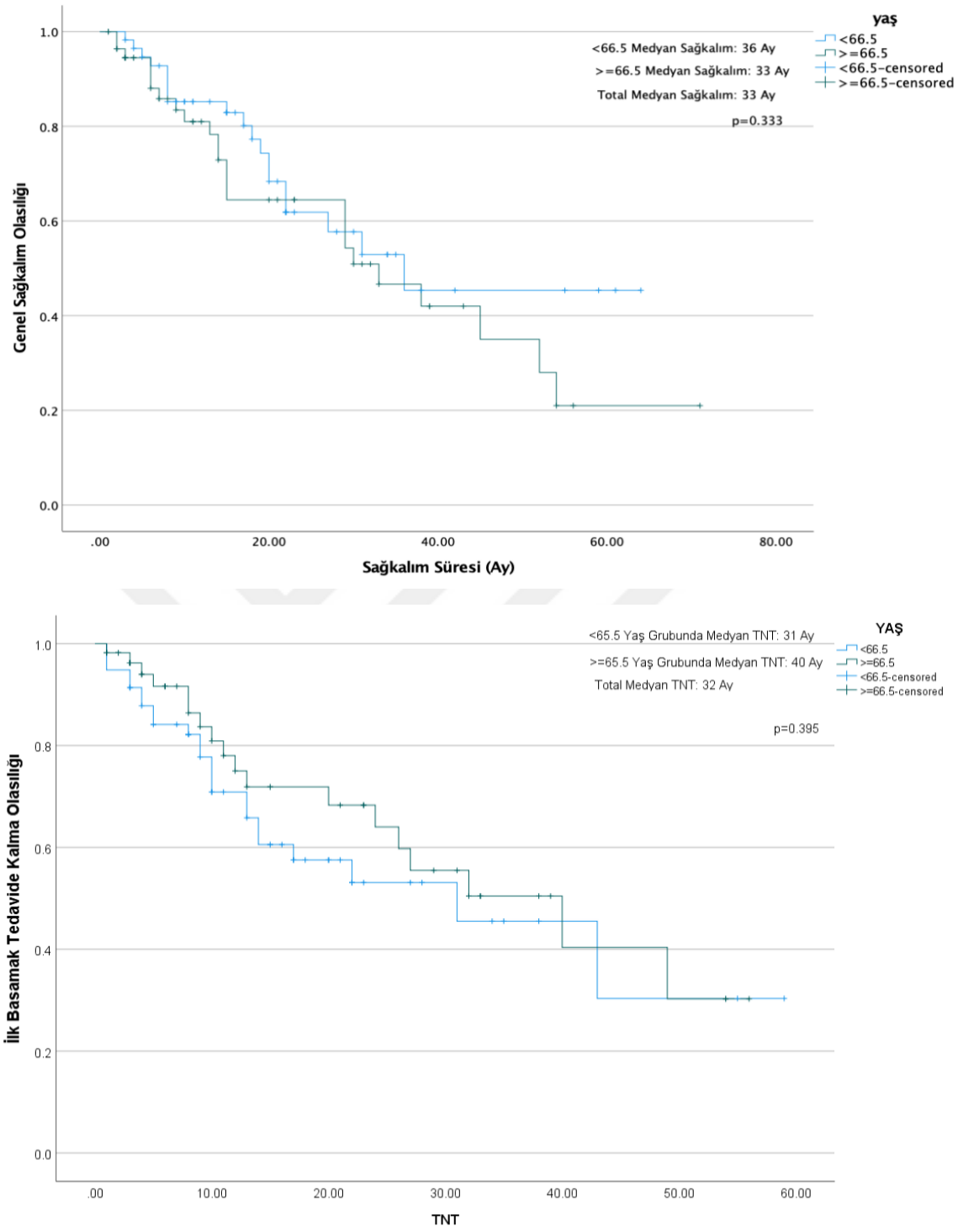
Cinsiyet açısından bakılan sağkalım ve TNT analizine (Şekil 1) 48 kadın, 66 erkek toplam 114 hasta dâhil edildi. Ölüm gözlenen hasta sayısı kadınlarda 16 (%33,3), erkeklerde ise 27 (%40,9) olarak bulundu. Medyan sağkalım süresi kadınlarda 36 ay (GA: 18,7–53,3), erkeklerde ise 33 ay (GA: 23,1–42,9) saptandı. Cinsiyetler arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,890). Takip sürecinde 48 kadın hastanın 13'ünde (%27,1), 66 erkek hastanın 28'inde (%47,4) yeni bir tedavi gereksinimi ortaya çıkmıştır. Sağkalım analizine göre, kadın hastalarda medyan TNT 32 ay (GA: 23,3–40,7), erkek hastalarda ise 31 ay (GA: 10,1–51,9) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,456).





Şekil 2. Cinsiyet açısından sağkalım ve TNT (bir sonraki tedaviye kadar geçen süre) analizi eğrileri

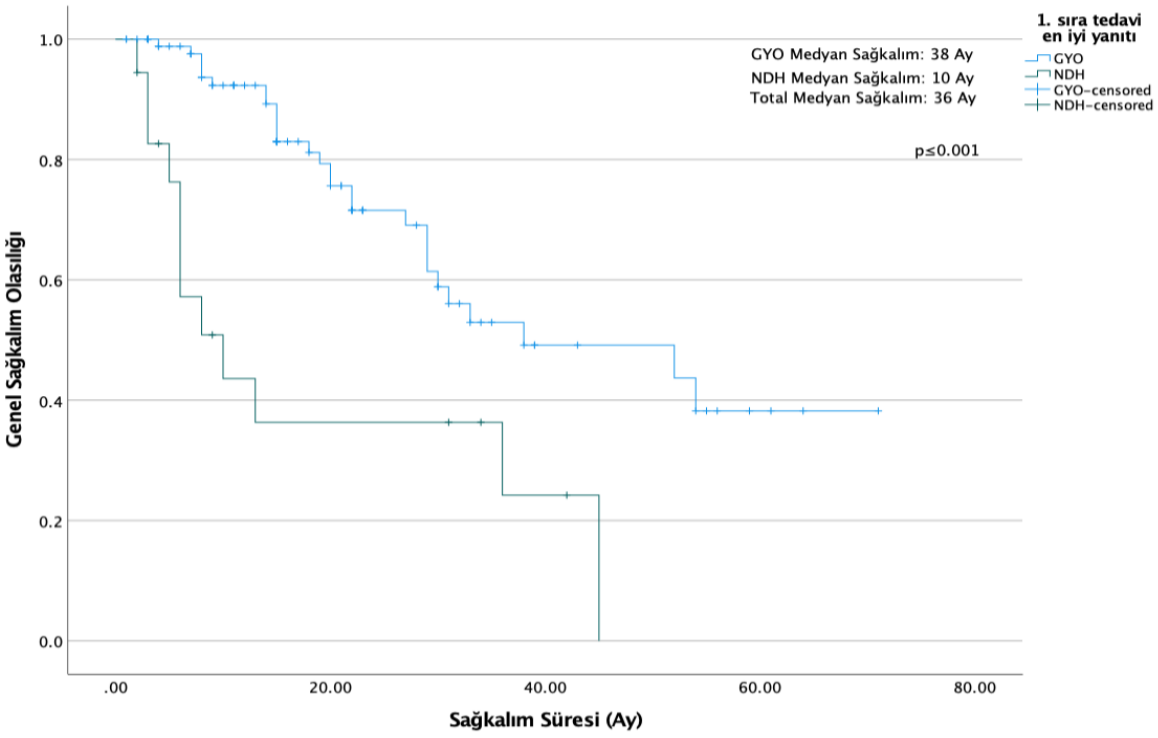
Yaş açısından bakılan sağkalım analizine dahil edilen hastaların 57'si 66,5 yaş altında, 57'si ise 66,5 yaş ve üzerindeydi. Ölüm gözlenen hasta sayısı <66,5 yaş grubunda 19 (%33,3), ≥66,5 yaş grubunda ise 24 (%42,1) olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım süresi <66,5 yaş grubunda 36 ay, ≥66,5 yaş grubunda ise 33 ay (GA: 15,4–50,6) bulunmuştur. Gruplar arası sağkalım farkı karşılaştırıldığında (şekil 2), yaşa göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,333). 66,5 yaş altında olan 58 hastanın 23'ünde (%39,7), 66,5 yaş üstü 56 hastanın 18'inde (%32,1) yeni bir tedavi gereksinimi gözlendi. Sağkalım analizine göre, <66,5 yaş grubunda medyan TNT 31 ay (GA: 12,4–49,6), ≥66,5 yaş grubunda ise 40 ay (GA: 20,0–60,0) olarak bulunmuştur. Ancak iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,395).



Şekil 3. Yaş açısından sağkalım ve TNT (bir sonraki tedaviye kadar geçen süre) analizi eğrileri

Analize 92'si GYO grubunda, 18'i NDH grubunda toplam 110 hasta dahil edildi. Ölüm gözlenen hasta sayısı GYO grubunda 28 (%30,4), NDH grubunda ise 12 (%66,7) olarak saptandı. Medyan sağkalım süresi GYO grubunda 38 ay (GA: 11,9–

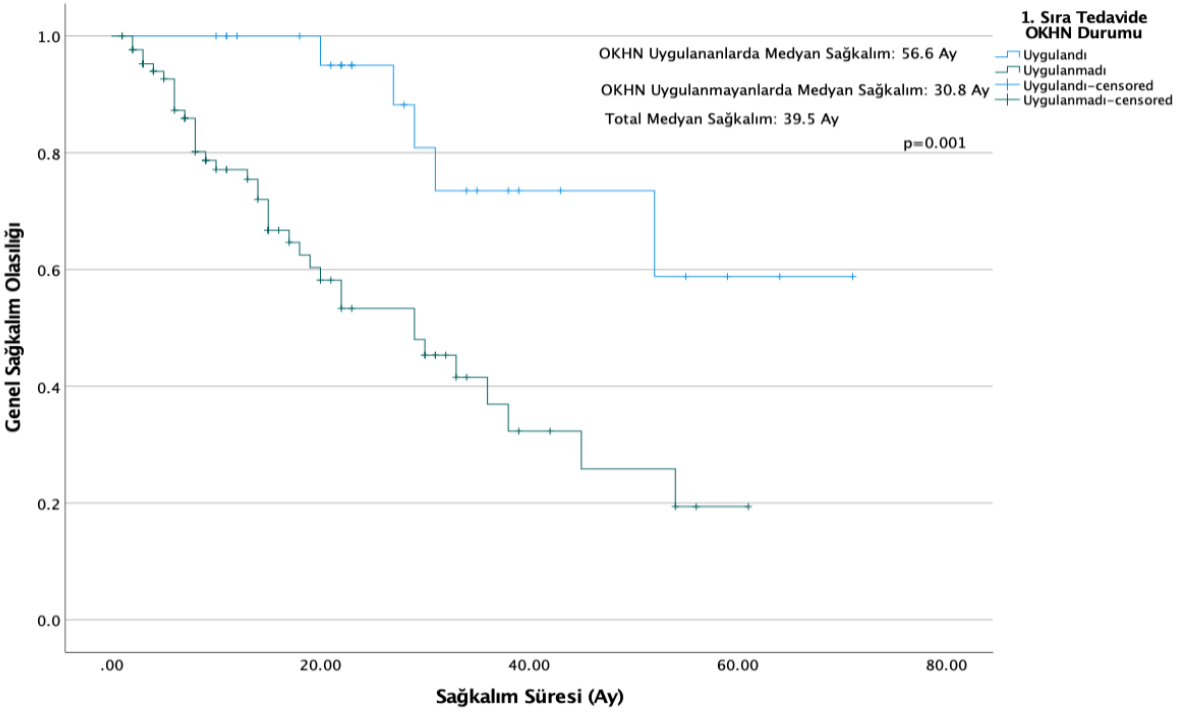
64,1), NDH grubunda ise 10 ay (GA: 2,7–17,3) bulunmuştur. Gruplar arası sağkalım farkı karşılaştırıldığında (şekil 3), GYO grubunun NDH grubuna kıyasla anlamlı derecede daha uzun sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (p<0,001).



