İSTANBUL
MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN BETA-2 MİKROGLOBULİN – LÖKOSİT İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Merve ERGİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ekim, 2021

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN BETA-2 MİKROGLOBULİN – LÖKOSİT İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Merve ERGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Erman ÖZTÜRK

İSTANBUL

Ekim, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Merve Ergin'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN BETA-2 MİKROGLOBULİN – LÖKOSİT İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ **İMZA**

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Erman ÖZTÜRK .....
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“ YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN BETA-2 MİKROGLOBULİN – LÖKOSİT İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Merve ERGİN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2021

İmza: _____

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Merve ERGİN

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik değerleri ile örnek edindiğim, bu süreçte her aşamada yardımları ve desteğiyle biz asistan hekimlerin yanında olan sayın hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Tez yazım süreci boyunca bana yapmış olduğu yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Erman Öztürk'e ve yine tezimi oluştururken her ihtiyacım olduğunda yardımıma koşan, rehberliğiyle yol gösteren Dr. Işıl Erdoğan Özünal'a,

Asistanlık boyunca birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum tüm meslektaşlarıma ve özellikle bu yıllarda manevi ailem olan Dr. Didem Kartal ve Dr. Lütfullah Caştur'a,

Hekimlik mesleğini seçmemi ve sevmemi sağlayan, başarılı olmam için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan kıymetli anne babam Gülhanım Ergin ve Yücel Ergin'e,

Her zaman fikirlerinden faydalandığım, maddi manevi desteğiyle her anımda yanımda olan kardeşim Betül Ergin'e

Bu zorlu süreçte en büyük destekçim olan, varlığı ile moral bulup yoluma devam edebildiğim Tunç Bora Düşmez'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ERGİN

Özet

YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN BETA-2 MİKROGLOBULİN-LÖKOSİT İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

AMAÇ: Multipl myelom tanısı alan hastaların tedavilerinin planlanması ve sağkalımın öngörülmesinde prognostik faktörlerin değerlendirilmesi önem taşır. Bu çalışmada amaç, yeni tanı almış multipl myelom hastalarında tanıdaki kemik tutulumu varlığının ve şeklinin beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksi, prognoz, tedavi yanıtı ve sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında multipl myelom tanısı ile takip edilmiş, tanıda kemik tutulumunun değerlendirilmesi için PET-BT, BT ve/veya MR görüntülemeleri yapılmış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgiler, performans durumu, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyumu, serum beta-2 mikroglobulin, ürik asit, serum laktat dehidrogenaz seviyeleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksi beta 2 mikroglobulin x globülin / lökosit formülüne göre hesaplandı ve ROC analizi yapılarak sağkalıma etkisini değerlendirmek için cut-off değeri belirlendi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 98 hastadan 55'i (%56.1) erkekti, yaş dağılımı 38 ile 85 yıl arasındaydı. Medyan yaş 66'ydı ve %56'sı 65 yaş ve üzerindeydi. Medyan takip süresi 21 aydı (aralık 0-111). ISS'ye göre hastaların 18'i (%18,3) erken evre (evre I) 77'si (%78,5) ileri evreydi (evre II ve III). Genetik verilerine ulaşılarak R-ISS hesaplanabilen 36 hastada 6 hasta (%6,1) evre I, 22 hasta (%22,4) evre II, 8 hasta (%8,2) evre III'tü. PET-BT, BT ve MR sonuçlarına göre 69 hastada tanıda kemik tutulumu varken (%70,4), 29 hastada (%29,6) kemik tutulumu yoktu. Kemik tutulum şekli 18 hastada (%26) plazmositom, 49 hastada litik lezyon (%71), 27 hastada fraktür (%39) şeklindeydi.

Toplam sağkalım medyan 70 (SD $\pm$ 23.7) aydı (%95 CI: 23.5-116.4). Hesaplanan progresyonsuz sağkalım 30 (SD $\pm$ 6.8) aydı (%95 CI: 16.5-43.4).

Beta 2 mikroglobulin-lökosit indeksi (BLİ) beta 2 mikroglobulin x globülin / lökosit formülü ile tanıda beta 2 mikroglobulin ve globülin düzeyi bakılmış olan 88 hastada hesaplanabildi. Medyan değer 3,92'ydi (aralık 0,7-46,9). ROC analizi yapılarak %54 sensitivite %55 spesifitede cut-off değeri BLİ için 4,03 olarak belirlendi. Buna göre BLİ 45 hastada (%51,1) düşükken 43 hastada (%48,9) yüksek bulundu. BLİ ile kemik tutulumu varlığı, litik lezyon varlığı, plazmositom varlığı ve fraktür varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p değerleri sırasıyla 0,7, 0,76, 0,56, 0,74). BLİ yüksekliği ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,271). BLİ ile toplam sağkalım arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,602).

ISS' ye göre erken ve ileri evre ile kemik tutulumu varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,8). Kemik tutulumu ve toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,792). Kemik tutulumu varlığı ile progresyonsuz sağkalım arasında da ilişki bulunamadı (p=0,801).

SONUÇ: Multipl myelomda kemik hastalığı yıkıcı bir komplikasyondur. Çalışmamızda kemik tutulumu varlığı ile toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Kemik tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasında da ilişki bulunamadı. Geliştirilen farklı tedavi yöntemleri ile multipl myelom tanılı hastaların sağkalımının uzaması, kemik hastalığına yönelik medikal ve cerrahi tedavilerin varlığı hasta grubumuzda bu yıkıcı komplikasyonun sağkalıma olan etkisini iyileştirmiş olabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, kemik tutulumu, indeks, prognoz

Abstract

THE RELATIONSHIP OF BONE INVOLVEMENT WITH BETA-2 MICROGLOBULIN-LEUCOCYTE INDEX AND ITS EFFECT ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA

BACKGROUND: Evaluation of prognostic factors is important for planning treatment and predicting survival for patients diagnosed with multiple myeloma. The purpose of this study was to evaluate the effect of bone disease and destruction on beta-2 microglobulin-leukocyte index, prognosis, treatment response and survival in newly diagnosed multiple myeloma patients.

METHODS: 98 patients who were diagnosed with multiple myeloma in our clinic between January 2015 and December 2020 and evaluated for myeloma bone disease with PET-CT, CT and/or MRI were included in the study. Demographic data, performance status, complete blood count, liver and kidney function tests, erythrocyte sedimentation rate, serum calcium, serum beta-2 microglobulin, uric acid, serum lactate dehydrogenase levels were retrospectively examined from patient files. The beta-2 microglobulin-leukocyte index of the patients was calculated according to the formula beta 2 microglobulin x globulin / leukocyte and the cut-off value was determined by performing ROC analysis to evaluate the effect on overall survival.

RESULTS: Of the 98 patients included in the study, 55 (56.1%) were male, and the age range was between 38 and 85 years. The median age was 66 years and 56% of the patients were 65 years or older. Median follow-up was 21 months (range 0-111). According to the ISS, 18 (18.3%) of the patients were in the early stage (stage I) and 77 (78.5%) were in the advanced stage (stages II and III). Of the 36 patients whose genetic data could be obtained, R-ISS could be calculated, 6 patients (6.1%) were stage I, 22 patients (22.4%) were stage II, and 8 patients (8.2%) were stage III. According to PET-CT, CT and MRI scans, 69 patients had bone disease at diagnosis (70.4%), while 29 patients (29.6%) did not. Bone disease was as plasmocytoma in 18 patients (26%), lytic lesion in 49 patients (71%), and fracture in 27 patients (39%).

The median overall survival was 70 (SD ± 23.7) months (%95 CI: 23.5-116.4). Estimated progression free survival was 30 (SD ± 6.8) months (%95 CI: 16.5-43.4).

Beta 2 microglobulin-leukocyte index (BLI) was calculated with beta 2 microglobulin x globulin/leukocyte formula in 88 patients whose beta 2 microglobulin and globulin levels were measured at diagnosis. The median value was 3.92 (range 0.7-46.9). ROC analysis was performed and the cut-off value was determined as 4.03 for BLI with 54% sensitivity and 55% specificity. BLI was low in 45 patients (51.1%) and high in 43 patients (48.9%). There was no statistically significant difference between the groups in terms of BLI and the presence of bone disease, presence of lytic lesions, presence of plasmacytoma, and presence of fracture (p values 0.7, 0.76, 0.56, 0.74, respectively). No significant correlation was found between high BLI and the progression free survival (p=0.271). No significant correlation was found between BLI and overall survival (p=0.602).

According to the ISS, there was no statistically significant difference between the early and advanced stages and the presence of bone disease (p=0.8). No statistically significant corral was found between bone involvement and overall survival (p=0.792). There was no difference between the presence of bone involvement and the progression free survival (p=0.801).

CONCLUSION: Bone disease in multiple myeloma is a devastating complication. In our study, no statistically significant difference was found between bone destruction and overall survival. There was no difference between the presence of bone involvement and the progression free survival. The prolonged survival of patients diagnosed with myeloma with newly developing treatment methods, and the presence of medical and surgical treatments for the bone disease may have improved the survival effect of this devastating complication in our patient group.

KEYWORDS: Multiple myeloma, bone disease, index, prognosis

İçindekiler

Tablo Listesi **x**

Şekil Listesi **xi**

Kısaltmalar **xii**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1 MULTİPLE MYELOM 2
2.1.1 Epidemiyoloji 2
2.1.2 Patogenez 3
2.1.3 Kemik Lezyonlarının Patogenezi 4
2.1.4 Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma 7
2.1.5 Semptom ve Bulgular 9
2.1.6 Evreleme ve Prognoz 10

3. GEREÇ ve YÖNTEM **13**
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI 13
3.2 İSTATİSTİK 14

4. BULGULAR **15**

5. TARTIŞMA ve SONUÇ **27**
5.1 TARTIŞMA 27
5.2 SONUÇ 30

Kaynaklar **33**

Ek A. Etik Kurul Onay Formu **38**

Tablo Listesi

2.1: Revize edilmiş Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, multipl myelom ve smoldering multipl myelom için tanı kriterleri 8
2.2: Uluslarası Evreleme Sistemi (ISS) 11
2.3: Revize Uluslarlarası Evreleme Sistemi (R-ISS) 12
2.4: Myelom risk sınıflandırması 12
4.1: Hastaların demografik ve tanısal özellikleri 16
4.2: Laboratuvar verileri 17
4.3: Yaş, hemoglobin ve lökosit değişkenlerine göre ISS evresinde anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi sonuçları 18
4.4: BLİ-kemik tutulumu varlığı ve şekli ilişkisi 21
4.5: Korelasyon analizi 26

Şekil Listesi

2.1: Myelom kemik hastalığına şematik genel bakış..... 6
4.1: ISS-PFS Kaplan Meier grafiği 19
4.2: BLİ ROC analizi 20
4.3: BLİ-PFS Kaplan Meier grafiği 21
4.4: BLİ-Toplam sağkalım Kaplan Meier grafiği..... 22
4.5: Kemik tutulumu-toplam sağkalim Kaplan Meier grafiği 23
4.6: Kemik tutulumu-PFS Kaplan Meier grafiği..... 23
4.7: Yaş-sağkalım Kaplan Meier grafiği 24

B2MG	Beta 2 Mikroglobulin
BLİ.....	Beta 2 Mikroglobulin-Lökosit İndeksi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CI.....	Confidence Interval
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EP.....	Ekstramedüller Plazmasitom
IMID	Immunomodulatory Drug
IMWG	International Myeloma Working Group (Uluslararası Myelom Çalışma Grubu)
ISS.....	International Staging System (Uluslararası Evreleme Sistemi)
LDH.....	Laktat Dehidrogenaz
MGUS.....	Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati
MM	Multipl Myelom
MR.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKIT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
OS	Genel Sağkalım
PET.....	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS.....	Progresyonsuz Sağkalım
PI.....	Proteazom İnhibitörü
R-ISS	Revised International Staging System (Revize Uluslararası Evreleme Sistemi)

BÖLÜM 1

GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin malin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan hematolojik malinitedir. Temel olarak hiperkalsemi, böbrek yetersizliği, anemi ve kemik destrüksiyonu ile karakterizedir [1]. Toplum yaşlandıkça son yıllarda bu hastalığa bağlı mortalitede artış görülmekle beraber [2, 3] yeni ve daha etkili tedavi seçenekleriyle 5 yıllık sağkalım oranları iyileşmektedir [4]. Yine de MM halen kür elde edilemeyen bir hastalıktır.