GYO:Genel yanıt oranı NDH: Nüks dirençli hastalık

Şekil 4. 1. sıra tedavi yanıtının sağkalım üstüne etkisi

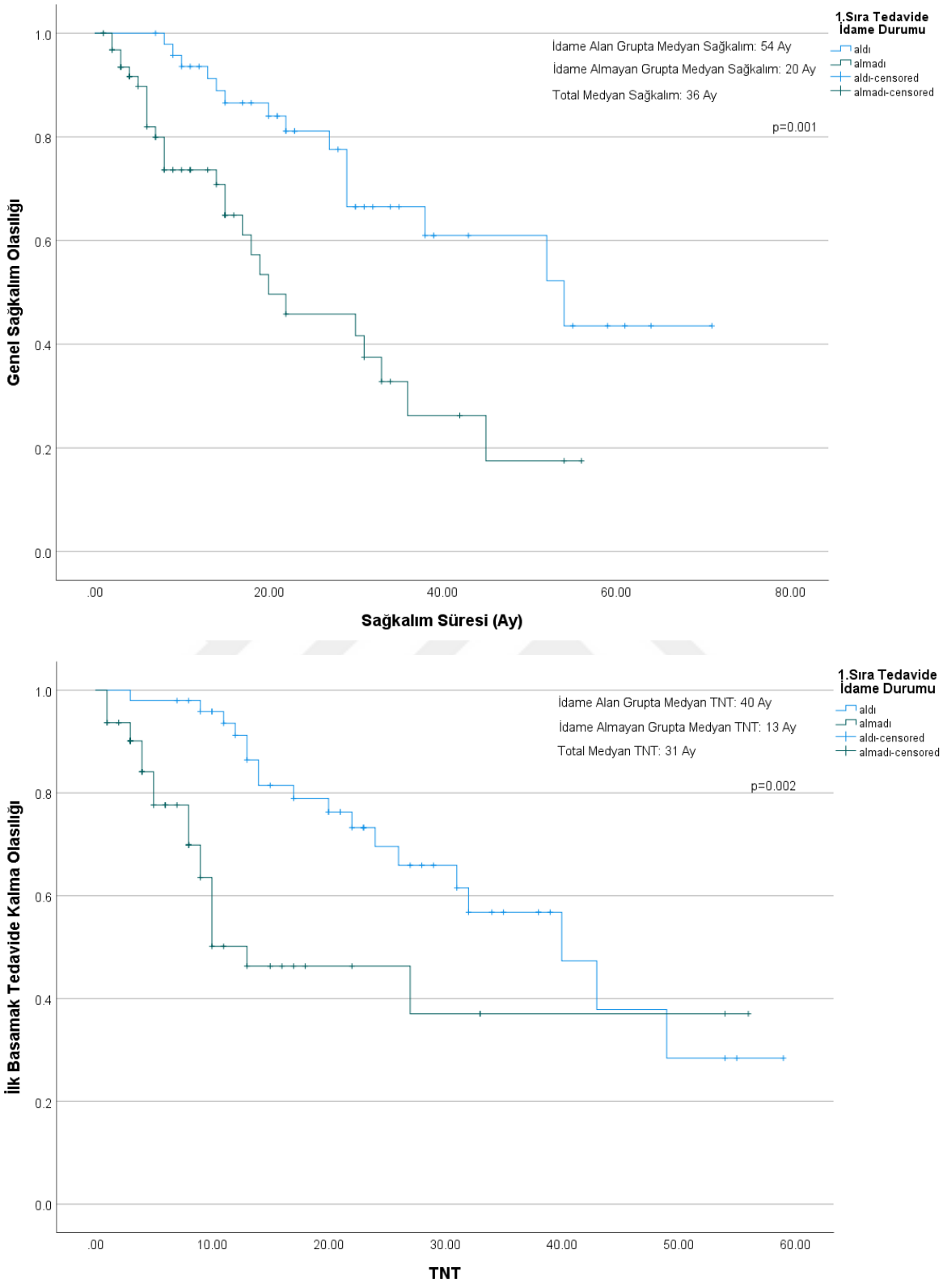
Otolog kök hücre nakli yapılma durumuna göre 112 hasta sağkalım analizine dahil edildi. Hastaların 25'inde 1. basamakta OKHN uygulandığı görüldü. OKHN pozitif grupta 5 hasta (%20) hayatını kaybetmiş, 20 hasta (%80) halen yaşamaktaydı. OKHN negatif grupta ise 37 hastanın (%42,5) hasta kaybettiği saptandı. 1. basamakta OKHN varlığı olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 56,6 ay (95% GA: 46,4–66,9) olarak hesaplandı. OKHN bulunmayan grupta ise ortalama sağkalım 30,8 ay (95% GA: 25,0–36,6) idi. Bu iki grup arasındaki sağkalım farkı (şekil 4) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p=0,001)



OKHN: Otolog kök hücre nakli

Şekil 5. 1. Sıra tedavide OKHN durumu ve sağkalım ilişkisi

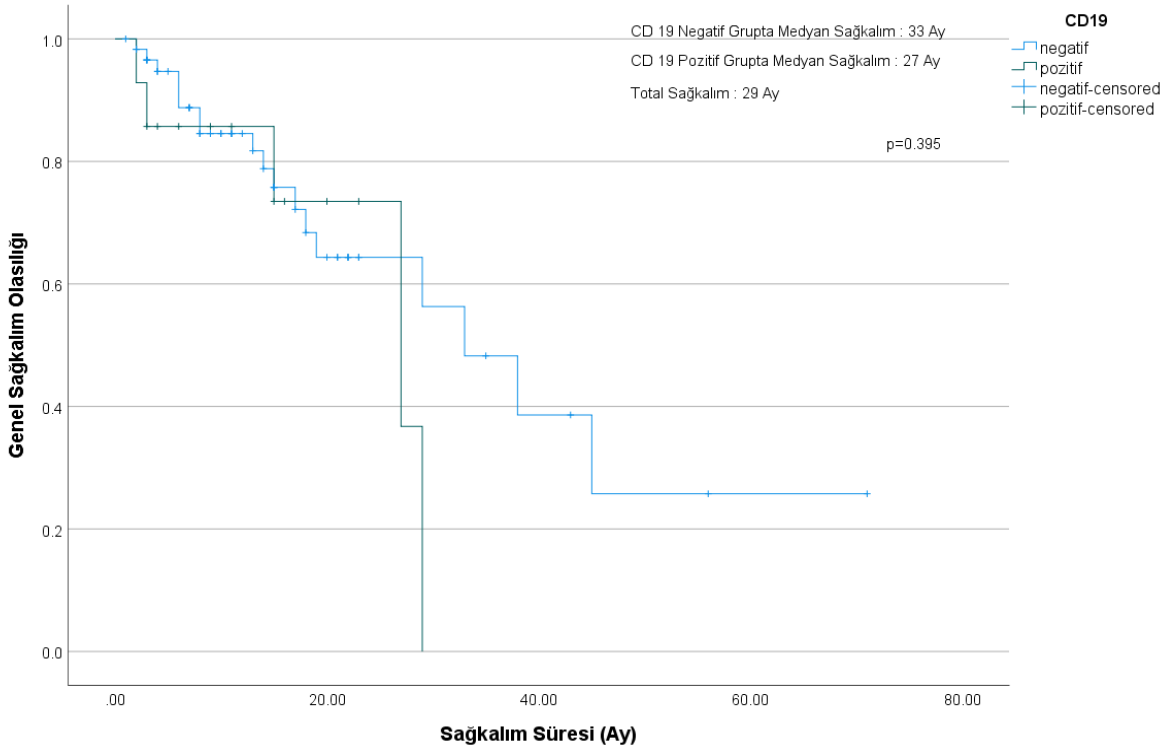
Analize idame verisi olan toplam 112 hasta dahil edildi (Şekil 5). Hastaların 48'i 1. basamakta idame tedavisi alırken, 64 hasta almamıştı. İdame tedavisi alan grupta 15 hasta (%31,2) kaybedilirken, idame tedavisi almayan grupta ise 27 hasta (%42,2) kaybetti. İdame tedavisi alan hastalarda medyan sağkalım 54,0 ay (95% GA: 31,8–76,2) iken, idame tedavisi almayan grupta medyan sağkalım 20,0 ay (95% GA: 7,0–33,0) olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).Takip sürecinde idame tedavi alan 49 hastanın 18'inde, idame tedavisi almayan 63 hastanın ise 23'ünde yeni bir tedavi gereksinimi gözlendi. Sağkalım analizine göre, idame tedavisi alan hastalarda medyan TNT 40 ay (GA: 26,9–53,1), idame tedavisi almayanlarda ise 13 ay (GA: 1,6–24,4) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı saptandı (p=0,002).



TNT: Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre

Şekil 6. 1.sıra tedavide idame alma durumu açısından sağkalım ve TNT analizi eğrileri

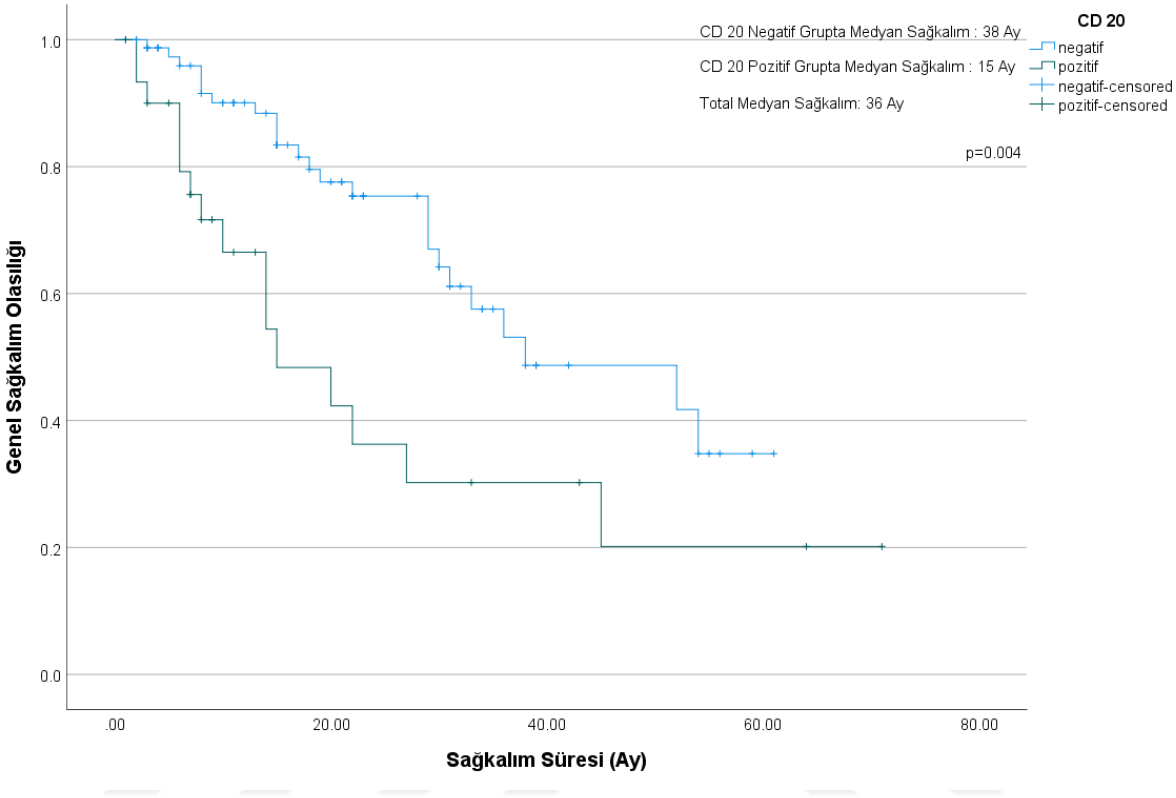
Akım sitometride CD19 verisine sahip 74 hasta analize dahil edildi (şekil 6). Bunların 60'ı CD19 negatif, 14'ü CD19 pozitifti. CD19 negatif grupta 18 hasta (%30) kaybedilirken, CD19 pozitif grupta 5 hasta (%35,7) kaybedildi. CD19 negatif hastalarda medyan sağkalım 33,0 ay (95% GA: 21,4–44,6) olarak, CD19 pozitif grupta ise medyan sağkalım 27,0 ay (95% GA: 9,8–44,2) saptandı. Bu iki grup arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,395).



CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

Şekil 7. CD19 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki

Analize CD20 durumu bilinen 111 hasta dahil edildi (şekil 7). CD20 negatif 80 hastanın 25'i (%31,2) kaybedilirken, CD20 pozitif olan 31 hastanın 16'sı (%51,6) ölümle sonuçlandı. CD20 negatif hastalarda medyan sağkalım 38,0 ay (95% GA:17,4–58,6), CD20 pozitif grupta ise medyan sağkalım 15,0 ay (95% GA: 5,9–24,1) saptandı. İki grup arasındaki sağkalım farkı (Şekil 7) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).



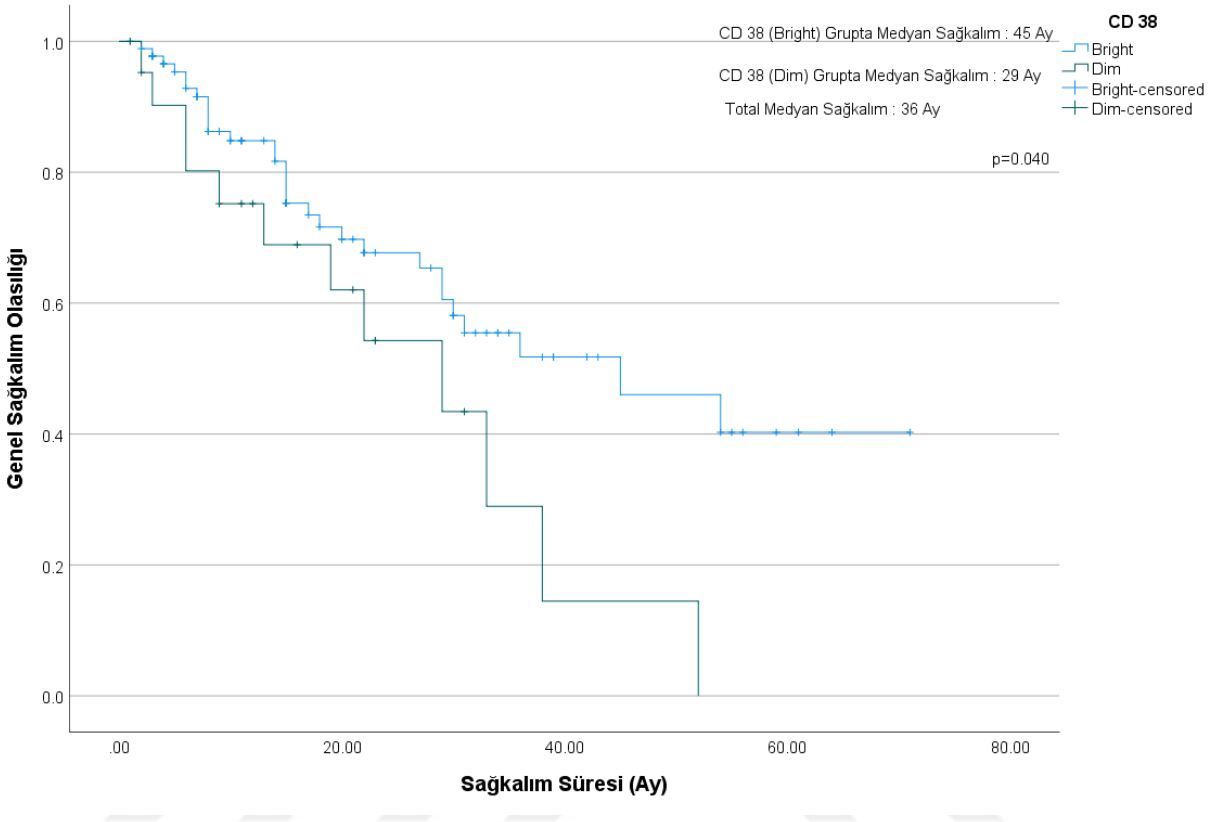
CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

Şekil 8. CD20 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki

Yapılan analizde, CD27 negatif hasta grubunun (n=3) örneklem büyüklüğü son derece sınırlıdır. Bu grupta yalnızca 1 hasta hayatını kaybetmiştir. Dolayısıyla, bu alt gruptan elde edilen sağkalım tahminleri güvenilir bir şekilde yorumlanabilecek düzeyde istatistiksel güç sunmamaktadır. CD27'nin prognostik değerine ilişkin yorum yapılabilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toplam 112 hasta analize dahil edildi. CD38 (bright) saptanan 90 hastanın 30'u (%33,3) ölüm ile sonuçlanırken CD38 (dim) saptanan 22 hastanın 12'sin (%54,5) ölüm ile sonuçlanmıştır. Sağkalım analizine göre, CD38 (bright) grubunda medyan sağkalım süresi 45 ay (GA: 19,8–70,2), CD38 (dim) grubunda ise 29 ay (GA: 14,3–43,7) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,040)

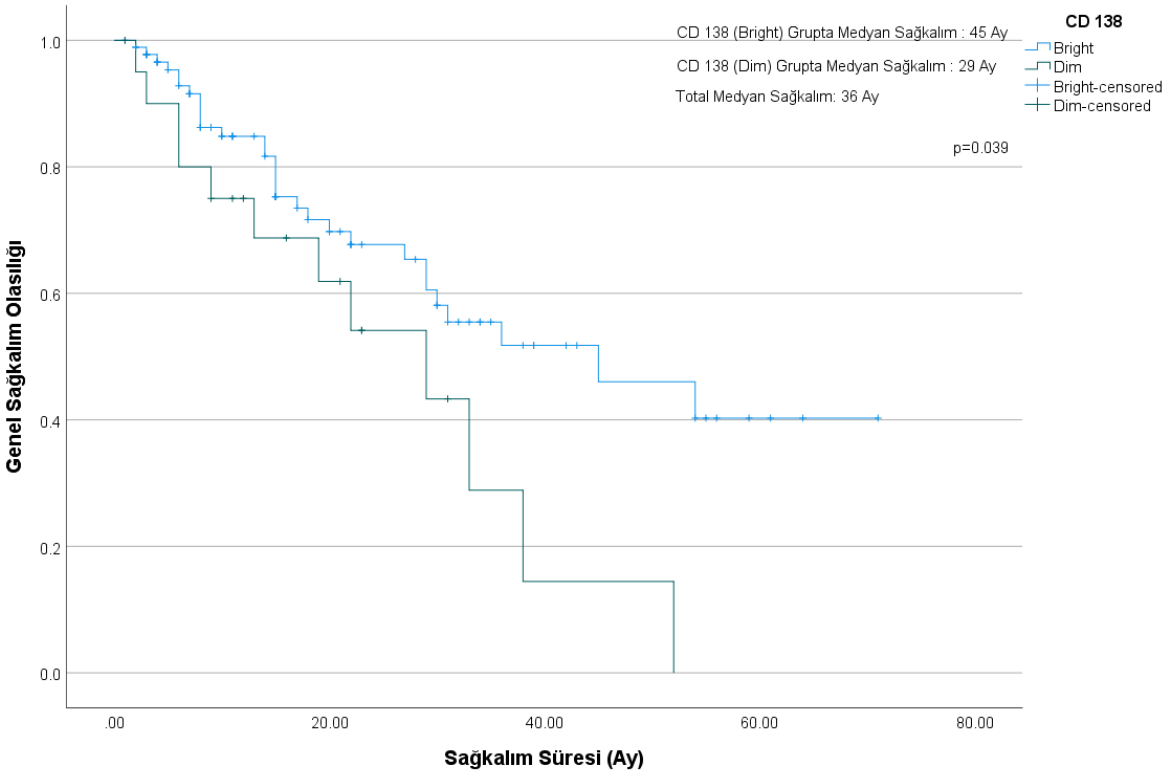
(şekil 8). Bu sonuç, CD38 ekspresyonunun sağkalım üzerinde prognostik bir rol oynayabileceğini göstermektedir.



CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

Şekil 9. CD38 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki

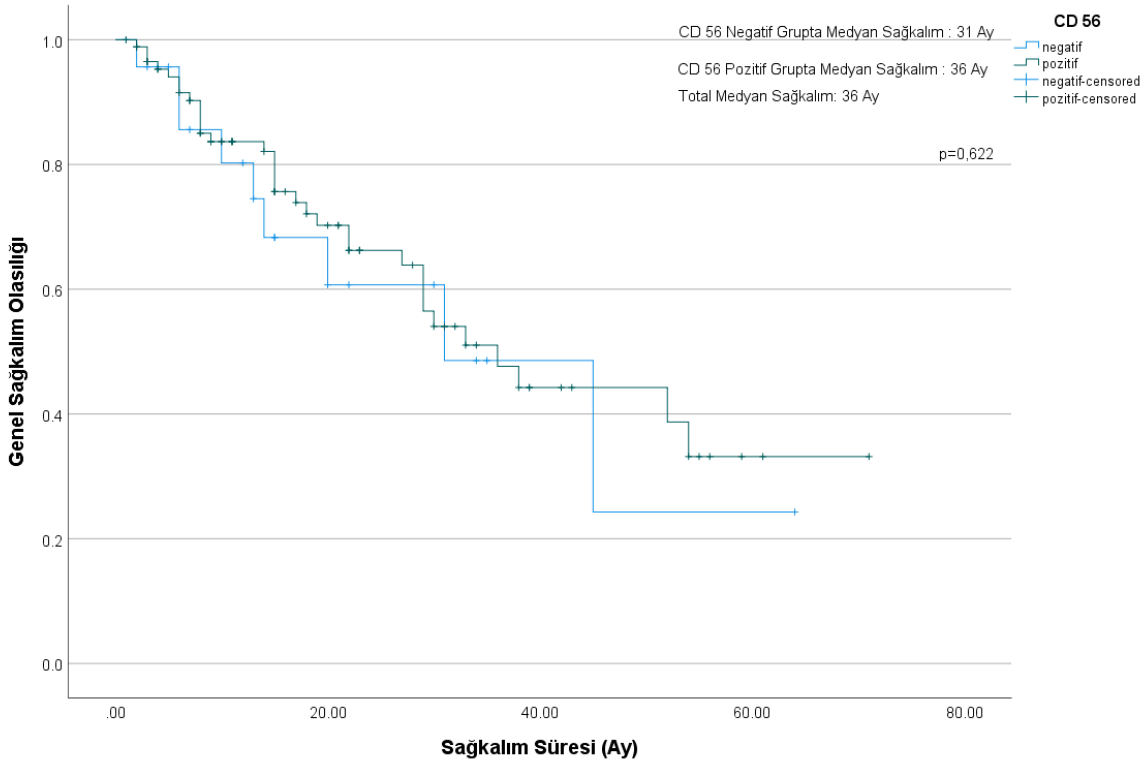
Analize verisi uygun olan toplam 112 hasta dahil edildi. Takip süresince CD138 (bright) grubunda 91 hastanın 30'unda (%33) ölüm gerçekleşirken CD138 (dim) grubunda ise 21 hastanın 12'sinde (%57,1) ölüm gerçekleşmiştir. Sağkalım analizine göre, CD138 (bright) grubunda medyan sağkalım 45 ay (GA: 19,8–70,2) iken, CD138 (dim) grubunda medyan sağkalım 29 ay (GA: 14,3–43,7) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki fark (Şekil 9) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,039).



CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

Şekil 10. CD138 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki

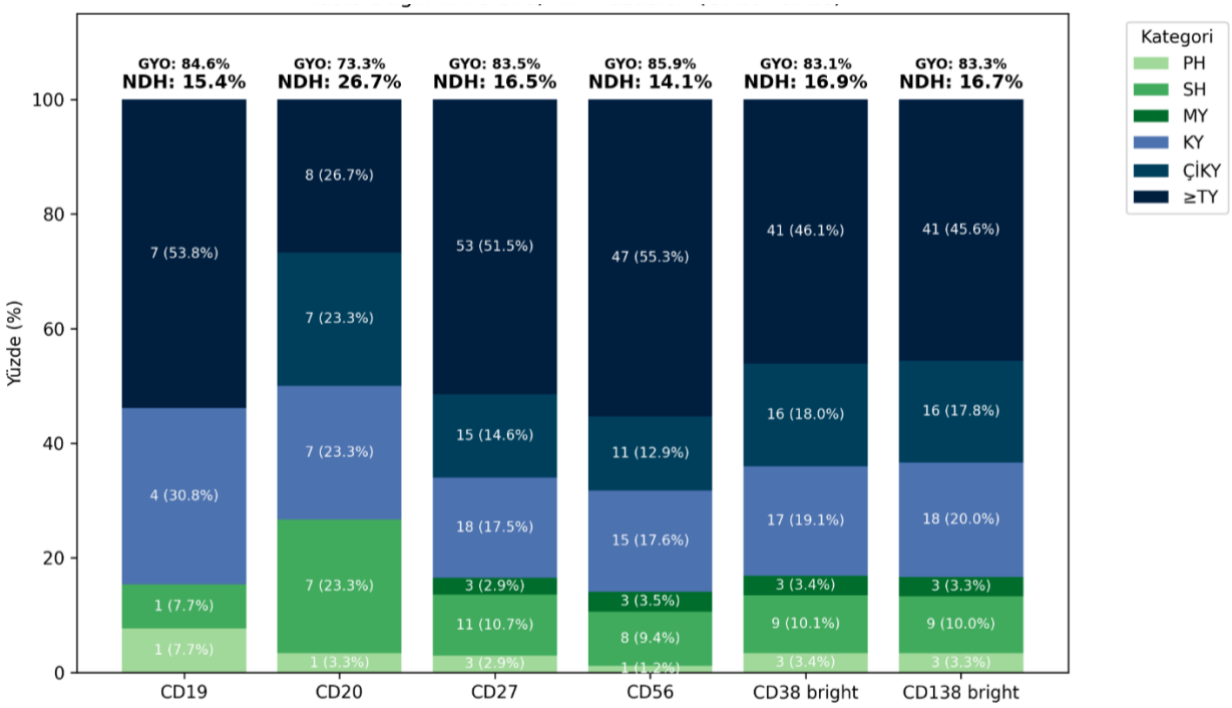
Toplam 112 hasta analize dahil edilmiştir. Bu hastaların 24'ü CD56 negatif, 88'i ise CD56 pozitif olarak sınıflandırılmıştır. Takip süresince CD56 negatif grupta 24 hastanın 9'unda (%37,5), CD56 pozitif grupta ise 86 hastanın 33'ünde (%37,5) ölüm gözlenmiştir. Sağkalım analizine göre CD56 negatif hastalarda medyan sağkalım süresi 31 ay (GA: 11,5–50,5), CD56 pozitif hastalarda ise 36 ay (GA: 25,3–46,7) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında medyan sağkalımda gözlenen fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,622) (şekil 10).



CD: Cluster of Differentiation / Farklılaşma Antijeni

Şekil 11. CD56 ekspresyon durumu ve sağkalım arasındaki ilişki

Çalışmada değerlendirilen immünfenotipik belirteçlerden kappa/lambda, CD19, CD20, CD38, CD138 ve CD56 ekspresyon durumunun TNT üzerine etkisi incelendi. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre bu parametrelerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tüm p değerleri >0,05). Bu bulgular, söz konusu olan bu immünfenotipik belirteçlerin TNT üzerinde bağımsız prognostik bir değer taşımadığını düşündürmektedir.



GYO:Genel yanıt oranı, NDH: Nüks dirençli hastalık, CD: Farklılaşma antijeni, TY: Tam yanıt, ÇİKY: çok iyi kısmi yanıt, KY: kısmi yanıt, MY: minimal yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progresif hastalık

Şekil 12. İmmünfenotipi pozitif saptanan hastaların 1.sıra tedavi sonrası yanıt durumuna göre hasta sayı ve yüzdeleri, n(%)

Birinci sıra tedavi yanıt durumu verisi eksiksiz olan ve immünfenotipi pozitif saptanan hastaların, 1.sıra tedavi sonrası yanıt durumuna göre hasta sayı ve yüzdeleri şekil 11'de sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Multipl miyelom, olgun B lenfositlerinden köken alan, klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan bir hastalıktır. Tedavi alanında son yıllarda elde edilen önemli ilerlemelere rağmen hâlen kür sağlanamayan bir hastalıktır. Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar, monoklonal antikorlar ve otolog kök hücre nakli gibi modern tedavi stratejileri sağkalımı belirgin biçimde uzatmış olsa da çoğu hastalık zaman içerisinde nüks etme eğilimindedir. Bu nedenle, MM'de uzun dönem sağkalımın ve tedavi başarısının belirleyicileri arasında hastalığın biyolojik özelliklerinin doğru biçimde tanımlanması kritik bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, plazma hücrelerinin immünfenotipik özellikleri, hastalığın altta yatan klonal yapısını ve biyolojik agresifliğini yansıtan önemli parametrelerdendir (1, 2).

Atipik plazma hücrelerin immünfenotipik karakterizasyonu hastalığın klonal heterojenitesini ortaya koymakta ve belirli fenotiplerin daha kötü prognoz, erken relaps ve tedaviye dirençle ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). Bu nedenle, akım sitometrik immünfenotipleme günümüzde yalnızca tanı aşamasında kullanılan bir yöntem olmaktan çıkmış; hastalığın biyolojik davranışını öngörmede ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesinde önemli bir rol üstlenmiştir. Özellikle MRD düzeyinde atipik plazma hücrelerin yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi, tedavi yanıtının derinliğini değerlendirmede ve uzun dönem prognozu öngörmede en güvenilir parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir (94–96).

Multipl miyelom, kemik iliği ve diğer dokularda olgun plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize klonal bir B hücre malignitesi olması nedenli CD10, CD19, CD20 ve CD22 gibi bazı miyeloid ya da B hücre belirteçlerinin, MM hastalarında hastalık seyri ve prognozla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Mevcut literatür verileri, CD20 ekspresyonunun olumsuz prognoz ile ilişkilendirilebileceğini göstermekle birlikte (140), bu ekspresyonun bağımsız bir prognostik belirteç olarak rolünün netleştirilmesi için daha ileri düzeyde ve kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Bir fosfoprotein olan CD20, B hücrelerinin gelişim sürecinde görev almaktadır (141). Çeşitli çalışmalarda miyelom hücrelerinde CD20 ekspresyonunun saptandığı rapor edilmiştir. Ancak bu ekspresyonun homojen bir dağılım göstermediği, aksine hastalar ve hücre popülasyonları arasında değişkenlik sergileyen heterojen bir patern izlediği bildirilmiştir (142–144). Literatürde miyelom hücrelerinin nadiren CD20 pozitif olabileceği (~%15-30) bildirilmiştir (145, 146). CD20 pozitif miyelomların genel popülasyona göre daha kötü prognoza sahip olabileceği yayınlar mevcuttur (145, 147). Nitekim bizim serimizde de CD20 pozitif hastaların medyan OS'si belirgin derecede düşüktü (p=0,004).

Bu azınlık grupta CD20 pozitifliğinin belirli biyolojik/genetik alt tiplerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. CD20 ekspresyonunun en temel ve tutarlı özelliği, t(11;14) (q13;q32) kromozomal translokasyonu ile olan güçlü ilişkisidir t(11;14) translokasyonunu taşıyan "lenfositik" fenotipli miyelomların sıklıkla CD20 eksprese ettiği bildirilmiştir (148). Aynı çalışmada bu translokasyona sahip MM hastalarında CD20 negatif ve pozitif gruplar arasında GYO/NDH farkı olmamasına rağmen CD20 negatif grubun TY/sTY (tam yanıt/sıkı tam yanıt) oranı, CD20 pozitif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p=0,045). CD20 pozitif hastalar, CD20 negatiflere kıyasla anlamlı derecede daha uzun genel sağkalım süresine sahipti (p=0,003). Liu ve arkadaşları tarafından 351 MM hastasının gen ekspresyon verileri üzerinde yapılan bir çalışma, CD20 pozitif hastaların yaklaşık yarısının t(11;14) ile ilişkili iyi prognoza sahipken, diğer yarısının, yani CD20 pozitif olup t(11;14) taşımayanların anlamlı derecede daha kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermiştir. (t(11;14) negatif grupta 37 hastadan 14 ölüm, t(11;14) pozitif grupta ise 36 hastadan 4 ölüm (p=0.0182)) (149).

Prognoz CD20 pozitif multipl miyelom hastalarında, t(11;14) translokasyonunun varlığına göre farklılık göstermektedir; t(11;14) taşımayan olgularda belirgin şekilde daha kötü sağkalım izlenirken, t(11;14) pozitif hastalarda ise daha iyi bir genel sağkalım gözlenmiştir (148, 149).

Çalışmamızda sitogenetik alt gruplandırma yapılamamış olup literatür ile uyumlu olarak CD20 negatif grupta TY oranı daha yüksek saptandı (p=0,002) ve CD20 pozitif hasta grubunda ise t(11;14) olmayan hasta grubu gibi daha kısa genel

sağkalım elde edildi (p=0,004). Bu nedenle, bizim bulgularımızın da sitogenetik alt gruplarda [özellikle t(11;14), del(17p), t(4;14)] ve tedavi yanıtı üstüne etkilerinin yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Bir B-hücre antijeni olan CD20'nin normal plazma hücrelerde bulunmaması nedeniyle, CD20 pozitif miyelom klonlarının immünfenotipik olarak daha "immatür" ya da B-hücre çizgisine yakın özellikler taşıyabileceği düşünülmektedir. Hatta bazı çalışmalarda anti-CD20 hedefli tedavilerin denenmiş olduğu küçük seri ve vaka bildirimleri mevcuttur; ancak genel olarak rituksimab monoterapisinin ileri evre CD20 pozitif miyelomlarda belirgin bir klinik fayda sağlamadığı rapor edilmiştir (150, 151).

Yapılan diğer araştırmalar CD20 pozitif CD56 negatif immünfenotipe sahip plazma hücrelerinin t(11:14) pozitifliği, ekstramedüller hastalık ve plazma hücreli lösemi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu özellikler, hastalığın daha agresif seyirli ve tedaviye dirençli alt tipleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle CD56 ekspresyonunun kaybı, miyelom hücrelerinin kemik iliği stromasına olan adezyonunun azalmasına ve dolaşıma kolay geçişine yol açarak disseminasyon ve ekstramedüller yayılım riskini artırabilir. Dolayısıyla, CD20 pozitif/CD56 negatif fenotipin varlığı, multipl miyelomda olumsuz prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebilir (144, 146, 152, 153).

Araştırmamızda CD20'nin az ekspresyonunun daha iyi tam yanıtla ilişkili olması ve bu ekspresyon oranının negatif kabul edilen %10'un altındaki değerler için de geçerli olması nedenli immünfenotip pozitiflik sınırlarının tartışılması gündeme gelebilir.