MM'da kemik tutulumu, plazmositom veya osteolitik kemik lezyonları şeklinde ortaya çıkabilen, kemik ağrılarına ve patolojik kırıklara neden olabilen ciddi bir komplikasyondur ve tanıda hastaların %80'inde görülebilmektedir. MM'da yüksek riskli ve ileri evre hastalarda kemik tutulumunun daha sık olduğu ve bu hastalarda beta-2 mikroglobulin, lökosit sayısı ve globülin düzeyi temel alınarak hesaplanan beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksinin (BLİ) kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [5]. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada MM'da kemik tutulumu ile ilişkili olan faktörlerin, kemik tutulumu şeklinin ve BLİ'nin, retrospektif olarak elde edilen verilerle sağkalım, prognoz ve tedavi yanıtını ön görmedeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPLE MYELOM

Multipl myelom (MM), kemik iliğinde plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malinitedir. Çoğunlukla ortanca yaşı 66-70 olan yaşlı erişkinlerde görülür ve ikinci en yaygın hematolojik malinitedir [6].

Plazma hücre diskrazilerini tanımlayan kriterler IMWG (Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) tarafından 2014'te güncellenmiş olup, MM klonal plazma hücre artışına ek olarak uç organ hasarını da içermektedir, bu organ hasarı CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik tutulumu) olarak kısaltılmıştır [7].

2.1.1 Epidemiyoloji

MM, tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 1 ila 2'sini ve hematolojik malinitelerin yüzde 17'sinden biraz fazlasını oluşturmaktadır [8]. Tanıdaki ortalama yaş 65 ila 74'tür; hastaların yalnızca yüzde 10'u ve yüzde 2'si sırasıyla 50 ve 40 yaşından küçüktür, ayrıca erkeklerde kadınlara göre daha sıkgörülmektedir [9, 10].

MM tüm coğrafi bölgelerde ve tüm ırklarda karşımıza çıkar [11]. İnsidans etnik kökene göre değişkenlik gösterebilir; Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda Afrikalı Amerikalılar ve Siyah popülasyonlardaki insidansın, Beyaz popülasyonlardakinin iki ila üç katı olduğu saptanmıştır [9, 12, [13].

Vakaların oldukça küçük bir kısmı aileseldir, MM tanılı 1000 hasta başına yaklaşık 3 ailesel vaka vardır [14]. MM tanılı birinci derece akrabası olan bireylerde MM gelişme riski yaklaşık 3.7 kat daha yüksektir [14, 15].

Ülkemizde net istatistiki veriler henüz elde edilememiştir ancak Amerika verileri, ülkemiz nüfusuna uyarlandığında her yıl yaklaşık 7500 hastanın MM tanısı alacağı öngörülmektedir [16].

2.1.2 Patogenez

MM'nin patofizyolojisi, plazma hücrelerinden kaynaklanan malin bir klonun proliferasyonuna yol açan tam anlamıyla aydınlatılmamış bir süreçtir. Neredeyse tüm MM vakalarının öncesinde, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak bilinen premalin plazma hücre proliferatif bozukluğu görülmektedir [17].

Patogenez iki aşamalı bir süreç olarak tanımlanabilir.

- MGUS oluşumu: Tetikleyicileri bilinmemekle beraber, MGUS'un, antijenik stimülasyona anormal bir plazma hücresi yanıtının ürünü olduğu düşünülen sitogenetik anormallikler sonucunda ortaya çıktığı görülmektedir. Süreç, monoklonal immünoglobulin üreten bir plazma hücre klonunun ortaya çıkmasıyla sonuçlanır.
- MGUS'tan MM'ye ilerlemesi: Ek genetik anomaliler veya kemik iliği mikroçevresinde oluşan değişimler yoluyla plazma hücre klonuna daha fazla müdahale, MGUS'un MM'ye dönüşmesiyle sonuçlanır.

Epidemiyolojik veriler, genetik bir yatkınlığa ek olarak ileri yaş, immünosupresyon ve çevresel maruziyet gibi diğer potansiyel risk faktörlerini ortaya koymaktadır [18, 19]. Çevresel risk faktörlerinin her biri için bildirilen vaka sayısı azdır. Örneğin yüksek dozda ve uzun süreli radyasyona maruz kalan radyologların artmış MM riski vardır [19].

MGUS ve MM gelişiminde birincil sitogenetik anormalliklerin önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Çoğu vakada kromozomal anormallikler gösterilmiştir [20]. Çoğu MGUS vakası, ya immünglobulin ağır zincir (IgH) lokusunu içeren translokasyon olayları (yaklaşık yüzde 40) ya da trizomiler (yaklaşık yüzde 40) veya hem translokasyonlar hem de trizomiler (yaklaşık yüzde 10) ile kendini gösteren genetik instabilite ile bağlantılı olarak başlamış gibi görünmektedir [21].

Bu onkojenlerin IgH lokusunun yanında yan yana gelmesiyle IgH genlerinin aktif promotör bölgesi tarafından indüklenmiş onkojenler aşırı eksprese olur [21, 22]. Hastalık MGUS'tan MM'ye ilerledikçe IgH translokasyonları gösteren vakaların yüzdesi artar. IgH translokasyonları, MGUS veya SMM'li hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde, MM'li hastaların yüzde 55 ila 73'ünde, plazma hücreli lösemilerin yüzde 85'inde ve in vitro insan myelom hücre dizilerinin %90'dan daha fazlasında bulunur [23]. IgH içeren translokasyonları olmayan MGUS vakalarının çoğu, trizomilerin mevcudiyeti ile kendini gösteren genetik instabilite gösterir [24].

MGUS'un MM'ye asıl malin dönüşümü, muhtemelen ikincil sitogenetik olaylardan kaynaklanmaktadır. Bir dizi ikincil olay tanımlanmış olmakla birlikte, kesin patojenetik olay bilinmemektedir. Literatürde rapor edilen ikincil sitogenetik olaylar arasında IgH translokasyonları, 17p13'teki delesyonlar (p53 tümör baskılayıcı gen için lokus), Ras genlerinin mutasyonları, NF kappa B'nin aktivasyonu ve MYC anormallikleri bulunmaktadır [21, 25].

MM'ye malin transformasyonda etkili olduğu düşünülen diğer patofizyolojik faktörler hücre döngüsü düzensizliği (siklin proteinlerinin anormal ekspresyonu) [26], apoptoz düzensizliği (aberran IL-6 ekspresyonu, anti-apoptotik protein Bcl2'nin aşırı ekspresyonu) [27, 28], kemik iliği mikroçevresindeki değişimler (anjiyogenez, hücre aracılı bağışıklığın baskılanması, IL-6 ve VEGF içeren parakrin halkalar, stromal hücre kaynaklı eksozomlar) [29, 30] olarak gruplandırılabilir.

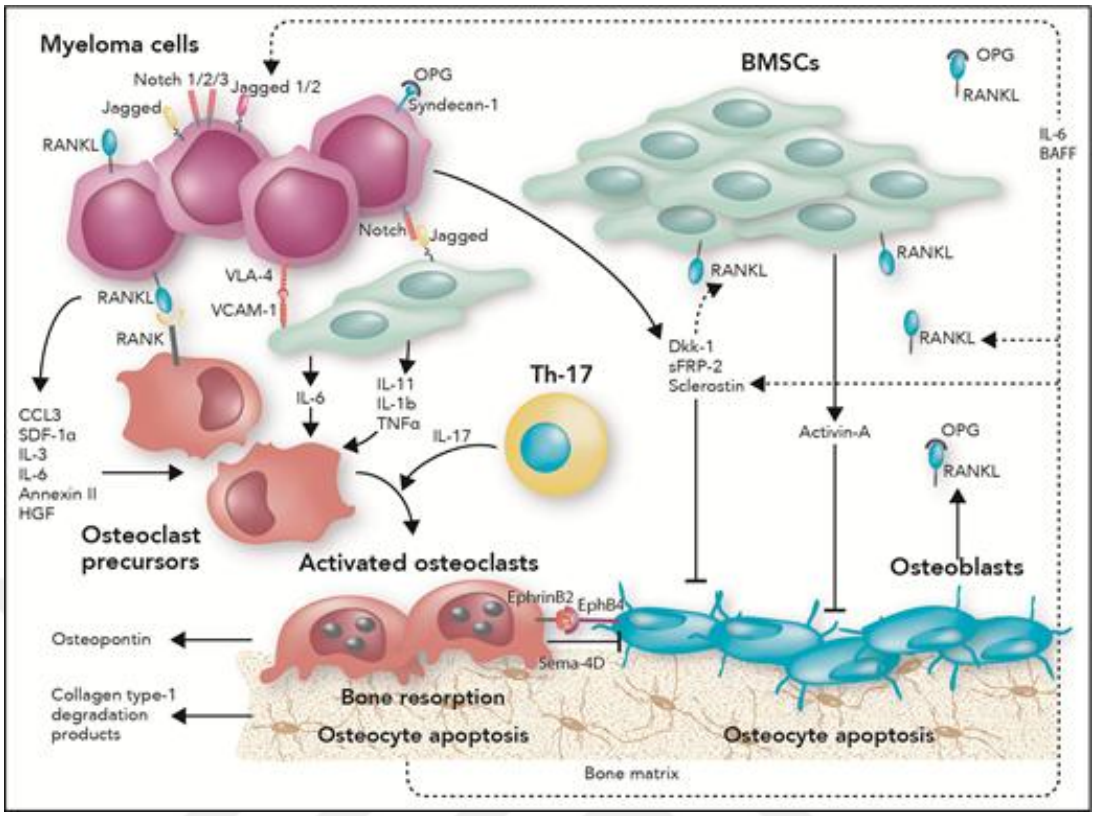
2.1.3 Kemik Lezyonlarının Patogenezi

Osteolitik kemik lezyonları MM'nin ayırt edici özelliklerindendir. MGUS'ta kemik metabolizmasında anormallikler olduğunu gösteren bazı veriler bulunmaktadır ancak osteolitik kemik lezyonlarının var olması aktif malinitenin başlangıcını gösterir. MM'nin karakteristiği olan kemik tutulumunun patogenezine, osteoklastların ve osteoblastların aktivitesi arasındaki dengesizliğin yol açtığı düşünülmektedir. Bu dengesizliğe sadece artmış osteoklastik aktivite değil (diğer malinitelerin aksine) osteoblastik aktivitenin de baskılanması neden olur. Osteoblastik olmaya eğilimli ve radyonükleotid taramalarla daha iyi görünen solid tümör metastazlarından

farklı olarak MM'de kemik lezyonları osteolitik olma ve düz radyografilerle daha iyi görüntülenme özelliğine sahiptir.

Artan osteolitik aktiviteye, plazma hücreleri ve osteoblastlardan RANKL (nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü) ekspresyonundaki bir artış yol açar ve buna osteoprotegerin (OPG) reseptörü seviyesinde bir azalma eşlik etmektedir [31, 32]. Bu, osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna neden olan RANKL/OPG oranında yükselmeye aracılık eder. Osteoklastların aşırı aktivitesine kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilen makrofaj inflamatuar protein-1 alfa (MIP-1alfa, CCL3), IL-3 ve IL-6'nın artan seviyeleri de katkıda bulunur. Son olarak, stromal hücreler ve myelom hücreleri tarafından stromal kaynaklı faktör 1α'nın (SDF-1alfa) artmış ekspresyonu vardır [33]. SDF-1alfa, osteoklast aktivasyonuna osteoklast öncüleri üzerindeki CXCR4'e bağlanarak neden olur.