Çalışmamızda CD56 pozitifliğinin daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu görülmüştür. CD56 (NCAM), miyelom hücrelerinin kemik iliği stromasına tutunmasında rol oynayan bir adezyon molekülüdür ve normalde vakaların çoğunluğunda miyelom plazma hücrelerinde eksprese edilir (145, 154). Literatürle de uyumlu olan bulgumuz için literatürde CD56 negatifliği uzun zamandır kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir. Örneğin, büyük hasta serilerinde CD56 ekspresyonu olmayan MM olgularının, CD56 pozitif olgulara kıyasla daha kısa bir sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (155). 1365 hastayı kapsayan toplam 14 çalışmanın dahil edildiği

bir meta-analizde, CD56 negatif hastalarda genel sağkalımın belirgin derecede daha kötü olduğu saptanmıştır (156). Literatür ile uyumlu olarak bizim serimizde de tam yanıt grubunda CD56'nın anlamlı derecede daha sık pozitif oluşu (p=0,041) ve medyan ekspresyonunun yüksek oluşu (p=0,036), CD56'nın varlığının daha iyi hastalık kontrolüyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Ekstramedüller miyelom olgularında yapılan çalışmalarda, kemik iliği dışındaki tümör infiltrasyonlarında CD56'nın belirgin down-regülasyonu olduğu ve CD56 kaybının miyelom hücrelerinin kemik iliğinden ayrılarak dolaşıma çıkmasına katkı sağlayabileceği ortaya konmuştur (157–159). CD56 negatifliğin daha kötü prognoz ve daha az osteolitik lezyon işareti olduğu yönünde araştırmalar da mevcuttur (154, 156). Bu durum, CD56 negatif miyelomlarda gözlenen daha kötü sonlanımların biyolojik temelini açıklayabilir.

İleride, CD56 ekspresyon durumu tedavi stratejilerinin belirlenmesinde prognostik bir faktör olarak dikkate alınabilir. Ayrıca CD56 negatif hastaların daha yakından izlenmesi ve belki de daha agresif tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi uygun olabilir.

Plazma hücrelerin CD38 ve CD138 ekspresyon düzeyleri, miyelom immünfenotipinin olgunluk derecesini yansıtan önemli göstergelerdir (154, 160). Normalde kemik iliğindeki tüm normal ve neoplastik plazma hücreleri bu iki yüzey belirtecini bright düzeyde eksprese eder; hatta CD38'in bu denli güçlü eksprese edilmesi, normal plazma hücrelerini diğer kemik iliği hücrelerinden ayırt etmeye yarayan en karakteristik özelliklerden biridir (161, 162).

Çalışmamızda, tanı anındaki plazma hücrelerinde CD38 ve CD138'in bright ekspresyonunun, hastaların daha iyi sağkalım sürelerine sahip olmasıyla ilişkili olduğu bulundu. Bu durum, atipik fenotipik özellik olarak değerlendirilebilecek CD38/CD138 kaybının prognostik açıdan olumsuz olabileceğine işaret etmektedir.

Literatürde bu konuya dair son yıllarda artan bir ilgi vardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada, tanı anındaki plazma hücrelerinde akım sitometri ile CD138 düşük ekspresyonu saptanan hastaların, CD138'i yüksek eksprese eden hastalara göre belirgin şekilde daha kısa sağkalıma sahip oldukları bildirilmiştir. Özellikle tedaviye dirençli veya ileri evre hastalığı olan olgularda, miyelom hücrelerinin bir kısmının

CD138 yüzey ekspresyonunu kaybedebildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada CD138 dim olanlar yüksek BCL6, düşük IRF4 ekspresyonu ve CD138 (bright) hücrelere kıyasla lenalidomide karşı daha düşük duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir (163). Bu bulgular, CD138 kaybının miyelom biyolojisinde progresif hastalığa işaret edebileceğini düşündürmektedir.

Syndecan-1 olarak adlandırılan CD138, plazma hücresinin kemik iliği stromasına yapışmasını ve kemik iliği içinde kalmasını sağlayan üzerinde heparan sülfat glikan zincirleri taşıyan transmembran bir adezyon molekülüdür (164). Bu nedenle hücre yüzeyinden kaybolması, hücrelerin proliferasyon ve yayılım potansiyelini artırabilir ve dolaşıma geçip ekstramedüller hastalık yapmasını kolaylaştırabilir(159, 163). Bizim çalışmamızda da CD138 (dim) olguların medyan sağkalımının kısalmış oluşu, bu literatür verileriyle uyumludur.

Benzer şekilde, CD38 ekspresyon düzeyinin de miyelom prognozuna etkisi olabileceğine dair veriler ortaya çıkmaya başlamıştır. Çoğu miyelom olgusunda CD38 pozitifliği korunmakla birlikte, nadir de olsa bazı atipik vakalarda miyelom hücreleri CD38'i beklenenden düşük düzeyde ifade edebilir ya da tamamen kaybedebilir (146, 165).

Plazma hücrelerinde CD38 kaybı, immünfenotipik olgunlaşma eksikliğinin ya da plazmablastik dönüşümün bir göstergesi olabilir. Yakın zamanda, özellikle ekstramedüller yayılım gösteren agresif miyelomlarda CD38 düzeyinin belirgin düşebildiği ve bunun klinik sonuçlara yansıdığı bildirilmiştir. CD38'in (dim) ekspresyonunun, MM hücrelerinde özellikle ekstramedüller progresyon veya anti-CD38 tedavilerine dirençle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (166–168). Bir çalışmada ekstramedüller hastalığı olan MM hastalarının kemik iliğindeki ve ekstramedüller lezyonlarındaki plasma hücrelerinde CD38 düzeyleri incelenmiştir. Araştırma, örneklerde CD38 ekspresyonunun zayıf olduğunu, CD38 (dim) olan ekstramedüller hastaların genel sağkalımının, CD38 (bright) olanlara kıyasla kötü olduğunu göstermiştir (159). Bu kritik gözlem, CD38 kaybının agresif seyirli miyelomun bir özelliği olabileceğini desteklemektedir. Araştırmamızda CD38 ekspresyon durumu TY açısından anlamlı olmasa da CD38 (dim) olan hasta grubunda genel sağkalım literatür ile uyumlu olarak daha düşük saptandı.

Ayrıca daratumumab kullanımında, hedef antijen yoğunluğunun tedavi etkinliğini etkilediği bilinmektedir. CD38 (dim) ekstramedüller miyelomların daratumumab gibi tedavilere daha zayıf yanıt verme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (169, 170). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızdaki CD38 (bright) fenotipinin daha iyi sağkalımla ilişkili oluşu, CD38 düzeyinin korunmasının hastalığın daha kontrollü ve tedaviye duyarlı bir formunu yansıtabileceğini düşündürmektedir. CD38'in zayıf ekspresyonu muhtemelen daha agresif, tedaviye dirençli bir klonal yapıya işaret etmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın bulguları ve literatür verilerinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda, plazma hücre immünfenotipinin MM'de prognostik bilgi sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle CD56 negatifliği, CD20 pozitifliği ve CD38/CD138 zayıf ekspresyonu, daha olumsuz bir biyolojik davranış ve düşük tedavi yanıtı olasılığı ile ilişkili olabileceği gösterildi. Buna karşılık, tipik plazma hücre fenotipinin korunması (CD38 ve CD138'in bright, CD20'nin ekspresse edilmemesi) daha iyi klinik sonuçlarla bağlantılı görünmektedir. Literatürdeki veriler de genel olarak bu görüşü desteklemektedir. CD56 negatifliği, CD38 ve CD138 düşük ekspresyonu kötü prognoz işareti kabul edilmiş ve agresif hastalıkla ilişkilendirildi.

İmmünfenotip konusunda ise literatür daha heterojen sonuçlar verse de çalışmamız genel MM popülasyonunda CD20 pozitifliğin ve CD 56 negatifliğinin olumsuz bir değişken olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkinin belirli genetik alt gruplarda farklılaşabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları literatürdeki karmaşık tabloyla birlikte ele alındığında, CD20 ekspresyonunun prognostik değerinin sabit olmadığı, aksine bu etkinin hastalığın spesifik genetik alt gruplarına göre anlamlı ölçüde değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır. MM popülasyonunda CD20 pozitifliği, muhtemelen atipik/immatür fenotipin bir yansıması olarak, daha kötü yanıt ve sağkalımla ilişkili görünmektedir. Ancak t(11;14) gibi belirli alt gruplarda CD20 pozitifliği hastalığın daha yavaş seyirli bir varyantını işaret edebileceğinden, bu hastalarda prognostik etki farklılaşabilir. İleride geniş serilerde CD20'nin prognostik önemini belirlemek için, hasta alt gruplarının genetik ve tedavi farklılıklarıyla birlikte değerlendirilmesi gerekecektir.

Araştırmamızın temel sınırlılıkları arasında vaka sayısının görece az olması ile birlikte, genetik değerlendirmelerde yaşanan teknik güçlükler ve ilgili testlere erişimdeki kısıtlılıklar yer almaktadır. Bu nedenlerle, sitogenetik ve/veya NGS verileri tüm olgular için eş zamanlı olarak elde edilememiştir. Dolayısıyla, özellikle t(11;14), t(4;14) ve del(17p) gibi belirli genetik değişimlerle immünfenotipik özellikler arasındaki olası ilişkiler kapsamlı biçimde değerlendirilememiştir.

Elbette, immünofenotipik belirteçler prognostik değere sahip olsa da güncel MM tedavilerinde sitogenetik risk faktörleri ve hastanın tedaviye erişimi gibi faktörlerin de sağkalımı güçlü şekilde etkilediği unutulmamalıdır. Bu bağlamda değerlendirildiğinde, bizim serimizde de transplantasyon ve idame tedavisi alan hastalar almayanlara kıyasla belirgin şekilde daha iyi genel sağkalım göstermiştir, bu da modern tedavilerin prognostik etkisini vurgulamaktadır. İmmünofenotipik bulgular, bu klasik prognostik değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelecektir.

Akım sitometrik immünfenotipleme, MM tanısı sırasında sadece minimal rezidüel hastalık tespiti için değil, aynı zamanda prognostik öngörü açısından da değerli bilgiler sağlayabilir. Gelecekte daha geniş hasta serilerinde, immünfenotipin bağımsız prognostik önemini değerlendirmek üzere, çok değişkenli analizlerde bu belirteçlerin (CD20, CD56, CD38, CD138 yoğunlukları vb.) yer alması önerilir. Eğer doğrulanırsa, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde immünfenotipik risk faktörleri de göz önüne alınarak kişiselleştirilmiş yaklaşımlara gidilebilir.

Dolayısıyla, MM'nin halen kür sağlanamayan doğası göz önünde bulundurulduğunda, atipik plazma hücre immünfenotipinin ayrıntılı olarak incelenmesi, uzun sağkalım ve hastalık kontrolü açısından vazgeçilmez bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

Bu tartışma kapsamında elde edilen bulgular, literatür ışığında değerlendirildiğinde, MM'de immünofenotipik profilin hastalık davranışıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Klasik risk belirteçlerine ek olarak immünfenotipin de prognostik modellemelere dahil edilmesi, klinisyenlere daha kapsamlı bir öngörü sağlayarak hasta yönetimini iyileştirebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2024 Mar-Apr;74(2):203. doi: 10.3322/caac.21830.
2. Lu SX, Ehresmann ZU, et al. Multiple Myeloma. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 1506–1538.
3. Møller HE, Preiss BS, Pedersen P, Kristensen IB, Hansen CT, Frederiksen et.al. Clinicopathological features of plasmablastic multiple myeloma: a population-based cohort. APMIS. 2015;123(8):652-8. doi: 10.1111/apm.12411..
4. Philip R. Greipp, Traci Leong, John M. Bennett, Jean P. Gaillard, Bernard Klein, James A. Stewart, et.al, Plasmablastic Morphology—An Independent Prognostic Factor With Clinical and Laboratory Correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Myeloma Trial E9486 Report by the ECOG Myeloma Laboratory Group, Blood, Volume 91, Issue 7, 1998, Pages 2501-2507, ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood.V91.7.2501.
5. Aladağ Karakulak E., Büyükaşık Y. Kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan hastalarda immünomodülatör tedavinin rolü. Türkiye Klinikleri Hematoloji - Özel Konular: Multipl Miyelom. 2019;1(1):10-6.
6. Surveillance E and ER (SEER) P. Cancer Stat Facts: Multiple Myeloma, National Cancer Institute [Internet]. [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html
7. Ferlay J; EM; LF; LM; CM; ML; PM; ZA; SI; BF. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024 [cited 2025 Feb 22]; Available from: https://gco.iarc.who.int/today
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. Cancer. 2004 Dec 1;101(11):2667-74. doi: 10.1002/cncr.20652.
9. Nandakumar B., Suvannasankha A., Kapetanakis V., Dispenzieri A., Buadi F., Gertz M.A. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients [Abstract]. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37 (Suppl 15): 8039. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8039
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et.al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003 ;78(1):21-33. doi: 10.4065/78.1.21.

11. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. Br J Haematol. 2013 Nov;163(4):465-77. doi: 10.1111/bjh.12562.
12. Giaquinto AN, Miller KD, Tossas KY, Winn RA, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for African American/Black People 2022. CA Cancer J Clin. 2022 May;72(3):202-229. doi: 10.3322/caac.21718.
13. Rajkumar SV, Kumar S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 1492–1505.
14. Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV. From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention. Clin Cancer Res. 2011 Mar 15;17(6):1243-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1822.
15. Dezube BJ, Aboulafia DM, Pantanowitz L. Plasma cell disorders in HIV-infected patients: from benign gammopathy to multiple myeloma. AIDS Read. 2004 Jul;14(7):372–4, 377–9.
16. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2017 Feb 28;356:j477. doi: 10.1136/bmj.j477.
17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMsr1606602
18. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Kontogeorgi E, Gialamas SP, Psaltopoulou T.** Risk factors for multiple myeloma: A systematic review of epidemiological evidence. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2015;15(9):561-578. doi:10.1016/j.clml.2015.06.009
19. Landgren O, Shim YK, Michalek J, et al. Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study. JAMA Oncol. 2015;1(8):1061–1068. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2938
20. Lynch HT, Watson P, Tarantolo S, Wiernik PH, Quinn-Laquer B, Isgur Bergsagel et.al. Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. J Clin Oncol. 2005 Feb 1;23(4):685-93. doi: 10.1200/JCO.2005.10.126.
21. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst. 2001 Oct 3;93(19):1479-83. doi: 10.1093/jnci/93.19.1479.

22. Wei X, Calvo-Vidal MN, Chen S, Wu G, Revuelta MV, et al. Germline Lysine-Specific Demethylase 1 (LSD1/KDM1A) Mutations Confer Susceptibility to Multiple Myeloma. Cancer Res. 2018 May 15;78(10):2747–2759. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-1900.
23. Pertesi, M., Vallée, M., Wei, X. et al. Exome sequencing identifies germline variants in DIS3 in familial multiple myeloma. Leukemia 33, 2324–2330 (2019). https://doi.org/10.1038/s41375-019-0452-6
24. Broderick P, Chubb D, Johnson DC, Weinhold N, Försti A, Lloyd A, et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. Nat Genet. 2011;44(1):58–61. doi:10.1038/ng.993.
25. Nair S, Thrall M, Rosenberg M, Yadav R, Smith J, Patel A, et al. Clonal immunoglobulin against lysolipids in the origin of myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-1331. doi:10.1056/NEJMoa1508808.
26. Pawlyn C, Morgan GJ, et al. "Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma." Nature Reviews Cancer. 2017;17:543-556. doi:10.1038/nrc.2017.63.
27. Rustad E.H., Yellapantula V., Leongamornlert D., Bolli N., Nadeu F., Angelopoulos N., et al. (2020). Timing the initiation of multiple myeloma.Nature Communications, 11, 1917. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15740-9
28. Landgren O, Graubard B, Kumar S, Kyle RA, Katzmann JA, Murata K et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12 372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. Blood Cancer J. 2017;7:e618. doi:10.1038/bcj.2017.97.
29. Rustad EH, Yellapantula V, Leongamornlert D, Bolli N, Ledergor G, Nadeu F, et al. Timing the initiation of multiple myeloma. Nat Commun. 2020;11:1917. doi:10.1038/s41467-020-15740-9.
30. Maura F, Bolli N, Rustad EH, Hultcrantz M, Munshi N, Landgren O, et al. "Moving from cancer burden to cancer genomics for smoldering myeloma: A review." JAMA Oncol. 2020;6(3):425-432. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4659.
31. Landgren O, Hofmann JN, McShane CM, Santo L, Hultcrantz M, Korde N, et al. Association of Immune Marker Changes With Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma. JAMA Oncol. 2019;5(9):1293-1301. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1568
32. Najfeld V. Conventional and molecular cytogenomic basis of hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 813–899.

33. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, Dawson KJ, Leongamornlert D, Martincorena I et al. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. Nat Commun. 2019;10:3835. doi:10.1038/s41467-019-11680-1.
34. Barwick BG, Neri P, Bahlis NJ, Nooka AK, Dhodapkar MV, Jaye DL, et al. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. Nature Communications. 2019;10:1911. doi:10.1038/s41467-019-09555-6.
35. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, Dawson KJ, Leongamornlert D, Martincorena I, et al. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. Nature Communications. 2019;10:3835. doi:10.1038/s41467-019-11680-1.
36. Samur A, Minvielle S, Shammas M, Fulciniti M, Magrangeas F, et al. Deciphering the chronology of copy number alterations in Multiple Myeloma. Blood Cancer J. 2019;9:39. doi:10.1038/s41408-019-0199-3.
37. Broyl A, Hose D, Lokhorst H, de Knegt Y, Peeters J, Jauch A, et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. Blood. 2010;116(14):2543-2553. doi:10.1182/blood-2009-12-261032.
38. Weinhold N, Heuck C J, Rosenthal A, Thanendrarajan S, Stein C K, Van Rhee F et al. Clinical value of molecular subtyping multiple myeloma using gene expression profiling. Leukemia. 2016;30:423-430. doi:10.1038/leu.2015.309.
39. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, Bumm K, Zheng M, Tian E, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. Blood. 2002;99(5):1745-57. doi:10.1182/blood.v99.5.1745.
40. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, Cruz-Gordillo P, Lawrence MS, Auclair D, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. Cancer Cell. 2014;25(1):91-101. doi:10.1016/j.ccr.2013.12.015.
41. Mroczek S, Chlebowska J, Kuliński T M, Gewartowska O, Gruchota J, Cysewski D, et al. The non-canonical poly(A) polymerase FAM46C acts as an onco-suppressor in multiple myeloma. Nat Commun. 2017;8:619. doi:10.1038/s41467-017-00578-5
42. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, Glavey S, Gorgun GT, Roccaro AM, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. Immunological Reviews. 2015;263(1):160-172. doi:10.1111/imr.12233.
43. Romano A, Palumbo A, Parrinello N, La Cava P, Brundo MV, Bramanti V, et al. Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment. Biomed Res Int. 2014;2014:198539. doi:10.1155/2014/198539.

44. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. Front Immunol. 2018 Aug 10;9:1821. doi: 10.3389/fimmu.2018.01821.
45. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(18):1726-1737. doi:10.1056/NEJMoa1817226
46. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A et al. „Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study." The Lancet Oncology. 2020;21(2):207-221. doi:10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
47. Kumar S., Rajkumar V., Kyle R.A., van Duin M., Sonneveld P., Mateos M.-V., et al. Multiple myeloma. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17046. doi:10.1038/nrdp201746.
48. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538–48. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
49. Steensma DP, Gertz MA, Greipp PR, Kyle RA, Lacy MQ, Lust JA, et al. A high bone marrow plasma cell labeling index in stable plateau–phase multiple myeloma is a marker for early disease progression and death. Blood. 2001;97(8):2522–2523. doi:10.1182/blood.V97.8.2522
50. Walker B.A., Mavrommatis K., Wardell C.P., Ashby T.C., Bauer M., Davies F., et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia. 2019;33(1):159-170. doi:10.1038/s41375-018-0196-8.
51. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia. 2014;28:269-277. doi:10.1038/leu.2013.247.
52. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975 Sep;36(3):842-54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u
53. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242.
54. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from the International Myeloma

Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863–2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267.
55. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., Lokhorst H.M., Goldschmidt H., Rosinol L., et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863–2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267.
56. D'Agostino M., Cairns D.A., Lahuerta J.J., 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. 2022;40(29):3406–3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
57. Abdallah NH, Binder M, Rajkumar SV, Greipp PT, Kapoor P, Dispenzieri A, et al. A simple additive staging system for newly diagnosed multiple myeloma. Blood Cancer Journal. 2022;12(1):21. doi:10.1038/s41408-022-00611-x.
58. Rajkumar S.V., Kumar S., Kyle R.A., van Duin M., Sonneveld P., Mateos M.-V., et al. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590.
59. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc**.** 2013 Apr;88(4):360–76. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
60. Mark Drayson, Lian X. Tang, Roger Drew, Graham P. Mead, Hugh Carr-Smith, Arthur R. Bradwell; Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001; 97 (9): 2900–2902. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V97.9.2900
61. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017;31:2094–2103. doi:10.1038/leu.2017.29
62. Roshal M, Flores-Montero J A, Gao Q, Koeber M, Wardrope J, Durie B G M, et al. MRD detection in multiple myeloma: comparison between MSKCC 10-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube methods. Blood Advances. 2017;1(12):728-732. doi:10.1182/bloodadvances.2016003715
63. Takamatsu H., Yoroidaka T., Fujisawa M., Kobori K., Hanawa M., Yamashita T., et al. Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-

tube multiparameter flow cytometry. Int J Hematol. 2019;109:377-381. doi:10.1007/s12185-019-02615-z
64. Sönmez Ç. Kan hastalıklarına biyokimyasal ve laboratuvar yaklaşım. In: Konukoğlu D, editor. Kan Hastalıklarına Biyokimyasal ve Laboratuvar Yaklaşım. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2022. p. 131–141.
65. Bertamini L., Oliva S., Rota-Scalabrini D., Paris L., Morè S., Corradini P., et al. High Levels of Circulating Tumor Plasma Cells as a Key Hallmark of Aggressive Disease in Transplant-Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2022;40(27):3120-3131. doi:10.1200/JCO.21.01393.
66. Hofste Op Bruinink D, Kuiper R, van Duin M, Cupedo T, van der Velden V H J, Hoogenboezem R, et al. Identification of High-Risk Multiple Myeloma With a Plasma Cell Leukemia-Like Transcriptomic Profile. J Clin Oncol. 2022;40(27):3132-3150. doi:10.1200/JCO.21.01217.
67. Garcés J-J., Cedena M-T., Puig N., Burgos L., Perez J J., Cordon L., et al. Circulating Tumor Cells for the Staging of Patients With Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2022;40(27):3151-3161. doi:10.1200/JCO.21.01365.
68. Oldaker TA, Wallace PK, Barnett D, et al. Flow cytometry quality requirements for monitoring of minimal disease in plasma cell myeloma. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):40-46. doi:10.1002/cyto.b.21276.
69. Mateo G., Montalbán M.A., Vidriales M.-B., Lahuerta J.J., Mateos M.V., Gutiérrez N., et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. J Clin Oncol. 2008;26(16):2737-2744. doi:10.1200/JCO.2007.15.4120.
70. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. J Clin Oncol. 2013;31(20):2540-2547. doi:10.1200/JCO.2012.46.2119.
71. Paiva B, Vidriales M-B, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood. 2008;112(10):4017-4023. doi:10.1182/blood-2008-05-159624.
72. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vídriales M-B, Montalbán M-Á, Martínez-López J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Blood. 2012;119(3):687-691. doi:10.1182/blood-2011-07-370460.