Osteoklast aktivasyonuna yanında osteoblastların aktif baskılanması görülmektedir. Bu yüksek ihtimalle, MM'de osteoblast farklılaşmasına engel olan IL-3, IL-7 ve dickkopf 1 (DKK1) düzeylerinin artmasıyla ilişkilidir [34]. MM hücreleri, Wnt sinyalinin bir inhibitörü olan DKK1'i eksprese eder ve artmış DKK1 ekspresyonu, MM'de kemik lezyonlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir [34].



(BAFF, B hücre aktive edici faktör; HGF, hepatosit büyüme faktörü.)

Şekil 2.1: Myelom kemik hastalığına şematik genel bakış [35]

Kemik iliği stromal hücreleri (BMSC'ler) ve MM hücreleri arasındaki hücreler arası etkileşimler, Th17 hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin katılımıyla birlikte sitokin salınımını indükler. IL-1b, IL-3, IL-6, IL -11 ve IL-17, TNF-a, kemokin (CC motifi) ligand 3 (CCL3), stromal hücre kaynaklı faktör-1a (SDF-1a) ve anneksin gibi proosteoklastojenik faktörler kemik iliği mikroçevresinde salgılanır. Bu sitokinler osteoblastogenezi inhibe edip osteoklast aktivitesini arttırmaktadır.

BMSC'ler üzerindeki vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) ve MM hücreleri üzerindeki çok geç antijen-4 (VLA-4) gibi yapışma molekülleri hücreden hücreye iletişime aracılık eder. RANKL, hem BMSC'ler hem de MM hücreleri tarafından eksprese edilmektedir, osteoklast öncüleri üzerindeki RANK'a doğrudan bağlanır ve osteoklastogenezi tetikler. MM hücreleri üzerindeki Syndecan-1, OPG'yi bağlar ve inaktive eder. Osteoklastlar ayrıca osteopontin gibi MM hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini sağlayan faktörler de üretir.

Osteositler ve MM hücreleri, DKK-1, sFRP-2 ve sklerostin gibi osteoblastogenezi engelleyen çözünür faktörler üretir. BMSC'ler tarafından salgılanan Activin-A ayrıca osteoblast üretimini de engeller. Osteoblastlar ve BMSC'ler üzerindeki EphB4, osteoklastlar üzerindeki EphrinB2'ye bağlanır ve sonuçta osteoklastogenezi tetikleyen ve osteoblastogenezi inhibe eden çift yönlü sinyalleşme ile sonuçlanır. Yine myelom hücreleri ve osteoklastlar semaforin-4D (Sema-4D) üretir ve bu şekilde de osteoblastları inhibe eder. Osteosit apoptozu, osteoklast aktivitesini artırmak, osteoblast farklılaşmasını bastırmak ve çift yönlü Notch sinyali yoluyla myelom büyümesini artırmak için RANKL ve sklerostin üretimini arttırır [35].

2.1.4 Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma

MM tanısından şüphelenilmesi gereken durumlar:

- Rutin iskelet grafilerinde veya diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanan litik lezyonlarla birlikte kemik ağrısı
- Artmış toplam serum protein konsantrasyonu ve/veya serum veya idrarda monoklonal (M) protein varlığı
- Açıklanamayan anemi gibi maliniteyi düşündüren sistemik belirtiler veya semptomlar
- Semptomatik veya tesadüfen keşfedilen hiperkalsemi
- Akut böbrek yetmezliği veya eş zamanlı primer amiloidoza bağlı nadiren nefrotik sendrom

Tanıdaki gecikmeler, hastalığın seyri üzerinde olumsuz etki ile ilişkilendirilmiştir [36]. MM şüphesi olan bir hastayı değerlendirirken yapılması gerekenler; ayrıntılı bir öykü ve nörolojik muayeneyi de içerecek şekilde fizik muayene, tam kan sayımı, periferik kan yayması incelemesi, serum kalsiyum, albümin, kreatinin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin (B2MG) ölçümleri, rutin idrar tahlili, immünofiksasyon ve immünoglobulinlerin miktar tayini ile serum protein elektroforezi (SPEP), serum serbest hafif zincir analizi, immünofenotipleme, konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir. Tanı anında MM'li tüm hastalar için kemik iliği değerlendirmesi endikedir. Ayrıca kemik tutulumunun tespiti için

görüntüleme yapılmalıdır, düz radyografilere göre kesitsel görüntüleme (bilgisayarlı tomografi (BT), MRI, PET/CT) tercih edilmektedir.

MM tanısı için Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterleri, tanı koymada son organ hasarının önemini vurgulamaktadır [37].

Tablo 2.1: Revize edilmiş Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, multipl myelom ve smoldering multipl myelom için tanı kriterleri [37]

Multipl myelomun tanımı
Klonal kemik iliği plazma hücreleri ≥%10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitoma* ve aşağıdaki miyelom tanımlayan olaylardan herhangi biri veya daha fazlası:
Altta yatan plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının kanıtı: • Hiperkalsemi: serum kalsiyumu >0,25 mmol/L (>1 mg/dL) normalin üst sınırından yüksek veya >2,75 mmol/L (>11 mg/dL) • Böbrek yetmezliği: kreatinin klerensi <40 mL/dk** veya serum kreatinin >177 μmol/L (>2 mg/dL) • Anemi: Normalin alt sınırının >2 g/dL altında hemoglobin değeri veya <10 g/dL hemoglobin değeri • Kemik lezyonları: iskelet radyografisi, BT veya PET-CT *** üzerinde bir veya daha fazla osteolitik lezyon
Aşağıdaki malignite biyobelirteçlerinden herhangi biri veya birkaçı: • Klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesi* ≥60% • İlgili: ilgisiz serum serbest hafif zincir oranı **** ≥100 • > MRI çalışmalarında 1 odak lezyonu *****
Smoldering multipl myelomun tanımı
Her iki kriter de karşılanmalıdır: ▪ Serum monoklonal proteini (IgG veya IgA) ≥30 g/L veya 24 saatte ≥500 mg idrar monoklonal proteini ve/veya klonal kemik iliği plazma hücreleri %10-60 ▪ Myelom tanımlayan olayların veya amiloidozun olmaması
Önemi belirsiz monoklonal gamopatinin tanımı
Her üç kriter de karşılanmalıdır: ▪ Serum monoklonal proteini <30 g/L ▪ Kemik iliği plazma hücreleri < %10 ▪ Myelom tanımlayan olayların veya amiloidozun olmaması (veya IgM MGUS durumunda Waldenström makroglobulinemisi)

* Klonalite, akış sitometrisi, immünohistokimya veya immünofloresan üzerinde kappa/lambda-hafif zincir kısıtlaması gösterilerek oluşturulmalıdır. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi tercihen bir çekirdek biyopsi örneğinden tahmin edilmelidir; aspirat ve kor biyopsi arasında uyumsuzluk olması durumunda en yüksek değer kullanılmalıdır.

** Doğrulanmış denklemlerle ölçülür veya tahmin edilir.

*** Kemik iliğinde %10'dan az klonal plazma hücresi varsa, minimal kemik iliği tutulumu ile soliter plazmasitomdan ayırt etmek için birden fazla kemik lezyonu gerekir.

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

***** Her odak lezyonunun boyutu 5 mm veya daha fazla olmalıdır.

2.1.5 Semptom ve Bulgular

MM tanısı alan hastaların çoğu, plazma hücrelerinin kemiği veya diğer organları infiltre etmesi veya immünoglobulin birikiminden kaynaklanan böbrek hasarı ile ilgili belirti veya semptomlarla kendini gösterir. Klinik prezentasyon genellikle subakut olmakla birlikte, hastaların küçük bir kısmı hızlı tanı ve acil müdahale gerektiren bulgularla (örn., omurilik basısı, akut böbrek yetmezliği, hiperviskozite) akut olarak başvurmaktadır.

Bir merkezde MM tanısı konan hastaların retrospektif analizi, başvuru sırasında sırasıyla aşağıdaki semptom ve bulguları ortaya koymuştur [9]:

- Anemi - % 73
- Kemik ağrısı - % 58
- Yüksek kreatinin - % 48
- Yorgunluk/genel halsizlik - % 32
- Hiperkalsemi - % 28
- Kilo kaybı - % 24, yarısı ≥9 kg kaybetmiş

Yüzde 5 veya daha az oranda mevcut olan semptom ve bulgular şunlardır: parestezi (%5), hepatomegali (%4), splenomegali (%1), lenfadenopati (%1) ve ateş (%0,7).

Ekstramedüller plazmasitomlar (EP), tanı anında hastaların yaklaşık yüzde 7'sinde görülür ve en iyi şekilde PET-BT veya BT taraması ile saptanabilir. Tanı anında EP'nin var olması, daha düşük sağkalım ile ilişkilidir [38, 39].

Anemi genellikle yorgunluk ve solgunluk şikayetlerine neden olur, çoğunlukla normositer ve normokromiktir.

Osteolitik kemik hastalığı, kemik ağrısı ve patolojik kırıklarla sonuçlanabilen MM'nin önemli bir özelliğidir. MM ile ilgili ağrı tipik olarak ekstremitelerden ziyade merkezi iskeleti tutar, genelde hareketle tetiklenir ve gece uyku sırasında azalır. Genellikle hafif veya orta şiddettedir. Vertebra çökmesi nedeniyle hastanın boyu birkaç santim kısalabilir. Kemik ağrısı ayrıca kemikten yayılan genişleyen tümör veya kemiksiz yumuşak doku

kitleleri olarak ortaya çıkabilen plazma hücre tümörlerinden de kaynaklanıyor olabilir.

Böbrek hastalığı MM'nin ilk bulgusu olarak saptanabilir. Böbrek yetmezliğinin iki ana nedeni hafif zincir nefropatisi (myleom böbreği) ve hiperkalsemidir. Hafif zincir salgılamayan hastalar miyelom böbreği için risk altında değildir. Böbrek hasarı mekanizmasının kesin olarak bilinmediği, böbrek yetmezliği için diğer potansiyel risk faktörlerine sahip hastalarda histolojik değişiklikleri karakterize etmek için böbrek biyopsisi yapılmalıdır [40].

Hiperkalsemi MM'nin yol açtığı kemik demineralizasyonuna bağlı olarak oluşabilir. Tanı anında MM'li hastaların bir kısmında hiperkalsemi bulunur ve acil tedavi gerektirebilir [41].

Ekstradural omurilik kompresyonu, hiperviskozite, radikülopati, periferik nöropati, merkezi sinir sistemi tutulumu, yüksek amonyağa bağlı ensefalopati (karaciğer tutulumu olmadan da görüldüğü vakalar bildirilmiştir) [42, 43]. Bunlara bağlı bulanık görme, ekstremitelerde parestezi ve güç kaybı gibi nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Son olarak da immün fonksiyon bozukluğu ve fiziksel faktörlerden kaynaklı MM'li hastalar enfeksiyon için yüksek risk altındadır. İmmün disfonksiyon, bozulmuş lenfosit fonksiyonundan, normal plazma hücre fonksiyonunun baskılanmasından ve hipogamaglobulinemiden kaynaklanır.

2.1.6 Evreleme ve Prognoz

MM hastalarında sağkalım son yıllarda önemli derecede uzamış olsa da, MM bazı hastaların tedaviye rağmen hızla progrese olduğu buna karşılık bazılarının da tedavisiz yıllarca stabil takip edilebildiği heterojen karakterde bir hastalıktır. Bu hastaların ayrımının doğru yapılması, uygun hastalara zamanında tedavi başlanması ve ihtiyacı olmayan hastaların tedavisinin ertelenmesi konusunda çok önemlidir.