73. Paiva B., Martínez-López J., Vidriales M.-B., Mateos M.-V., Montalbán M.-A., Fernandez-Redondo E., et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(12):1627-33. doi:10.1200/JCO.2010.33.1967.
74. Paiva B, Paino T, Sayagues J-M, Garayoa M, San-Segundo L, Martín M, et al. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. Blood. 2013;122(22):3591-3598. doi:10.1182/blood-2013-06-510453.
75. Paiva B, Pérez-Andrés M, Vídriales M-B, Almeida J, de las Heras N, Mateos M-V et al. Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. Leukemia. 2011 Apr;25(4):697-706. doi:10.1038/leu.2010.320.
76. Tembhare PR, Yuan CM, Venzon D, Braylan R, Korde N, Manasanch E, et al. Flow cytometric differentiation of abnormal and normal plasma cells in the bone marrow in patients with multiple myeloma and its precursor diseases. Leuk Res. 2014;38(3):371–6. doi:10.1016/j.leukres.2013.12.007.
77. Van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. 2012 Sep;26(9):1908-75. doi:10.1038/leu.2012.120.
78. Arroz M., Came N., Lin P., Chen W., Yuan C., Lagoo A., et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):31–39. doi:10.1002/cyto.b.21228.
79. Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L, Lin P, Jorgensen JL, Orfao A, et al. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):26–30. doi:10.1002/cyto.b.21249.
80. Oldaker TA, Wallace PK, Barnett D. Flow cytometry quality requirements for monitoring of minimal disease in plasma cell myeloma. Cytometry B Clin Cytom. 2016 Jan;90(1):40-6. doi: 10.1002/cyto.b.21276.
81. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Rey-Bua B, Padilla I, et al. Multiple myeloma with t(11;14): impact of novel agents on outcome. Blood Cancer Journal. 2023;13:40. doi:10.1038/s41408-023-00807-9.

82. Liu J, Gu Z, Yang Y, Wendlandt E, Xu H, et al. A subset of CD20(+) MM patients without the t(11;14) are associated with poor prognosis and a link to aberrant expression of Wnt signaling. Hematol Oncol. 2014;32(4):215–217. doi:10.1002/hon.2120.
83. Robillard N, Vallet S, Moreau P, Attal M, Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell subset in multiple myeloma. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research. 2020;1867(11):118847. doi:10.1016/j.bbamcr.2020.118847.
84. Soh KT, Tario JD Jr, Hahn T, Hillengass J, McCarthy PL, Wallace PK. CD319 (SLAMF7) an alternative marker for detecting plasma cells in the presence of daratumumab or elotuzumab. Cytometry B Clin Cytom. 2021 Jul;100(4):497-508. doi: 10.1002/cyto.b.21961.
85. Pojero F., Flores-Montero J., Sanoja L., Pérez J.J., Puig N., Paiva B., et al. Utility of CD54, CD229, and CD319 for the identification of plasma cells in patients with clonal plasma cell diseases. Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):91-100. doi: 10.1002/cyto.b.21269.
86. Roshal M. Measurable disease evaluation in patients with myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2020 Mar;33(1):101154. doi: 10.1016/j.beha.2020.101154.
87. Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B., Puig N., García-Sánchez O., Böttcher S., et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017;31(10):2094–2103. doi:10.1038/leu.2017.29.
88. Courville EL, Yohe S, Shivers P, Linden MA. VS38 Identifies Myeloma Cells With Dim CD38 Expression and Plasma Cells Following Daratumumab Therapy, Which Interferes With CD38 Detection for 4 to 6 Months. Am J Clin Pathol. 2020 Jan 2;153(2):221-228. doi: 10.1093/ajcp/aqz153.
89. Mizuta S., Kawata T., Kawabata H., Yamane N., Mononobe S., Komai T., et al. VS38 as a promising CD38 substitute antibody for flow cytometric detection of plasma cells in the daratumumab era. Int J Hematol. 2019;110(3):322–330. doi:10.1007/s12185-019-02685-z.
90. Ho C, Syed M, Roshal M, Petrova-Drus K, Moung C, Yao J et al. Routine evaluation of minimal residual disease in myeloma using next-generation sequencing clonality testing: feasibility, challenges, and direct comparison with high-sensitivity flow cytometry. J Mol Diagn. 2021;23(2):181-199. doi:10.1016/j.jmoldx.2020.10.015
91. Takamatsu H, Yoroidaka T, Fujisawa M, Kobori K, Hanawa M, Yamashita T, et al. Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-

tube multiparameter flow cytometry. Int J Hematol. 2019;109(4):377-381. doi:10.1007/s12185-019-02615-z.
92. Roshal M., Flores-Montero J.A., Gao Q., Koeber M., Wardrope J., Durie B.G.M., et al. MRD detection in multiple myeloma: comparison between MSKCC 10-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube methods. Blood Adv. 2017;1(12):728-732. doi:10.1182/bloodadvances.2016003715.
93. 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. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
94. Landgren O., Devlin S., Boulad M., Mailankody S. l. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2016;51:1565-1568. doi:10.1038/bmt.2016.222.
95. Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, Hulin C, Chretien M-L, Royer B, et al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2019;37:1657–1665. doi:10.1200/JCO.18.00776
96. Moreau P., Attal M., Hulin C., Arnulf B., Belhadj K., Benboubker L., et al. "Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study." The Lancet. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
97. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N.J., Usmani S.Z., et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331. doi:10.1056/NEJMoa1607751
98. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J., Robillard N., Hulin C., Chretien M.-L., et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2018;132(23):2456-2464. doi:10.1182/blood-2018-06-858613
99. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750.
100. Landgren O, Avet-Loiseau H, Biran N, Borrello I, Chanan-Khan A, et al. MRD Testing in Multiple Myeloma: The Main Future Driver. Leukemia & Lymphoma. 2018;59(8):1701-1714. doi:10.1080/10428194.2018.1477320.

101. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., 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. 2016;17:e328–46. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
102. Takamatsu H., Takezako N., Zheng J., Moorhead M., Carlton V.E.H., Kong K. et al. Comparison of Minimal Residual Disease Detection by Multiparameter Flow Cytometry, ASO-qPCR, Droplet Digital PCR, and Deep Sequencing in Patients with Multiple Myeloma Who Underwent Autologous Stem Cell Transplantation. J. Clin. Med. 2017;6(11):106. doi:10.3390/jcm6110106.
103. Bai Y, Wong K.Y., Fung T.K., Orfao A., Chim C.S. Molecular detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Br J Haematol. 2018;181(1):11-26. doi:10.1111/bjh.15075.
104. Yao Q, Bai Y, Orfao A, Chim CS, Standardized minimal residual disease detection by next-generation sequencing in multiple myeloma. Front Oncol. 2019 Jun 6;9:445078. doi: 10.3389/fonc.2019.00449.
105. 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. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
106. 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. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
107. Landgren O, Giralt S. MRD-driven treatment paradigm for newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):913–914. doi:10.1038/bmt.2016.24.
108. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288.
109. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, Fenk R, Nievergall E, Tichy D, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022;9(11):e810-e821. doi:10.1016/S2352-3026(22)00263-0.
110. Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H., Rajkumar S.V., Epstein J., Kahanic S.P., et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell

transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
111. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2002 [cited 2025 Aug 27]; Available from: https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq
112. LeBlanc R, Song K, White D, Christofides A, Doucette S, et al. Updates from the 2019 American Society of Clinical Oncology and European Hematology Association annual meetings: a Canadian perspective on high-risk cytogenetics in multiple myeloma. Current Oncology. 2019 Aug;26(4):e581-e594. doi:10.3747/co.26.5565.
113. Rajkumar SV. Plasma Cell Disorders. In: Goldman L, Co-editor. *Goldman-Cecil Medicine.* 27th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 1294–1305.
114. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925.
115. Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(7):1155-66. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.002.
116. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
117. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445
118. Lonial S, Bowser AD, Chari A, Costello C, Krishnan A, Usmani SZ et al. Expert Consensus on the Incorporation of Anti-CD38 Monoclonal Antibody Therapy Into the Management of Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 Nov;23(11):815-824. doi:10.1016/j.clml.2023.07.001.
119. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple

myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1782-91. doi:10.1056/NEJMoa1114138.
120. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1770-81. doi:10.1056/NEJMoa1114083.
121. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(14):1228-1263. doi:10.1200/JCO.18.02096.
122. Dytfeld D, Wróbel T, Jamroziak K, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone or lenalidomide alone as maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(2):139-150. doi:10.1016/S1470-2045(22)00738-0.
123. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1705-1720. doi:10.1016/S1470-2045(21)00535-0. PMID:34774221.
124. Ikeda T, Mori K, Kawamura K, Mori T, Hagiwara S, Ueda Y, et al. Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing/progressing after autologous stem cell transplantation. Hematol Oncol. 2019;37(5):586-594. doi:10.1002/hon.2688.
125. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(14):1228-1263. doi:10.1200/JCO.18.02096.
126. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):1582-1596. doi:10.1016/S1470-2045(21)00466-6.
127. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010;116(5):679-86. doi:10.1182/blood-2010-02-268862.

128. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt L J, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(11):CD013487. doi:10.1002/14651858.CD013487
129. Côte J, Kotb R, Bergstrom DJ, LeBlanc R, Mian HS, Othman I et al. First-line treatment of newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma: Recommendations from the Canadian Myeloma Research Group Consensus Guideline Consortium. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 May;23(5):340-354. doi:10.1016/j.clml.2023.01.016.
130. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood. 2012;119(19):4375-82. doi:10.1182/blood-2011-11-395749.
131. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):906-17. doi:10.1056/NEJMoa1402551.
132. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, Phase III FIRST trial. J Clin Oncol. 2016;34(30):3609-3617. doi:10.1200/JCO.2016.66.7295.
133. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Dec;21(12):2039–2051. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.016.
134. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK et al.. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023;388(11):1002-1014. doi:10.1056/NEJMoa2213614.
135. San Miguel J., Dhakal B., Yong K., Spencer A., Anguille S., Mateos M.-V., et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023;389(4):335-347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.

136. Robinette AJ, Huric L, Dona K, Benson D, Cottini F, et al. CD56 expression predicts response to daratumumab-based regimens. Blood Cancer J. 2024;14(1):62. doi:10.1038/s41408-024-01051-5.
137. Yavaşoğlu I, Sargın G, Kadıköylü G, Doğer F K, Bolaman Z, et al. Immunohistochemical evaluation of CD20 expression in patients with multiple myeloma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;37(1):34-37. doi:10.1016/j.bjhh.2014.11.013.
138. Zheng D, Zhu M, Li Q, Wan W, Chen Y, Jing H, et al. Dual negativity of CD56 and CD117 links to unfavorable cytogenetic abnormalities and predicts poor prognosis in multiple myeloma. J. Clin. Med. 2022;11(21):6524. doi:10.3390/jcm11216524.
139. Meddour Y, Cherif Rahali M, Belakehal S E, Benfenatki N, Ardjoune F Z, Chaib S, et al. Plasma Cell Immunophenotyping Improve Prognostic Stratification of Multiple Myeloma Patients. Int J Cancer Manag. 2018;11(1):e5350. DOI:10.5812/ijcm.5350.
140. Ruiz-Argüelles GJ, San Miguel JF. Cell surface markers in multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 1994;69(7):684-690. doi:10.1016/S0025-6196(12)61350-0.
141. Riley JK, Sliwkowski MX. CD20: a gene in search of a function. Semin Oncol. 2000 Dec;27(6 Suppl 12):17-24.
142. Quinn J, Percy L, Glassford J, Somana K, Rodriguez-Justo M, Yong K. CD20-positive multiple myeloma - differential expression of cyclins D1 and D2 suggests a heterogeneous disease. Br J Haematol. 2010 Apr;149(1):156-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08030.x.
143. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, Gutiérrez NC, Montalbán MA, Martín ML, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2005 May 15;11(10):3661–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1489.
144. Robillard N, Avet-Loiseau H, Garand R, Moreau P, Pineau D, Rapp MJ, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma. Blood. 2003 Aug 1;102(3):1070–1. doi:10.1182/blood-2002-11-3333.
145. Ortolani C. Flow Cytometry of Hematological Malignancies. 2nd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons Ltd; 2021. doi:10.1002/9781119611288.
146. Porwit A, Béné MC, eds. Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis of Hematologic Malignancies. Cambridge University Press; 2018. https://doi.org/10.1017/9781316218549
147. Bataille R, Jégo G, Robillard N, Barillé-Nion S, Harousseau JL, Moreau P, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells: identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. Haematologica. 2006 Sep;91(9):1234–40.

148. Jian Y, Zhang Z, Zhou H, Yang G, Wang H, Gao C, et al. CD20 expression: A risk stratification factor for newly diagnosed multiple myeloma with t(11;14). Front Oncol. 2022;12:
149. Liu J, Gu Z, Yang Y, Wendlandt E, Xu H, et al. A subset of CD20(+) MM patients without the t(11;14) are associated with poor prognosis and a link to aberrant expression of Wnt signaling. Hematol Oncol. 2014;32(4):215-217. doi:10.1002/hon.2120.
150. Gozzetti A, Fabbri A, Lazzi S, Bocchia M, Lauria F, et al. Reply to Rituximab activity in CD20 positive multiple myeloma. Leukemia. 2007;21(8):1842-1843. doi:10.1038/sj.leu.2404702.
151. Moreau P, Voillat L, Benboukher L, Mathiot C, Dumontet C, Robillard N, et al. Rituximab in CD20 positive multiple myeloma. Leukemia. 2007;21:835-836. doi:10.1038/sj.leu.2404558.
152. An G, Xu Y, Shi L, Zou D, Deng S, Sui W et al. t(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome. Leuk Res. 2013 Oct;37(10):1251-7. doi:10.1016/j.leukres.2013.06.020.
153. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, Gutiérrez N, Montalbán M-Á, Martín M-L, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2005 May 15;11(10):3661-3667. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1489
154. Gorczyca W, et al. Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: Morphologic-Immunophenotypic-Genetic Correlation (4th ed.). Boca Raton (FL): CRC Press; 2022. doi:10.1201/9781003197935.
155. Zheng D, Zhu M, Li Q, Wan W, Chen Y, Jing H, et al. Dual Negativity of CD56 and CD117 Links to Unfavorable Cytogenetic Abnormalities and Predicts Poor Prognosis in Multiple Myeloma. J Clin Med. 2022 Nov 3;11(21):6524. doi:10.3390/jcm11216524.
156. Zhang L, Huang Y, Lin Y, Zhang A, Zou R, Xu H, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Hematology. 2022 Dec;27(1):122-131. doi:10.1080/16078454.2021.2019365.
157. Gupta S, Master S, Graham C, et al. Extramedullary Multiple Myeloma: A Patient-Focused Review of the Pathogenesis of Bone Marrow Escape. World J Oncol. 2022;13(5):311-319. doi:10.14740/WJON1521.
158. Casucci M, Nicolis di Robilant B, Falcone L, Camisa B, Norelli M, Genovese P, et al. CD44v6-targeted T cells mediate potent antitumor effects against acute myeloid leukemia and multiple myeloma. Blood. 2013 Nov 14;122(20):3461-72. doi:10.1182/blood-2013-04-493361.
159. Notarfranchi L., Accardi F., Mancini C., Martella E., Bonomini S., Segreto R., et al. CD38 expression by plasma cells in extramedullary

multiple myeloma. Haematologica. 2024;109(4):1297-1300. doi:10.3324/haematol.2023.284169.
160. Reid S, Yang S, Brown R, Kabani K, Aklilu E, Ho P-J, et al. Characterisation and relevance of CD138-negative plasma cells in plasma cell myeloma. Int J Lab Hematol. 2010;32(6 Pt 1):e190-6. doi:10.1111/j.1751-553X.2010.01222.x.
161. Seegmiller AC. Flow cytometry in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Semin Diagn Pathol. 2025;42(5):150942. doi:10.1016/j.semdp.2025.150942.
162. Terstappen LWM, Johnsen S, Segers-Nolten IMJ, Loken MR, et al. Identification and characterization of plasma cells in normal human bone marrow by high-resolution flow cytometry. Blood. 1990;76(9):1739-47. doi:10.1182/blood.v76.9.1739.
163. Kawano Y, Fujiwara S, Wada N, Izaki M, Yuki H, Okuno Y et al. Multiple myeloma cells expressing low levels of CD138 have an immature phenotype and reduced sensitivity to lenalidomide. Int J Oncol. 2012;41(3):876–84. doi:10.3892/ijo.2012.1545.
164. Dhodapkar MV, Abe E, Theus A, Lacy M, Langford JK, Barlogie B, et al. Syndecan-1 is a multifunctional regulator of myeloma pathobiology: Control of tumor cell survival, growth, and bone cell differentiation. Blood. 1998 Apr 15;91(8):2679-2688. doi:10.1182/blood.v91.8.2679.
165. Gorczyca W. Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: Morphologic-Immunophenotypic Correlation. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. doi:10.4324/9781315113715.
166. Costa F, Dalla Palma B, Giuliani N, et al. CD38 Expression by Myeloma Cells and Its Role in the Context of Bone Marrow Microenvironment: Modulation by Therapeutic Agents. Cells. 2019 Dec 13;8(12):1632. doi:10.3390/cells8121632.
167. Lebel E, Nachmias B, Pick M, Gross Even-Zohar N, Gatt M E., et al. Understanding the bioactivity and prognostic implication of commonly used surface antigens in multiple myeloma. J Clin Med. 2022;11(7):1809. doi:10.3390/jcm11071809.
168. Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, Solimando AG, Lamanuzzi A, Ria R. Mechanisms of resistance to anti-CD38 daratumumab in multiple myeloma. Cells. 2020;9(1):167. doi:10.3390/cells9010167.
169. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016;128(1):37-44. doi:10.1182/blood-2016-03-705210.
170. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ, et al. Extramedullary multiple myeloma. Leukemia. 2020;34:1-20. doi:10.1038/s41375-019-0660-0.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	:	Sait Emir ŞAHİN
Doğum yeri ve tarihi	:	
Uyruğu	:	
Medeni durumu	:	
Askerlik durumu	:	
İletişim adresi ve telefonu	:	
Yabancı dili	:	

II- Eğitimi

Üniversite: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mezuniyet yılı: 2020

III- Mesleki Deneyimi

1.Kocaeli Kartepe Toplum Sağlığı Merkezi 2020-2021

2.SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü/İç Hastalıkları Anabilim Dalı- Asistan Dr. -Ocak 2021

9. EKLER

9.1. ETİK KURUL ONAYI

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Sait Emir Şahin
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	18.01.2021
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	18.01.2025
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin
***Tez Danışmanının Adı Soyadı:** **Ünvanı:** **Uzmanlık Dalı:** **Telefon:** **E-Posta:**	Doç. Dr. Volkan Karakuş Doçent İç Hastalıkları-Hematoloji

***Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden *aynı disiplinden* ikinci bir tez tanışmanı teklif edilmemelidir.**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Atipik Plazma Hücrelerindeki İmmünfenotipin ve Periferik T-Hücre Popülasyonunun Birinci Basamak Miyelom Tedavisine Etkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Multipl miyelom hastalarında konvansiyonel olarak kullanılan skorlama sistemleri, genetik gibi faktörlerin dışında tanı anındaki klonal plazma hücresi immünfenotipi ve periferik kandaki T-hücre yoğunluğunun prognoz açısından öngördürücü olabilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Multipl miyelom (MM), bir plazma hücre bozukluğudur. Tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve yaklaşık olarak tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Neredeyse tüm miyelomlu hastalar asemptomatik premalign önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) veya orta düzeyde asemptomatik ve daha ileri derecede premalign Smoldering Miyelomdan (SMM) gelişir.

Hastalığın premalign evreden malign forma transformasyonu, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve sağ kalım tespiti için belli bir takip yöntemine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu aşamada tedaviye verilen yanıtı değerlendirmede MRD (minimal rezidüel hastalık) tanımı ortaya atılmıştır. Klinik bulgu olmadığı halde tedaviden kaçan ve relapslara neden olan hücrelerin varlığı minimal rezidüel hastalık (MRD) olarak tanımlanır. MRD'nin, hastanın sağ kalımı ve hastalığın prognozunu belirlemede önemli bir yeri vardır. Çok parametreli akan hücre ölçer, kemik iliği ve periferik kandaki tipik/atipik plazma hücrelerinin belirlenmesinde, hastalığın prognozunu belirlemede, MGUS/SMM da progresyon riskini belirlemede ve tedavi sonrası MRD tespitinde kullanılmaktadır. Çok parametreli akan hücre ölçer, MRD de sensitivitesi ve spesivitesi yüksektir. Bu sebeple Multiple miyelomda kaliteli tam yanıt, prognostik sınıflandırma ve MM hastalarının tedavi takibinde çok parametreli akan hücre ölçer zorunlu hale gelmiştir.

Yapılan çalışmalar, hastaların prosgnostik skorlama sistemlerinde genetik olarak yüksek risk grubunda yer alan hastaların, kullanılan indüksiyon protokolü, kök hücre nakli yapılıp yapılmaması ve idame tedavi protokolü tercihinin yanıt ve prognoz açısından önemi olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, tanı anındaki atipik plazma hücresi immün fenotipinin ve T-hücre yoğunluğunun yanıt ve prognoza etkisi olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Yapılan çalışmalar, hastaların prosgnostik skorlama sistemlerinde genetik olarak yüksek risk grubunda yer alan hastaların, kullanılan indüksiyon protokolü, kök hücre nakli yapılıp yapılmaması ve idame tedavi protokolü tercihinin yanıt ve prognoz açısından önemi olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, tanı anındaki atipik plazma hücresi immün fenotipinin ve T-hücre yoğunluğunun yanıt ve prognoza etkisi olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

4-Hipotez (Hypothesis)

Klonal plazma hücrelerinde eksprese edilen immünfenotip kanserli hücrenin biyolojisini de etkilemesi gerekir. Bu nedenle prognostik bir faktör olabilir. Ayrıca immün modülatör olarak kullanılan ilaçların etkilerinin bir parçası da T-Hücre aracılı sitotoksisitedir. Tanı anındaki T-hücre yoğunluğu bu nedenle prognostik faktör olabilir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışma prospektif gözlem çalışmasıdır.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniği ,hastane tabanlı,tek merkezli çalışma

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Hastanemizde yeni MM tanısı almış hastalarda çalışma planlanmakta.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil ve ikincil sonuç değişkenleri, İmmünfenotip ve T-hücre yoğunluğunun hastalığın prognozuna etkisini ortaya koymaktır.

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Dahiliye polikliniğinde takip edilen veya yeni tanı almış, katılım şartlarını taşıyan ve gönüllü 50 MM hastası dahil edilecektir. Rutin kan tetkikleri,beta 2 mikroglobulin serum ve idrar elektroforezi,serum hafif zincir ölçümü, kemik taraması ve kemik iliği tetkiklerini çalışılacaktır. Bu tetkiklere ek olarak normal plazma hücresi, atipik plazma hücresi ve T-hücre klonitesinin tespiti nedenli akış sitometri çalışılacaktır. Hastanın elde edilen verileri International Myeloma Working Group 2018 yanıt ölçütlerine göre hastalar değerlendrilecek. Tam yanıt/Çok iyi kısmi yanıt /Parsiyel yanıt/Minimal yanıt/Stabil hastalık/Progresif hastalık olarak yapılacak olan bu değerlendirmelerde hastanın en iyi yanıta ulaşma süresi, en iyi yanıtın ne olduğu, bir sonraki tedaviye kadar geçen zaman ve bunların bizim incelediğimiz parametrelerle ilişkisi kayıt altına alınacaktır. Veriler istatiksel açıdan değerlendirlip, makale yazım sürecine geçilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Çalışmaya en az 50 yeni tanı MM hasta alınması hedeflenmektedir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Tanımlayıcı istatistikler n (%), ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulacaktır. İki grubun skorları arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student t testi kullanılacaktır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için Tukey testi kullanılacaktır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılacaktır. İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı kullanılacaktır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Hastalarda verilerinin kayıt altına alınmasıyla ilgili aydınlatılmış olam alıncağı ve tedavi ve takip prosedürleriyle ilgili herhangi bir müdehakede bulunulmayacağı için etik değerlerle ilgili sorun yoktur.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Multipl myelom, Minimal rezidüel hastalık, Çok hücreli akan hücre ölçer, plazma hücresi, T-Hücresi