MM tanısı konulduktan sonra, hastalar tipik olarak serum beta-2 mikroglobulin, serum albümin ve FISH ile tespit edilen belirli bir grup kromozomal anormallik hakkındaki verileri içeren Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) kullanılarak

evrelendirilmektedir. Belirli translokasyonlar ve belirli diğer testler için FISH sonuçlarına dayalı olarak hastalar yüksek riskli veya standart riskli MM olarak sınıflandırılabilir. Bu risk sınıflandırması, prognozu belirlemeye yardımcı olur ve tedavi seçimini etkiler. Nükseden veya refrakter MM'li hastaların risk sınıflandırması, önceki tedaviye verilen yanıtı da dikkate alır.

MM'li hastalar için klinik sonuç, plazma hücre klonunun biyolojik özellikleri ile yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya özgü faktörler arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır. Hastanın tedaviyi tolere etmesini engelleyen komorbiditeleri olan hastalar, genellikle daha iyi bir prognozla ilişkili özelliklere sahip bir myeloma sahip olsalar dahi kötü bir prognoza sahip olacaklardır. Myelomda prognozu araştıran çalışmaların çoğu, malign klonun biyolojik özelliklerine odaklanmış olsa da, geniş vaka serileri myelomlu hastalarda, bazıları hastaya bağlı faktörler olan çok sayıda prognostik faktör tanımlamıştır.

ISS hastalık yükünü prognostik önemi olan üç evreye ayırmak için serum beta-2 mikroglobulin (B2M) ve serum albümin seviyelerine ilişkin verileri içerir. ISS evre I, II ve III olan hastalar için medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 62, 44 ve 29 ay olarak saptanmıştır [44].

Tablo 2.2: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

Evre 1	- Serum B2M < 3.5 mg/L - Serum albümin ≥ 3.5 g/dL
Evre 2	- Evre 1 ve 3 kriterlerine uymayan
Evre 3	- Serum B2M ≥ 5.5 mg/L - Serum albümin < 3.5 g/dL

Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS), ISS'de bulunan faktörleri (serum B2M ve serum albümini) içermesinin yanında, serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve FISH tarafından tespit edilen kromozomal anormallikler riskini de prognostik değerlendirmeye dahil etmektedir. R-ISS evre II ve III olan hastalar için medyan genel sağkalım 83 ve 43 ay olarak saptanmıştır, evre I için medyan sağkalıma erişilememiştir [45].

Tablo 2.3: Revize Uluslarlarası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Evre 1	ISS Evre 1 FISH ile standart risk kromozomal anomalilerin varlığı ve Normal serum LDH* düzeyi
Evre 2	Evre 1 ve 3 kriterlerine uymayan
Evre 3	ISS Evre 3'e ek olarak FISH ile yüksek risk kromozomal anomalilerin varlığı veya; Yüksek serum LDH düzeyi

* Laboratuar üst limitinin altında serum LDH düzeyi

Tablo 2.4: Myelom risk sınıflandırması

Yüksek risk	**Standart risk**
- 17p13 delesyonu - t(4;14) - t(14;16) - t(14;20) - 1q kazanımı - LDH ≥ 2 kat (laboratuar normal üst limitine göre) - Primer plazma hücreli löseminin özellikleri*	Aşağıdakiler dahil tüm diğer sitogenetik anomaliler: - Trizomiler (hiperdiploidi) - t(11;14) - t(6;14)

* Periferik kanda ≥ 2000 plazma hücresi/mikroL veya manuel diferansiyel sayımında ≥%20 ile tanımlanır.

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında IMWG (International Myeloma Working Group) kriterlerine göre multipl myelom tanısı ile takip edilmiş, 18 yaş üstü ve gebe olmayan, tanı anında kemik tutulumunu değerlendirmek amacıyla PET-BT,BT ve/veya MR görüntülemesi yapılmış olan hastalar alındı. Gebeler, 18 yaşından küçükler, smoldering multipl myelom, soliter plazmositom ve MGUS tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16/12/2020 tarihinde onaylanmıştır (karar no: 2020/0758).

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya uygun olan 98 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri, performans durumu, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyumu, serum beta 2 mikroglobulin, ürik asit, albümin, serum LDH seviyeleri retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Tanıdaki kemik tutulumu PET-BT/BT/MR bulgularına göre değerlendirildi. Beta 2 mikroglobulin/lökosit indeksi beta 2 mikroglobulin (g/L) x globülin (g/dL) / lökosit sayısı (hücre/mikroL) formülü ile hesaplandı.

Toplam sağkalım tanı anından son görülme veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım hastaların ilk tanı tarihinden ilk progresyon bulgusunun (biyokimyasal nüks, klinik nüks) veya tüm nedenlere bağlı ölümün olduğu tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.2 İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için Statistical Package Social Scienses (SPSS, IBM) 22. versiyonu kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's exact test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC analizi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier metodu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmaya alınan 98 hastadan 55'i (%56,1) erkekti, yaş dağılımı 38 ile 85 yıl arasındaydı. Medyan yaş 66'ydı (aralık: 38-85) ve %56'sı 65 yaş ve üzerindeydi. Medyan takip süresi 21 aydı (aralık 0-111). Hastaların demografik özellikleri, tanı ile ilgili bilgileri ve laboratuvar değerleri tablo 4.1 tablo 4.2'de özetlenmiştir. ISS'ye göre hastaların 18'i (%18,4) erken evre (evre I) 77'si (%78,5) ileri evreydi (evre II ve III). Üç hastanın (%3,1) tanı anındaki B2-MG düzeyleri bilinmediği için ISS hesaplanamadı. Genetik verilerine ulaşılarak R-ISS hesaplanabilen 36 hastada 6 hasta (%6,1) evre I, 22 hasta (%22,4) evre II, 8 hasta (%8,2) evre III'tü. Sentezlenen ağır zincir hastaların 47 (%48), 26 (%26.5) ve 3 (%3,1) kadarında sırasıyla IgG, IgA ve IgD iken sentezlenen hafif zincir 49 (%50) hastada kappa, 48 (%49) hastada lambda idi. Bir (%1) hastada tanı non-sekretuar MM idi (Tablo 4.1).

Toplam sağkalım medyan 70 (SD $\pm$ 23.7) aydı (%95 CI: 23.5-116.4). Hesaplanan progresyonsuz sağkalım 30 (SD $\pm$ 6.8) aydı (%95 CI: 16.5-43.4).

Tanı anında tüm kohorttaki 84 (%85,7) hastada anemi (erkeklerde hemoglobin<13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL), 27 (%27,5) hastada hiperkalsemi (düzeltilmiş serum kalsiyum>10 mg/dL), 39 (%39,7) hastada kreatinin yüksekliği (kreatinin $\geq$1,5 mg/dL) olduğu görüldü.

PET/BT-BT ve MR sonuçlarına göre 69 hastada tanıda kemik tutulumu varken (%70,4), 29 hastada (%29,6) kemik tutulumu yoktu. Kemik tutulum paterni 18 hastada (%26) plazmositom, 49 hastada litik lezyon (%71), 27 hastada fraktür (%39) şeklindeydi. 27 (%39) hastada birden fazla şekilde kemik tutulumu mevcuttu (3 hastada plazmositom + fraktür, 18 hastada litik lezyon + fraktür, 8 hastada plazmositom + litik lezyon, 2 hastada 3 tutulum şekli de mevcuttu). Fraktür saptanan 16 hastada kırık vertebrada çökme

fraktürü iken, 13 hastada vertebra dışı alanlarda patolojik kırık (örn; humerus, klavikula, skapula), 2 hastada her iki alanda kırık şeklindeydi.

Kemik tutulumuna yönelik tedavide 12 hastaya lokal radyoterapi, 4 hastaya vertebroplasti, 2 hastaya femur protezi, 8 hastaya internal stabilizasyon uygulanmıştı ve 12 hastaya eksternal stabilizasyon verilmişti. Tanıda kemik tutulumu olan 58 hastanın ilk tedavi rejiminde ilave olarak bisfosfonat başlanmıştı.

Birinci sıra tedavide 71 (%72,4) hasta proteazom inhibitörü (PI), 4 (%4,1) hasta IMID, 4 (%4,1) hasta PI+IMID, 16 (%16,3) hasta diğer tedavileri almıştı. 3 (%3,1) hasta tedavi alamamıştı. Kemik tutulumuna yönelik tedavide 72 hasta medikal tedavi almıştı (zoledronat, klodronat veya denosumab). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve tanısal özellikleri

Toplam hasta sayısı	N=98 (%)
Cinsiyet:	
Erkek	55 (%56,1)
Kadın	43 (%43,9)
Yaş (medyan/aralık)	66 (38-85)
<70	60 (%61,3)
≥70	38 (%38,7)
ISS evre:	
I	18 (%18,4)
II	41 (%41,8)
III	36 (%36,7)
Hesaplanamayan	3 (%3,1)
Ağır zincir tipi:	
IgG	47 (%48)
IgA	26 (%26,5)
IgD	3 (%3,1)
Hafif zincir tipi:	
Kappa	49 (%50)
Lambda	48 (%49)
Nonsekretuar MM	1 (%1)
Kemik iliği plazma hücre oranı	
Medyan/aralık	60 (2-100)
Kemik tutulumu	
Var	69 (%70,4)
Yok	29 (%29,6)
Kemik tutulumu şekli	
Plazmositom	18 (%26)
Litik lezyon	49 (%71)
Fraktür	27 (%39)
Birden fazla kemik tutulum şekli	27 (%39)

Tablo 4.1 (devam): Hastaların demografik ve tanısal özellikleri

ECOG	
0	27 (%27,6)
1	17 (%17,3)
2	18 (%18,4)
3	18 (%18,4)
4	6 (%6,1)
Bilinmiyor	12 (%12,2)
Birinci sıra tedavi	
Proteazom inhibitörü (PI)	71 (%72,4)
IMID	4 (%4,1)
PI + IMID	4 (%4,1)
Monoklonal antikor	0
Diğer	16 (%16,3)
Tedavi alamayan	3 (%3,1)
Ölüm olayı	
Hayatta	63 (%64,3)
Ölmüş	35 (%35,7)
OKİT	
Yapıldı	35 (%35,7)
Yapılmadı	63 (%64,3)

ECOG: eastern cooperative oncology group
IMID: immunomodulatory drug
PI: proteazom inhibitörü
OKIT: otolog kemik iliği transplantasyonu

Tablo 4.2: Laboratuvar verileri

Parametre	**Medyan**	**Aralık**
Hemoglobin (g/dL)	9,6	(4,6-15,2)
Lökosit (hücre/mikroL)	6,4	(1,6-18,3)
Lenfosit (hücre/mikroL)	2,0	(0,4-3,9)
Kalsiyum (mg/dL)	9,5	(7,6-17,2)
Kreatinin (mg/dL)	1,2	(0,6-16,4)
B12 (pg/mL)	301	(68-2000)
LDH (IU/L)	190	(84-1248)
Ürik asit (mg/dL)	6,4	(2,5-20,2)
Beta 2 mikroglobulin (g/L)	4870	(1320-31800)
Albümin (g/dL)	3,5	(1,8-5)
Sedimentasyon (mm/sa)	51	(2-140)
BLİ	3,92	(0,7-46,9)

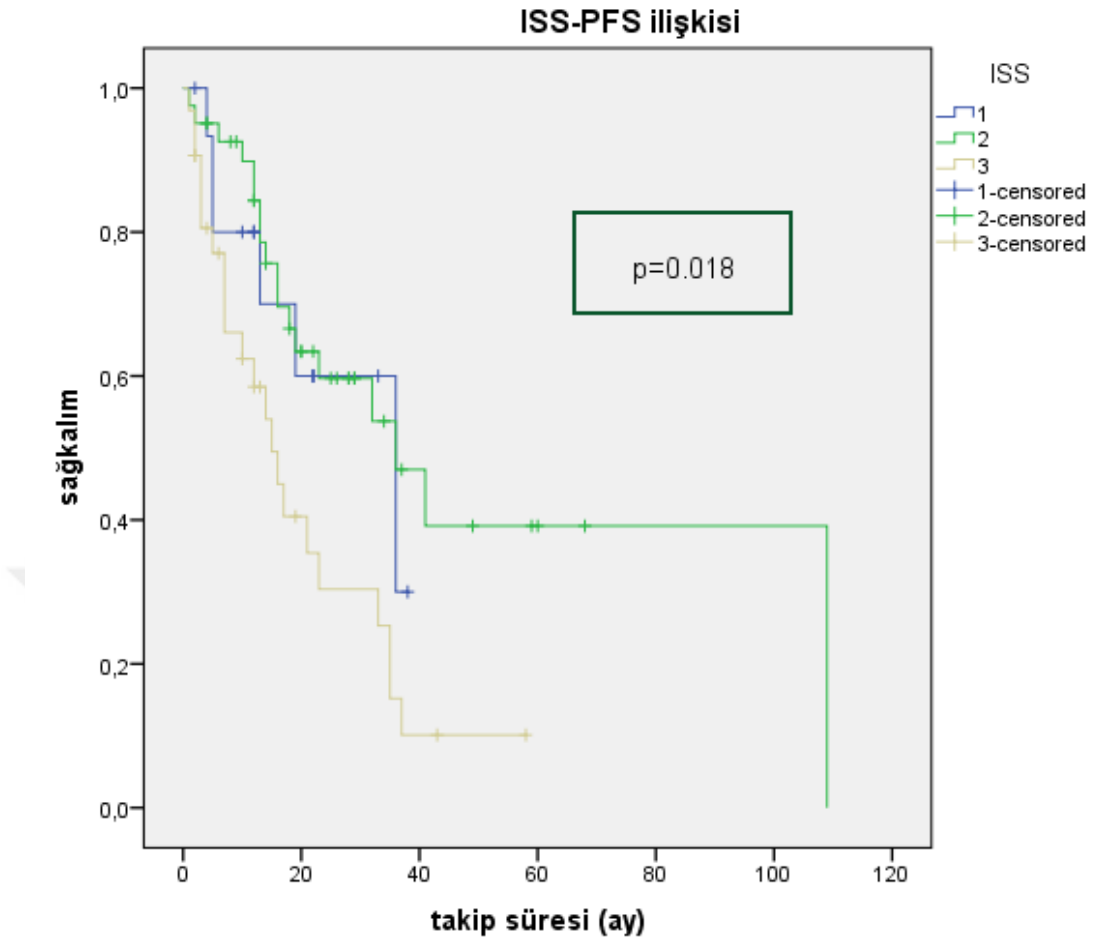
Tek yönlü varyans analizi ile ISS grupları arasında yaş, hemoglobin, lökosit, kalsiyum sedimentasyon, kreatinin düzeyleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Yaş-ISS, hemoglobin-ISS ve lökosit-ISS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.3) Kalsiyum (p=0,43) ve sedimentasyon (p=0,17) düzeyi ile ISS evresi arasında ilişki bulunmadı.

Post hoc analizde yaş değişkenine göre ISS-I ve ISS-II arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,029). Hemoglobin değişkenine göre ISS evreleri arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p<0,01). Tanıdaki lökosit düzeyine göre ISS-I ve ISS-III arasında anlamlı fark olduğu saptandı (p=0,043). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Yaş, hemoglobin ve lökosit değişkenlerine göre ISS evresinde anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi sonuçları

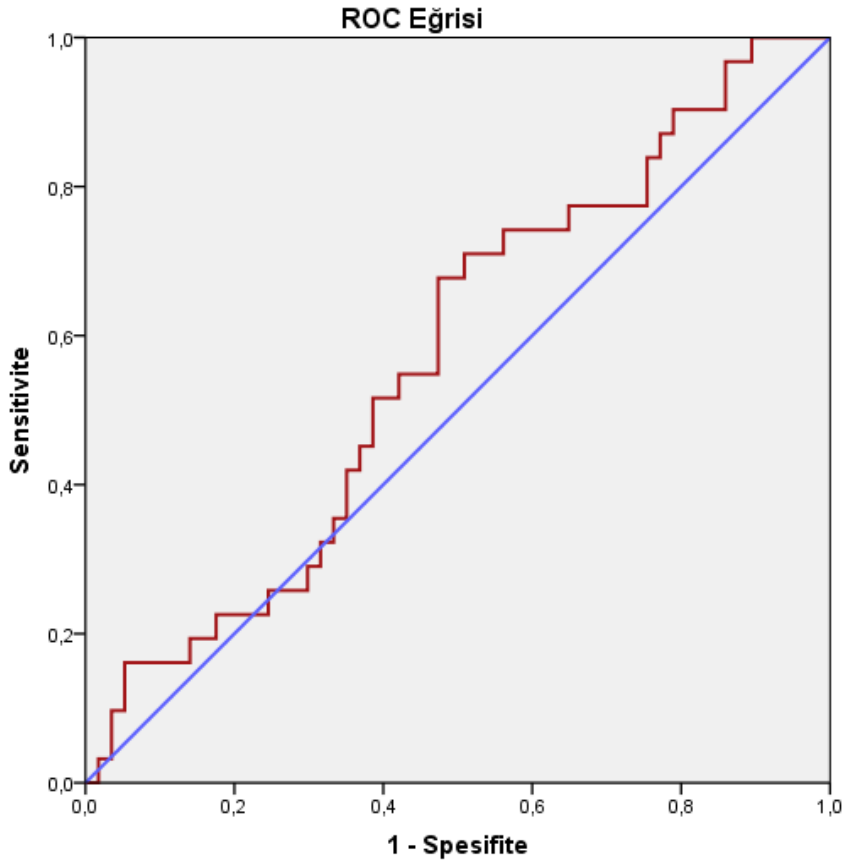
Değişken	**ISS**	**N**	**Mean**	**SS**	**F**	**P**	**Fark (post hoc)**
Yaş	I	18	60,2	11,384	3,485	0,035	ISS I – II (p=0,029)
	II	41	68,5	10,507			
	III	36	64,8	12,113			
Hemoglobin	I	17	11,3	2,012	15,013	<0,01	ISS I – III ISS II- III (p<0,01)
	II	41	10,3	2,152			
	III	36	8,5	1,602			
Lökosit	I	18	5,9	1,978	3,558	0,032	ISS I – III (p=0,043)
	II	41	6,6	2,727			
	III	36	7,8	2,969			

Kaplan Meier analizine göre ISS evresi ile toplam sağkalım arasında fark saptanmadı (p=0,081). ISS evresi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,018) (Şekil 4.1). ISS evresi erken ve ileri evre olarak gruplandırıldığında evreye göre toplam sağkalımın değişmediği görüldü (p=0,344).



Şekil 4.1: ISS-PFS Kaplan Meier grafiği

BLİ tanıda beta 2 MG ve globülin düzeyi bakılmış olan 88 hastada hesaplanabildi. BLİ'nin ROC analizine göre hesaplanan cut-off değeri 4,03 olarak belirlendi (sensitivite %54 spesifite %55) (Şekil 4.2). Medyan BLİ değeri 3.92 olarak bulundu (aralık 0,7-46,9). BLİ 45 hastada (%51,1) düşükken 43 hastada (%48,9) yüksek bulundu.



BLİ için: AUC: 0,572 Sensitivite:%54 Spesifite:%55

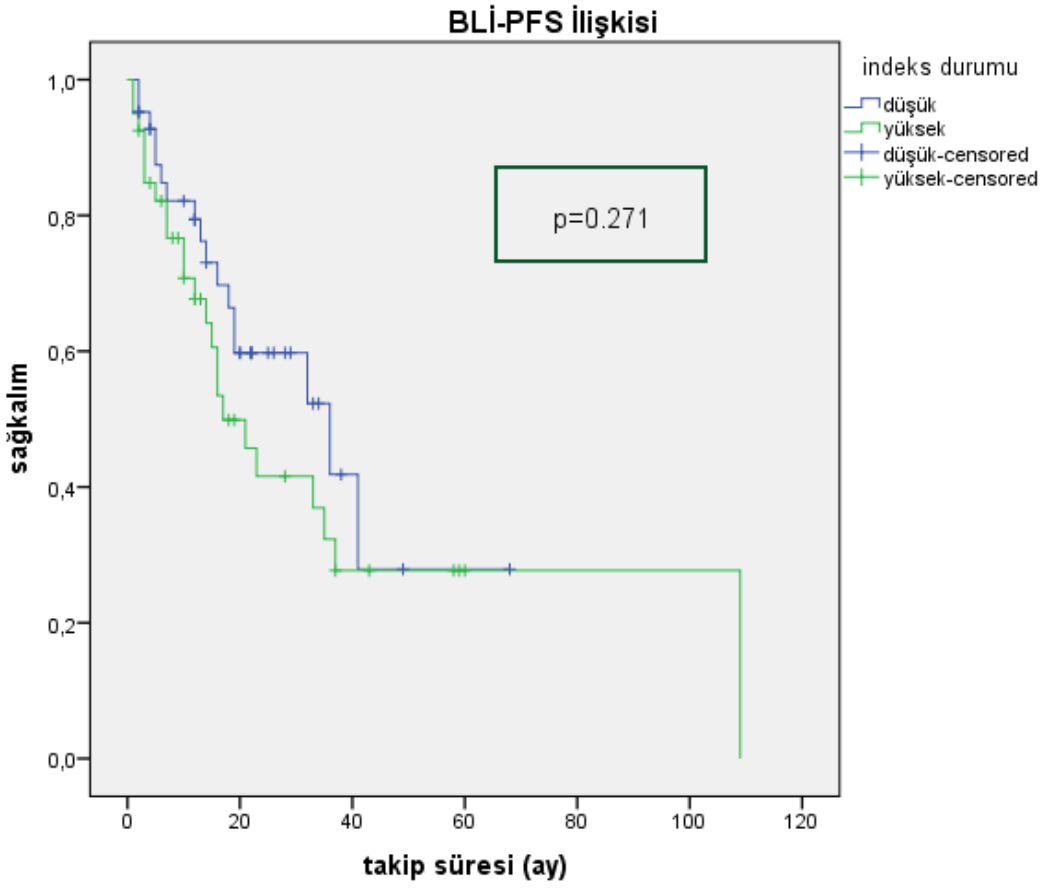
Şekil 4.2: BLİ ROC analizi

Bağımsız örneklem T testi ile BLİ'nin düşük veya yüksek olması kemik tutulumu varlığı ve paterni ile karşılaştırıldı. BLİ ile kemik tutulumu varlığı, litik lezyon varlığı, plazmositom varlığı ve fraktür varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.4).

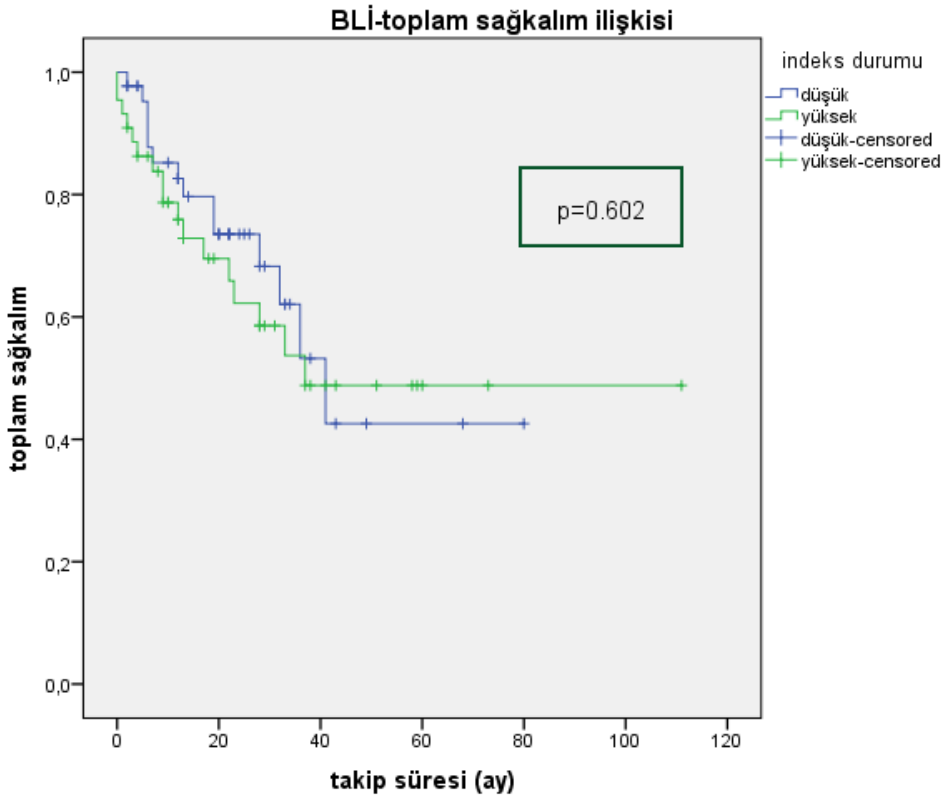
Tablo 4.4: BLİ-kemik tutulumu varlığı ve şekli ilişkisi

	indeks durumu	**N**	**Mean**	**two tailed p**
kemik tutulumu varlığı	düşük	45	,73	,068
	yüksek	43	,70	**,070**
litik lezyon varlığı	düşük	45	,52	,076
	yüksek	43	,50	**,076**
plazmositom varlığı	düşük	45	,20	,062
	yüksek	43	,16	**,056**
fraktür varlığı	düşük	45	,20	,062
	yüksek	43	,39	**,074**

Kaplan Meier analizi BLİ yüksekliği ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,271) (Şekil 4.3). BLİ ile toplam sağkalım arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,602) (Şekil 4.4).

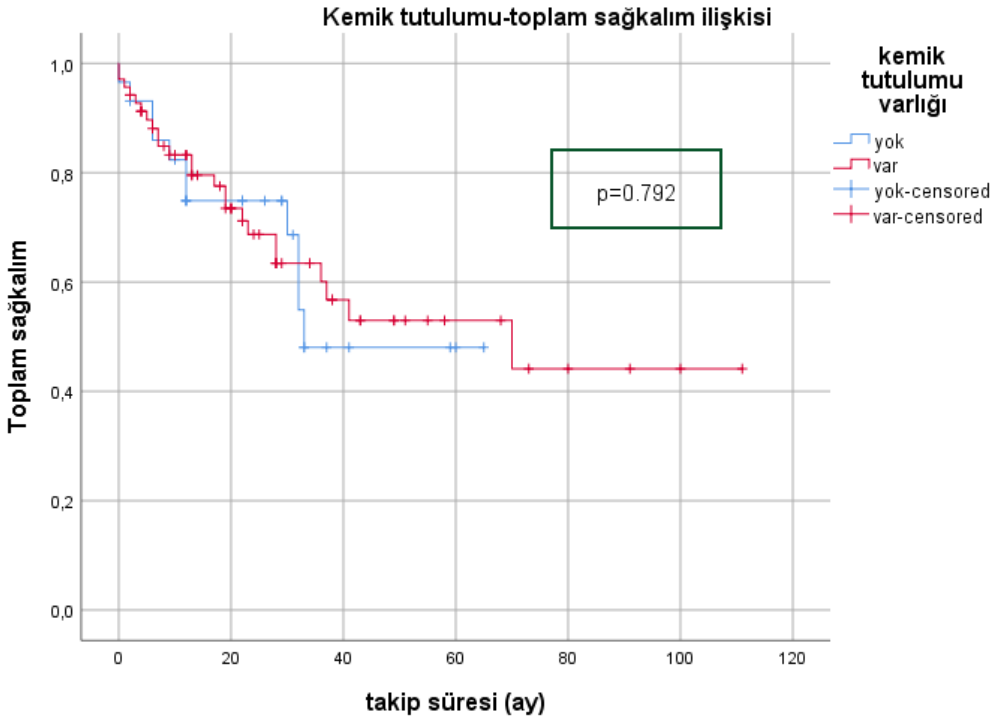


Şekil 4.3: BLİ-PFS Kaplan Meier grafiği

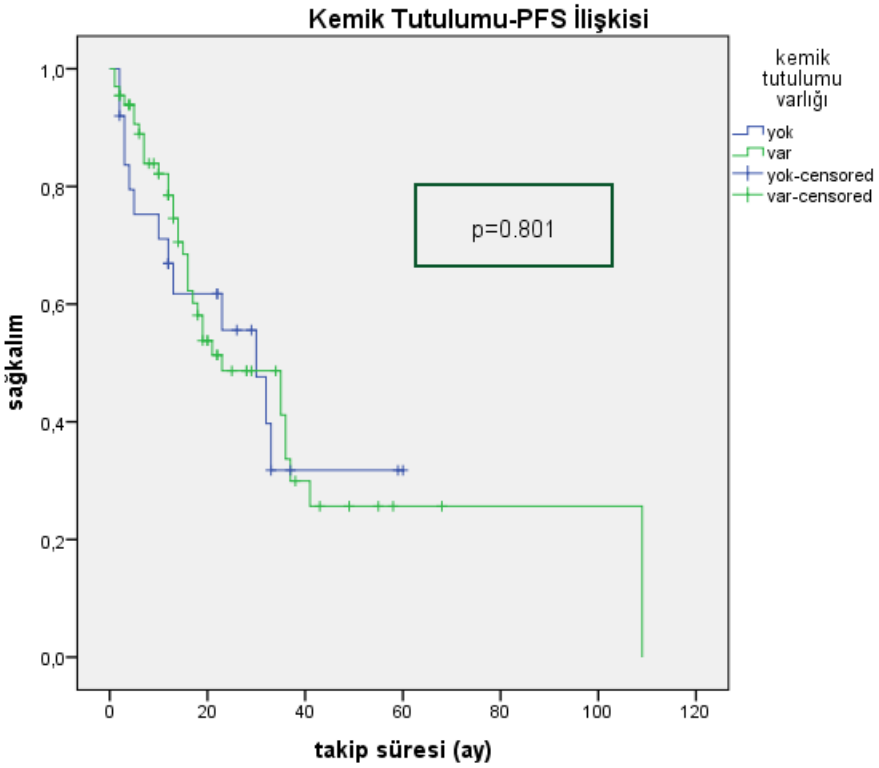


Şekil 4.4: BLİ-Toplam sağkalım Kaplan Meier grafiği

ISS'ye göre erken ve ileri evre ile kemik tutulumu varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,8). Kemik tutulumu ve toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,792) (Şekil 4.5). Kemik tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasında da ilişki bulunmadı (p=0,801) (Şekil 4.6)

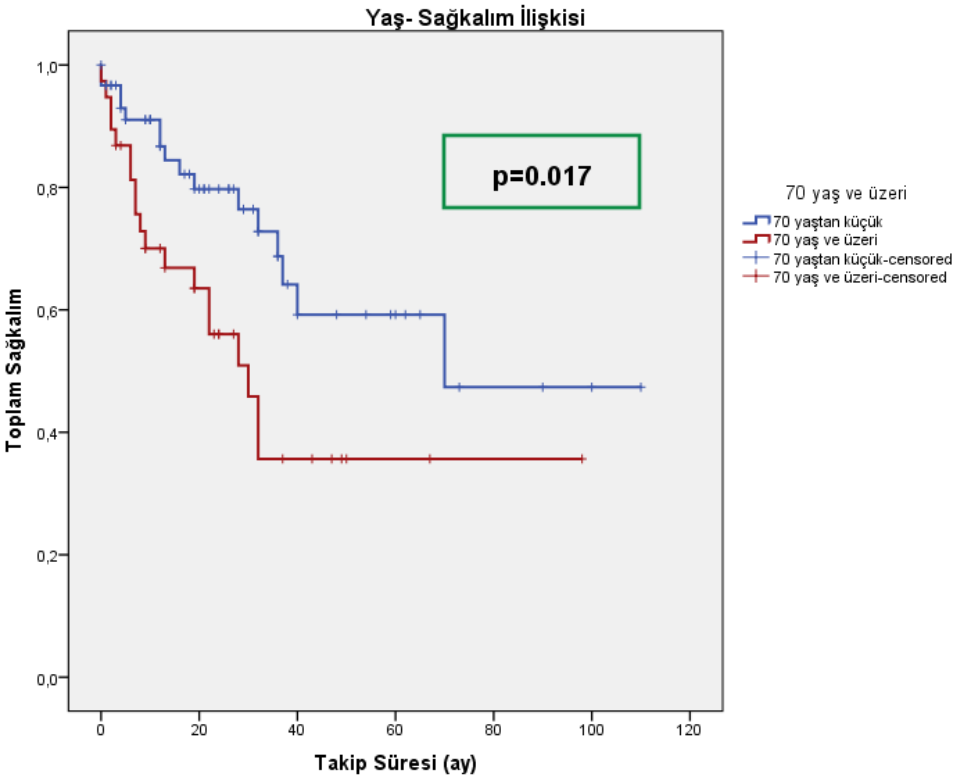


Şekil 4.5: Kemik tutulumu-toplam sağkalim Kaplan Meier grafiği



Şekil 4.6: Kemik tutulumu-PFS Kaplan Meier grafiği

Hastalar 70 yaşın altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayrıldı, ileri yaşın ileri evre ile ilişkili olduğu görüldü (p=0,01). İleri yaşın toplam sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı (p=0,017) (Şekil 4.7). İleri yaş ile kemik tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,408). BLİ ile yaş arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,513).



Şekil 4.7: Yaş-sağkalım Kaplan Meier grafiği

Bivaryant korelasyon analizinde yaş ile progresyona kadar geçen süre ve toplam sağkalım arasında negatif yönde ilişki olduğu görüldü (p<0,05).

Kreatinin ile ürik asit arasında pozitif yönde fark olduğu görüldü (p<0,01). Kreatinin ve LDH düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptandı (p<0,05).

Lökosit sayısının ürik asit ile pozitif yönde ilişkili olduğu görüldü (p<0,01). Lökosit sayısı ile LDH arasında pozitif yönde fark olduğu saptandı (p<0,01).

LDH ve ürik asit düzeylerinin kendi arasında da pozitif yönde ilişkili olduğu bulundu (p<0,01).

BLİ ile LDH düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu bulundu (p<0,05). Ürik asitle BLİ arasında da pozitif ilişki saptandı (p<0,05).

Serum kalsiyum düzeyi ile toplam sağkalım arasında negatif yönde ilişki görüldü ($p<0,01$).

Sedimentasyon düzeyi ile toplam sağkalım arasında pozitif yönde ilişki saptandı ($p<0,01$). Sedimentasyon ve progresyona kadar geçen süre arasında pozitif yönde fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Sedimentasyon ile yanıt süresi arasında da pozitif yönde ilişki olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Korelasyon analizi

		Ort.	SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Yaş	65,63	11,45	1	-0,042	0,017	-0,095	-0,101	-0,128	0,043	0,010	-,209*	**-,367***	-0,125	**-,246***
2	Lökosit	7,02	2,83	-0,042	1	-0,002	0,192	**,358****	**,309****	-0,015	-,258*	-0,039	-0,062	-0,036	-0,105
3	Kalsiyum	9,61	1,95	0,017	-0,002	1	0,049	0,028	0,170	0,015	0,047	0,021	-0,185	-0,195	**-,300****
4	Kreatinin	2,32	2,61	-0,095	0,192	0,049	1	**,237***	**,436****	0,104	0,175	-0,013	-0,169	0,073	-0,005
5	LDH	240,84	169,59	-0,101	**,358****	0,028	**,237***	1	**,555****	-0,111	**,273***	0,198	-0,278	-0,165	-0,125
6	Ürik asit	6,90	3,05	-0,128	**,309****	0,170	**,436****	**,555****	1	0,041	**,259***	0,114	-0,211	-0,045	-0,037
7	Sedimentasyon	55,98	37,78	0,043	-0,015	0,015	0,104	-0,111	0,041	1	0,043	-0,084	**,377***	**,459****	**,354****
8	BLİ	6,47	7,58	0,010	-,258*	0,047	0,175	**,273***	**,259***	0,043	1	0,127	-0,069	-0,124	-0,014
9	Kemik iliği plazma hücre oranı	54,18	30,90	-,209*	-0,039	0,021	-0,013	0,198	0,114	-0,084	0,127	1	0,214	0,117	0,059
10	Progresyona kadar geçen süre (ay)	16,68	20,08	**-,367***	-0,062	-0,185	-0,169	-0,278	-0,211	**,377***	-0,069	0,214	1	,962**	,697**
11	Yanıt süresi (ay)	18,47	17,89	-0,125	-0,036	-0,195	0,073	-0,165	-0,045	**,459****	-0,124	0,117	,962**	1	,727**
12	Toplam sağkalım (ay)	25,90	22,86	**-,246***	-0,105	**-,300****	-0,005	-0,125	-0,037	**,354****	-0,014	0,059	,697**	,727**	1

*. p<0.05 düzeyinde ilişki vardır (2-tailed).

**. p<0.01 düzeyinde ilişki vardır (2-tailed).

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

MM prognoz açısından oldukça heterojenite gösteren bir hastalıktır. Bazı hastaların hızlı ilerleyen semptomları ve organ yetmezliği olurken bazıları da indolen bir seyirle karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde prognozu belirlemede albümin, LDH, beta 2 mikroglobulin ve genetik faktörlerin kullanıldığı evreleme sistemleri, yaş, performans durumu ve komorbiditeler gibi hastaya ait faktörler göz önünde bulundurulmakta, hastalar düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır.

Çalışmanın retrospektif olması, hasta grubunun homojen olmaması, ileri evre hastaların çoğunlukta olması bu tezin kısıtlılıkları olarak değerlendirildi. Bunların dışında daha önce yapılmış olan çalışmalardaki gibi bu çalışmanın da validasyon grubunun olmaması var olan sonuçlarımızı teyit etmemizi zorlaştırmıştır.

Kemik tutulumu myelomun kardinal bulgularından biridir ve hastanın yaşam kalitesini büyük oranda etkiler. Çalışmamızda kemik tutulumu varlığının ve BLİ'nin prognoz, sağkalım ve tedavi yanıtı ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. PET-BT/BT/MR bulgularına ulaşılan 98 hastanın 69'unda (%70,4) kemik tutulumu olduğu görüldü. Kyle R. A. ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, 1027 hastayı içeren çalışmada kemik lezyonlarının yeni tanı MM'li hastalarda %80'i etkilediği, tanı anında hastaların %20-25'inde patolojik kırık olduğu gösterilmiştir [9]. Jin Y. Ve arkadaşlarının yaptığı 419 MM hastasının alındığı çalışmada da hastaların %70,4'ünde tanı anında kemik tutulumu olduğu saptanmıştır [5]. Bizim hasta grubumuzda da kemik hastalığı literatürdeki bu iki çalışmaya benzer oranda tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kemik tutulumu varlığı ile toplam sağkalım arasında ve kemik tutulumu ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiki anlamlı fark görülmedi. Jin Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik tutulumu olan hastalarda sağkalımın daha kısa olduğu saptanmıştır (p=0.001) [5]. Yee A. J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kemik lezyonu ve patolojik kırık varlığının ölüm riskini %20-40 arttırdığı belirtilmiştir [46]. Varettoni M. ve arkadaşlarının çalışması ve Blade J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda tanı anında ekstramedüller plazmositom bulunmasının daha düşük sağkalımla ilişkilendirildiği görülmektedir [38, 39]. Çalışmamızda kemik tutulumu ile toplam sağkalım arasında ilişki bulunamamasının nedeni; kemik tutulumuna yönelik gerek medikal gerek cerrahi tedavi yöntemlerinin son yıllarda giderek daha yaygın olarak kullanılması ile bu komplikasyonun morbiditeye olan etkisinin azalmış olması olabilir.

Kemik tutulumunun tedavisinde çalışmaya alınan 98 hastadan 72 hastaya kemik tutulumu varlığına bakılmaksızın medikal tedavi (zoledronat, klodronat, denosumab) verildiği görüldü. Kemik tutulumu olan 69 hastaya bakıldığında ise 58 hastanın tanıda bu komplikasyona yönelik medikal tedavi aldığı görüldü. Terpos E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik lezyonlarının varlığına bakılmaksızın birinci sıra antimyelom tedavisi alan her hastaya bisfosfonat verilmesi önerilmiştir [47]. Çalışmamızda kemik tutulumuna yönelik tedavi almayan hastaların tanı tarihi eski olan, başvuruda akut böbrek yetmezliği olduğu için bisfosfonat verilemeyen, özellikle denosumabın ülkemizde onay almadığı dönemde tedavi başlanan hastalar olduğu görüldü.

Çalışmamızda tanı anında hastaların medyan yaşı 66 saptandı (aralık 38-85). Erkek kadın oranı 1.3:1 saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda medyan tanı yaşının 65 ila 74 arasında olduğu gösterilmiştir, hastaların yalnızca %10'u 50 yaşın, %2'si ise 40 yaşın altındadır [9, 10]. Hastalık erkeklerde 1.4:1 oranla daha sık görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 55'i (%56,1) 65 yaşın üzerindeydi. 70 yaşın üzerinde olan 38 hasta vardı (%38,7). Medyan yaş 66'ydı. Literatürde medyan tanı yaşının 65-74 arasında olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır, ayrıca tanıda 70 yaş ve üzerinde olmak kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (RR:1.5) [9] ve 70 yaşın altında sağkalımın

daha uzun olduğu görülmüştür [5]. Ludwig H. ve arkadaşlarının yaptığı 10.549 hastayı içeren çalışma 50 yaşından büyük hastaların, tek başına kemoterapi veya yüksek doz tedavi ve ardından transplantasyon ile tedavi edilmelerinden bağımsız olarak anlamlı derecede daha kısa sağkalıma sahip olduklarını bildirmiştir [48]. Bizim hasta grubumuzda da hastalar 70 yaşın altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayrıldığında ileri yaşın ileri evre ile ilişkili olduğu görüldü. İleri yaşın toplam sağkalım ile de ilişkili olduğu saptandı.

Tanı anında 84 (%85,7) hastada anemi, 27 (%27,5) hastada hiperkalsemi, 39 (%39,7) hastada kreatinin yüksekliği saptandı. Hastaların %25'inin ECOG evre 3-4 olduğu görüldü. Tek merkezde MM tanısı konan ardışık 1027 hastanın analizinde tanı anında hastalarda anemi %73, yüksek kreatinin %48, hiperkalsemi %28 saptanmıştır [9]. Literatürde çalışmamızla benzer oranlar başka makalelerde de gösterilmiştir [49, 50]. Bu bulguların prognozla ilişkisi incelendiğinde yine Kyle R. A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anında performans durumunun ECOG evre 3-4 olması (RR:1.9), anemi olması (RR:1.3), serum kalsiyum yüksekliği (RR:1.3) ve kreatininin yüksekliğinin (RR:1.5) kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır [9]. Çalışmamızda da serum kalsiyum düzeyi ile toplam sağkalım arasında negatif yönde kolerasyon olduğu görüldü.

Çalışmamızda medyan takip süresi 21 ay (aralık 0-111), toplam sağkalım medyan 70 ay (aralık 0-111), hesaplanan progresyonsuz sağkalım 30 ay (aralık 1-109) bulundu. Toplam sağkalım tanı anından son görülme veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım hastaların ilk tanı tarihinden ilk progresyon bulgusunun (biyokimyasal nüks, klinik nüks) veya tüm nedenlere bağlı ölümün olduğu tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. 2016'da Kumar S. K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MM tanılı hastaların yaklaşık %25'inin 3 yıldan fazla yaşadığı belirtilmiştir. 2018'de myelom tanısı ve tedavisindeki yeniliklerin değerlendirildiği bir makalede medyan izlem süresinin 6 yıl olduğu gösterilmiştir [51]. Çalışmamızdaki hasta grubuna kötü prognostik faktörler açısından bakıldığında 98 hastadan yalnızca 18 (%18,4) hastanın ISS evre-I olduğu, tanı anında anemi, kreatinin yüksekliği ve hiperkalsemi gibi beklenen sağkalımı düşüren bulguları olan hastaların çoğunlukta olduğu, hastaların yarısından fazlasının 65 yaş üstünde olduğu ve yaş,

komorbiditeler, COVID-19 pandemisi gibi faktörler nedeniyle OKİT yapılabilen hasta sayısının 35 (%35,7) olduğu görülmüştür. Bu verilerle hasta grubumuzda medyan sağkalımın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

BLİ B2-MG x globülin / lökosit formülü ile hesaplandı. ROC analizine göre %54 sensitivite ve %55 spesifitede cutoff değeri 4,03 bulundu. BLİ ile toplam sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve yanıt süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. BLİ ile kemik tutulumu varlığı arasında da fark saptanmadı. Serum B2-MG düzeyinin tümör yükünü yansıttığı düşünülmektedir ve malin lenfomalarda güçlü bir prognostik faktördür [52, 53]. Serum globülin düzeyi de MM için önemli bir parametredir. Lökosit sayısı inflamasyon ve immüniteyle ilişkilidir. Jin Y. ve arkadaşlarının çalışmasında ROC analizine göre BLİ cutoff değeri %51,7 sensitivite ve %75,3 spesifitede 52,7 saptanmıştır. 419 hastanın alındığı çalışmada BLİ'nin kemik destrüksiyonunu predikte ettiği ve toplam sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktör olduğu görülmüştür [5]. Mevcut çalışmanın validasyon grubu veya validasyon çalışması yoktur. Ortaya konan yeni indeksin prognostik değerini ölçmek için yaptığımız çalışmada BLİ ile kemik tutulumu varlığı ve BLİ ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmaması hasta sayısının daha az olması, medyan takip sürelerinin daha kısa olması ile ilişkili olabilir. Bunun dışında ileri riskli hasta grubunda yeni indeks bizim verilerimizde belirleyici olamamaktadır. Ancak BLİ'nin prognoz ve sağkalımla ilişkisinin varlığını aydınlatmak için gerçek hayat verileri ile prognostik iyi planlanmış daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

5.2 SONUÇ

Tedavide son iki dekadda gerçekleşen önemli gelişmelere ve sağkalımın uzamış olmasına rağmen MM hala kür edilemeyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığı erken tanıma ve prognostik faktörleri doğru değerlendirme, tedavinin planlanması ve sağkalımın öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda MM'in karakteristik ve yıkıcı bir komplikasyonu olan kemik tutulumu varlığının prognoza ve sağkalıma etkisini araştırdık. RANKL/OPG ve DKK1 yolakları önemli rol oynasa da MM'de kemik hastalığı multifaktöriyeldir. Moleküler mekanizması ve hastalığın diğer bileşenleriyle ilişkisinin aydınlatılması için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ayrıca literatürde kemik tutulumu ve sağkalımla ilişkisi gösterilmiş olan BLİ'nin bizim hasta grubumuzda aynı sonucu verip vermeyeceği araştırılmıştır. Serum B2-MG düzeyinin tümör yükünü yansıttığı düşünülmektedir ve malin lenfomalarda güçlü bir prognostik faktördür. Serum globülin düzeyi de MM için önemli bir parametredir özellikle kötü prognostik faktör olduğu bilinen albümin düşüklüğü ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Lökosit sayısı inflamasyon ve immüniteyle ilişkilidir.

Çalışmaya alınan 98 hastanın %70,4'ünde kemik tutulumu varlığı görüldü, oran literatürle uyumlu saptandı. Kemik tutulumu ile toplam sağkalım ilişkili bulunmadı. Bu durum hastalığın kemik tutulumu olan hastalarda daha hızlı ve daha yüksek ihtimalle progresyon gösterebileceğini işaret etmektedir. Toplam sağkalımla ilişki saptanmamasının nedeninin son yıllarda doğru şekilde ve zamanında uygulanan kemik tutulumuna yönelik tedavilerin, bu komplikasyonun morbidite ve mortaliteye olan etkisini azaltması olabileceği düşünüldü. Günümüzde tanıda kemik tutulumuna bakılmaksızın birinci sıra tedavi başlanan MM hastalarına bu tedavinin yanında kemik tutulumuna yönelik medikal bir tedavi de başlanması önerilmektedir. Kemik tutulumunun birden fazla çalışmada prognoz ve sağkalımla ilişkili bulunması bu komplikasyonun patogenezini aydınlatma ve tedavi sürecindeki önemini daha iyi anlama açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir.

BLİ indeksi çalışmamızda toplam sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve yanıt süresi ile ilişkisiz bulundu. BLİ ile kemik tutulumu varlığı arasında da ilişki saptanmadı. Literatürde BİL'nin kemik tutulumunu, prognozu ve sağkalımı gösteren bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hasta grubunun yaş, performans durumu, ISS evresi, tanıda kreatinin ve kalsiyum yüksekliği gibi kötü prognostik faktörleri yoğun bulunduran bir grup olması ve literatürdeki çalışmadan daha az

sayıda hasta ve takip süresi ile çalışmış olmamız bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Ancak BLİ'nin prognoz ve sağkalımdaki yerinin anlaşılması için çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Talamo, G., et al., *Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2010. **10**(6): p. 464-468.
2. Mehta, G.R., et al., *Multiple myeloma.* Dis Mon, 2014. **60**(10): p. 483-8.
3. Walz, S., et al., *The antigenic landscape of multiple myeloma: mass spectrometry (re)defines targets for T-cell-based immunotherapy.* Blood, 2015. **126**(10): p. 1203-13.
4. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma.* Blood, 2008. **111**(5): p. 2521-6.
5. Jin, Y., et al., *A Retrospective Analysis: A Novel Index Predicts Survival and Risk-Stratification for Bone Destruction in 419 Newly Diagnosed Multiple Myelomas.* Onco Targets Ther, 2019. **12**: p. 10587-10596.
6. Ravi, G. and W.I. Gonsalves, *Current Diagnosis, Risk Stratification and Treatment Paradigms in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.* Cancer Treatment and Research Communications, 2021: p. 100444.
7. Kazandjian, D., *Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy.* Semin Oncol, 2016. **43**(6): p. 676-681.
8. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021.* CA Cancer J Clin, 2021. **71**(1): p. 7-33.
9. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.* Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
10. Bladé, J. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach.* Leuk Lymphoma, 1998. **30**(5-6): p. 493-501.

11. Cowan, A.J., et al., *Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* JAMA Oncol, 2018. **4**(9): p. 1221-1227.
12. Waxman, A.J., et al., *Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study.* Blood, 2010. **116**(25): p. 5501-6.
13. Shirley, M.H., et al., *Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7.* Br J Haematol, 2013. **163**(4): p. 465-77.
14. Lynch, H.T., et al., *Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature.* J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(19): p. 1479-83.
15. Sud, A., et al., *Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk.* Blood, 2019. **134**(12): p. 960-969.
16. *Mart 2020, Multiple myelom.* Türk Hematoloji Derneği.
17. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study.* Blood, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
18. Ichimaru, M., et al., *Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow.* J Natl Cancer Inst, 1982. **69**(2): p. 323-8.
19. Lewis, E.B., *LEUKEMIA, MULTIPLE MYELOMA, AND APLASTIC ANEMIA IN AMERICAN RADIOLOGISTS.* Science, 1963. **142**(3598): p. 1492-4.
20. Zandecki, M., J.L. Laï, and T. Facon, *Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal.* Br J Haematol, 1996. **94**(2): p. 217-27.
21. Fonseca, R., et al., *International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review.* Leukemia, 2009. **23**(12): p. 2210-21.
22. Kuehl, W.M. and P.L. Bergsagel, *Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions.* Nat Rev Cancer, 2002. **2**(3): p. 175-87.
23. Fonseca, R., et al., *Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma.* Blood, 2003. **101**(11): p. 4569-75.

24. Fonseca, R., et al., *Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report.* Cancer Res, 2004. **64**(4): p. 1546-58.
25. Walker, B.A., et al., *A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value.* Blood, 2010. **116**(15): p. e56-65.
26. Kulkarni, M.S., et al., *Frequent inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p18 by homozygous deletion in multiple myeloma cell lines: ectopic p18 expression inhibits growth and induces apoptosis.* Leukemia, 2002. **16**(1): p. 127-34.
27. Klein, B., et al., *Interleukin-6 in human multiple myeloma.* Blood, 1995. **85**(4): p. 863-72.
28. Gauthier, E.R., et al., *Role of bcl-X(L) in the control of apoptosis in murine myeloma cells.* Cancer Res, 1996. **56**(6): p. 1451-6.
29. Rajkumar, S.V., et al., *Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis.* Clin Cancer Res, 2002. **8**(7): p. 2210-6.
30. Vacca, A., et al., *A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma.* Haematologica, 2003. **88**(2): p. 176-85.
31. Roodman, G.D., *Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma.* J Bone Miner Res, 2002. **17**(11): p. 1921-5.
32. Roodman, G.D., *Mechanisms of bone metastasis.* N Engl J Med, 2004. **350**(16): p. 1655-64.
33. Sezer, O., *Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment.* Oncologist, 2009. **14**(3): p. 276-83.
34. Tian, E., et al., *The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma.* N Engl J Med, 2003. **349**(26): p. 2483-94.
35. Terpos, E., I. Ntanasis-Stathopoulos, and M.A. Dimopoulos, *Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches.* Blood, 2019. **133**(14): p. 1534-1539.
36. Kariyawasan, C.C., et al., *Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis.* Qjm, 2007. **100**(10): p. 635-40.

37. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. e538-48.
38. Varettoni, M., et al., *Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients.* Ann Oncol, 2010. **21**(2): p. 325-330.
39. Bladé, J., et al., *Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach.* J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3805-12.
40. Hutchison, C.A., et al., *The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma.* Nat Rev Nephrol, 2011. **8**(1): p. 43-51.
41. Annesley, T.M., M.F. Burritt, and R.A. Kyle, *Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma.* Mayo Clin Proc, 1982. **57**(9): p. 572-5.
42. Kwan, L., C. Wang, and L. Levitt, *Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma.* N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1674-5.
43. Matsuzaki, H., et al., *Serum amino acid disturbance in multiple myeloma with hyperammonemia.* Int J Hematol, 1995. **61**(3): p. 131-7.
44. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
45. Palumbo, A., et al., *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.* J Clin Oncol, 2015. **33**(26): p. 2863-9.
46. Yee, A.J. and N.S. Raje, *Denosumab for the treatment of bone disease in solid tumors and multiple myeloma.* Future Oncol, 2018. **14**(3): p. 195-203.
47. Terpos, E., et al., *International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease.* J Clin Oncol, 2013. **31**(18): p. 2347-57.
48. Ludwig, H., et al., *Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group.* Blood, 2008. **111**(8): p. 4039-47.

49. Winearls, C.G., *Acute myeloma kidney.* Kidney Int, 1995. **48**(4): p. 1347-61.
50. Baz, R., et al., *Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review.* Cancer, 2004. **101**(4): p. 790-5.
51. Durie, B.G.M., 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): p. 519-527.
52. Anderson, K.C., et al., *Multiple Myeloma, Version 2.2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2015. **13**(11): p. 1398-435.
53. Yoo, C., D.H. Yoon, and C. Suh, *Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor.* Blood Res, 2014. **49**(3): p. 148-53.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: Tarih: 16.12.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Multipl Myelom Hastalarında Kemik Tutulumunun Beta-2 Mikroglobulin – Lökosit İndeksi ile İlişkisi ve Sağkalıma Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

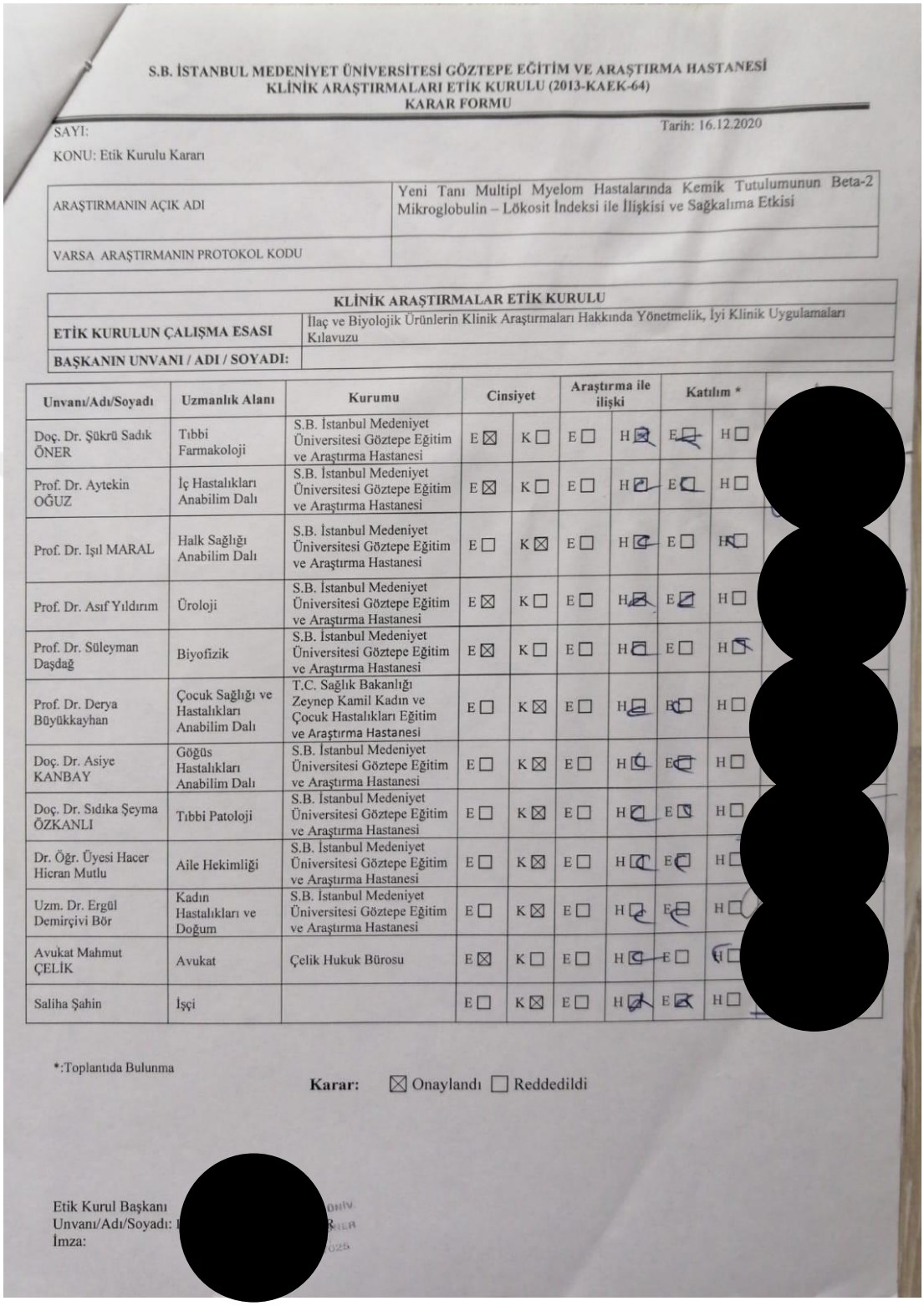
BAŞVURU BİLGİLERİ		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Erman Öztürk	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
DESTEKLEYİCİ		
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
	FAZ 2	☐
	FAZ 3	☐
	FAZ 4	☐
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
	İlaç dışı klinik araştırma	☐
	Retrospektif	☒
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN İLİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No: 2020/0758	**Tarih: 16.12.2020**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç
İmza:



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: Tarih: 16.12.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Multipl Myelom Hastalarında Kemik Tutulumunun Beta-2 Mikroglobulin – Lökosit İndeksi ile İlişkisi ve Sağkalıma Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza: