



# Türk Hematoloji Derneği

## YAYINIDIR

E-ISBN: 978-625-95980-9-3  
ISBN: 978-625-92323-0-0

Ekim 2025



### ► Editör

Dr. Muhlis Cem Ar

### ► Konu Editörleri

Dr. Güner Hayri Özsan

Dr. Ömür Gökmen Sevindik

## HematoLog

# MULTİPL MYELOM





**Türk Hematoloji Derneği**

*58. Yıl*

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

# MULTİPL MYELOM

EDİTÖR

**Dr. Muhlis Cem Ar**

KONU EDİTÖRLERİ

**Dr. Güner Hayri Özsan**

**Dr. Ömür Gökmen Sevindik**





**E-ISBN:** 978-625-95980-9-3  
**ISBN:** 978-625-92323-0-0

**Yayın Tarihi:** 30.10.2025, İstanbul  
**Basım Tarihi:** 03.04.2026, İstanbul

## Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

**Başkan:** Dr. Muhlis Cem Ar  
**İkinci Başkan:** Dr. Şule Ünal Cangül  
**Sayman:** Dr. Fatih Demirkan  
**Araştırma Sekreteri:** Dr. Selami Koçak Toprak  
**Üye:** Dr. Emin Kaya  
**Üye:** Dr. Ali İrfan Emre Teggündüz

**Sahibi**  
Dr. Muhlis Cem Ar

**Sorumlu  
Yazı İşleri Müdürü**  
Dr. Özgür Mehtap

**Medya Direktörü**  
Bengü Timoçin Efe

## Yayın ve Yönetim Yeri

Turan Güneş Bulv. İlbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı  
No: 8 Çankaya - ANKARA  
Tel: +90 312 490 98 97 (pbx) Faks: +90 312 490 98 68

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Konu Editörü, Editör Yardımcıları, Kitap Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

## Yayına Hazırlık

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**  
Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No: 21, Fındıkzade -  
İSTANBUL  
Tel: +90 (530) 177 30 97 / +90 (553) 633 36 23  
E-posta: info@galenos.com.tr  
Yayıncı Sertifika No: 14521

## Baskı

**Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.**  
Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21  
Kat: 2 Seyrantepe Sanayi,  
Kağıthane - İSTANBUL  
Sertifika No: 48150

## ÖNSÖZ

Değerli Okurlar,

Türk Hematoloji Derneği'nin uzun yıllardır sürdürdüğü bilimsel yayın faaliyetler arasında "Hematolog" kitap serisi, alanındaki gelişmeleri izlemeyi ve meslektaşlarımızı güncel bilgiyle buluşturmayı amaçlayan önemli bir kaynaktır. Serinin bu yeni sayısı, "Multipl Myelom" başlığı altında, hastalığın tanı, tedavi ve izlem basamaklarını güncel literatür verileri ışığında değerlendirmekte ve klinik uygulamalarda yol gösterici bir rehber niteliği taşımaktadır.

Bu sayının konu editörlüğünü üstlenen değerli meslektaşlarımız Prof. Dr. Güner Hayri Özsan ve Prof. Dr. Ömür Gökmen Sevindik, alanlarındaki derin bilgi birikimleriyle içeriğin bilimsel kalitesine önemli katkılar sağlamışlardır. Kendilerine bu titiz ve özverili çalışmaları için içtenlikle teşekkür ederim. Ayrıca, her biri kendi alanında uzman olan bölüm yazarlarımızın katkılarıyla, teorik bilgiyi pratiğe dönüştüren kapsamlı bir eser ortaya konulmuştur.

"Hematolog – Multipl Myelom" sayısının, ülkemizdeki hematoloji uzmanlarının ve eğitim sürecindeki genç meslektaşlarımızın klinik karar süreçlerine ışık tutacağına, güncel bilimsel yaklaşımın yaygınlaşmasına katkı sağlayacağına inanıyorum.

Bilimsel üretkenliğin sürdürülebilirliği, ancak bilgi paylaşımı ve iş birliğiyle mümkündür. Bu değerli çalışmaya katkı sunan meslektaşlarıma, kitabın redaksiyon ve düzenlenmesinde büyük emeği olan Bengü Timoçin Efe'ye ve Galenos Yayınevine bir kez daha teşekkür ediyor; yeni "Hematolog" sayısının tüm okurlarımıza yararlı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Muhlis Cem Ar**  
**Türk Hematoloji Derneği Başkanı**  
**Editör**

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Uzun bir aradan sonra Multipl Myelom başlıklı Hematolog kitabımızın tamamlanması ve sizlere sunulmasının mutluluğunu yaşıyoruz. Bildiğiniz üzere Multipl Myelom hematolojik onkoloji pratiğimizde lenfomalardan sonra en sık karşılaştığımız ve takip ettiğimiz bir hastalık. Tanı ve tedavilerdeki gelişmeler hastalıkta istediğimiz oranda kür sağlamamış olsa da yeni tedavi olanakları ile toplam sağkalım sürelerinin katlanarak arttığına tanık olmaktayız. Yeni verilerle ve tedavi yöntemleri ile güncellenmiş olan kitabımızın sizlere ulaşmasında büyük emeği geçen değerli yazarlarımıza, başta Bengü Timoçin Efe olmak üzere tüm THD Ofis çalışanlarımıza ve Galenos Yayınevine en içten teşekkürlerimizi sunarız.

**Prof. Dr. Güner Hayri Özsan**

**Prof. Dr. Ömür Gökmen Sevindik**

**Konu Editörleri**

## İÇİNDEKİLER

### ÖNSÖZ ..... II

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

### ÖNSÖZ ..... III

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan, Prof. Dr. Ömür Gökmen Sevindik

### B-HÜCRE GELİŞİMİ VE PLAZMA HÜCRE FARKLILAŞMASI VE MYELOMAGENEZ.....1

Dr. Vedat Aslan<sup>1</sup>, Dr. Ali Uğur Ural<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

<sup>2</sup>Güven Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

### MONOKLONAL PROTEİN SAPTANMASI VE KANTİTASYONU .....25

Dr. Utku İltar, Dr. Levent Üндar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

### MULTİPL MYELOMDA KEMİK İLİĞİ PATOLOJİSİ .....37

Dr. Derya Demir, Dr. Nazan Özsan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

### MULTİPL MYELOMDA KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANISAL YAKLAŞIM ....51

Dr. Ayşe Tülin Tuğlular<sup>1</sup>, Dr. Pelin Aytan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Fulya Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Merkezi Klinik Sorumlusu, Mersin

### MULTİPL MYELOMDA FISH- İLERİ GENETİK UYGULAMALAR VE GENETİK TEMELLİ MKH .....62

Dr. Sevgi Işık<sup>1</sup>, Dr. Beyhan Durak Aras<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama Araştırma Merkezi, Eskişehir

### MULTİPL MYELOMDA GÖRÜNTÜLEME (BT VE MR TEMELLİ) .....70

Dr. Ali Balcı, Dr. Bengisu Kandemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

### KLİNİK ANLAMLI MONOKLONAL GAMMOPATİLER .....87

Dr. Utku İltar, Dr. Ozan Salim

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

## İÇİNDEKİLER

### ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMMOPATİ.....106

Dr. Utku İltar, Dr. Ozan Salim

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya*

### SMOLDERİNG MULTİPL MYELOM .....119

Dr. Nilay Ermantaş<sup>1</sup>, Dr. Güner Hayri Özsan<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

*<sup>2</sup>İzmir Tınaz Tepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

### MYELOMDA GÜNCEL RİSK BELİRLEME VE NAKLE UYGUN HASTADA BİRİNCİ SIRA TEDAVİ STRATEJİLERİ .....129

Dr. Ömür Gökmen Sevindik<sup>1</sup>, Dr. Ali Zahit Bolaman<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

*<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın*

### MULTİPL MYELOMDA YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ .....141

Dr. Gülkan Özkan<sup>1</sup>, Dr. İtir Şirinoğlu Demiriz<sup>2</sup>, Dr. Mutlu Arat<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji ve Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Ünitesi, İstanbul*

*<sup>2</sup>LİV Vadi Hospital, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

### TRANSPLANTASYONA UYGUN OLMAYAN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMI.....159

Dr. Ahmet Kürşad Güneş<sup>1</sup>, Dr. Gülsüm Özet<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*

*<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi/Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*

### NÜKS VEYA DİRENÇLİ MULTİPL MYELOMDA (RRMM) TEDAVİ STRATEJİLERİ - BCMA HEDEFLİ TEDAVİLER VE CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ DIŞINDA .....176

Dr. Ömür Gökmen Sevindik

*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

### MULTİPL MYELOM TEDAVİSİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLAR .....189

Dr. Güldane Cengiz Seval

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

## İÇİNDEKİLER

### PLAZMA HÜCRE BOZUKLUKLARINDA HÜCRESEL İMMÜNOTERAPİ....223

Dr. Meral Beksaç

İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Ankara Liv Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

### MULTİPL MYELOMDA BÖBREK YETMEZLİĞİ .....232

Dr. Cihan Heybeli

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

### MULTİPL MYELOMDA TROMBOTİK VE KANAMA KOMPLİKASYONLARI .....246

Dr. Tuğcan Alp Kırkızlar<sup>1</sup>, Dr. Demet Çekdemir<sup>2</sup>, Dr. Ahmet Muzaffer Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

<sup>2</sup>Acıbadem Ataşehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

### İMMÜNOGLOBULİN HAFİF ZİNCİR AMİLOİDOZU .....258

Dr. Selin Küçükyurt Kaya<sup>1</sup>, Dr. Ayşe Salihoglu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

### WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ .....288

Dr. Ünal Ataş, Dr. Utku İltar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

### POEMS SENDROMU .....307

Dr. Vildan Gürsoy, Dr. Fahir Özkalemkaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

### KRİYOGLOBÜLİNEMİ, SCHNITZLER SENDROMU VE TEMPI SENDROMU .....321

Dr. Tuba Ersal, Dr. Fahir Özkalemkaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

### MULTİPL MYELOMDA KEMİK HASTALIĞI VE TEDAVİSİ .....335

Dr. Ayfer Gedük

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

## İÇİNDEKİLER

### MULTİPL MYELOMDA GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ.....346

Dr. Atakan Tekinalp, Dr. Ali Ünal

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, Bilim Dalı, Kayseri

### MULTİPL MYELOMDA YANIT DEĞERLENDİRMESİ.....351

Dr. Atakan Tekinalp, Dr. Ali Ünal

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, Bilim Dalı, Kayseri

### MULTİPL MYELOMDA AKIŞ SİTOMETRİSİ VE AKIŞ SİTOMETRİ TEMELLİ ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK .....357

Dr. Ramazan Erdem, Dr. Volkan Karakuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

### MULTİPL MYELOM VE ENFEKSİYONLAR .....367

Dr. Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Dr. Taner Tan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Yalova



## B-HÜCRE GELİŞİMİ VE PLAZMA HÜCRE FARKLILAŞMASI VE MYELOMAGENEZ

### ÖZET

Antikor üretimini gerçekleştiren B lenfositlerin gelişimi karmaşık ve çoklu denetimlerle gerçekleşen bir süreçtir. Oluşturulan antikorların etkisiz olma ihtimali dışında alloantijen olma olasılığı da mevcuttur. Bu nedenle başta CD4+ T lenfositler olmak üzere diğer mekanizmalara ihtiyaç duyar. Bu süreçte B lenfositlerin üç adet kritik genetik değişim görmesi gereklidir. İstenmeyen mutasyonların gelişmesi, malign bir sürecin zeminini oluşturabilir ancak bu mutasyonlar her zaman klinik etki oluşturmayabilir. Ek gelişen mutasyonlar hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtını etkiler. Yeni tedavi seçenekleri sadece myelom hücresi ile ilgili değil myelom mikroçevresi ile ilişkili olarak gelişmiştir. Yeni tedavi yaklaşımları myelom mikroçevresi tarafından etkisiz hale getirilen CD8+ T lenfositlerine yönelik gelişmektedir.

### GİRİŞ

Plazma hücreleri olgunlaşmış B lenfositlerdir ve birincil görevleri antikor üretmektir. B-hücrelerinin olgunlaşma sürecinin ilk aşaması kemik iliğinde gerçekleşir ancak bu olgunlaşma sürecinde B lenfositler olgun görünümde olsalar da antikor üretimi açısından olgunlaşmamıştır. Sonraki aşama lenfoid organlarda gerçekleşir ve antijen bağımlı antikor maturasyonu olarak adlandırılır (Şekil 1).

Kemik iliğinde olgunlaşma için gerekli ilk genetik farklılaşma gerçekleşmektedir. V (Variable), D (Divergence), J (Joint) (VDJ) rearranjmanı yani yeniden düzenlenmesi B lenfositlerinin ürettiği antikor çeşitliliğini artırmaktadır. Antijen bağımsız gerçekleşir.

Dr. Vedat Aslan<sup>1</sup>  
Dr. Ali Uğur Ural<sup>2</sup>

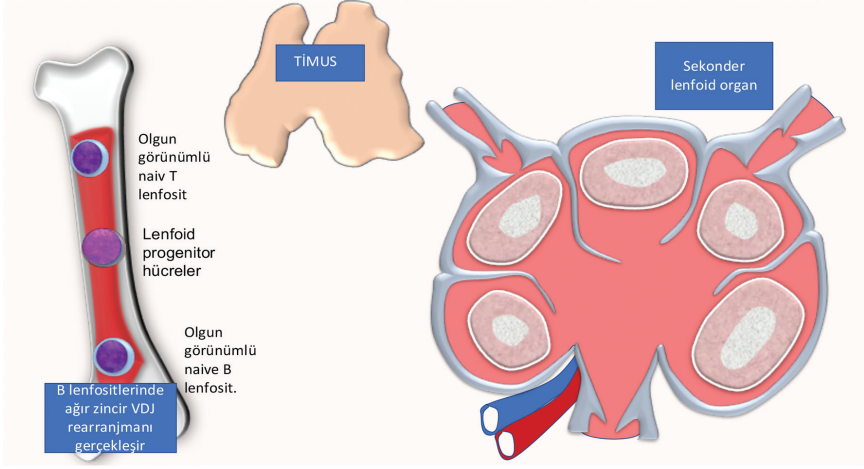
<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Hematoloji Kliniği,  
Antalya  
<sup>2</sup>Güven Hastanesi, Hematoloji  
Kliniği, Ankara

#### E-posta:

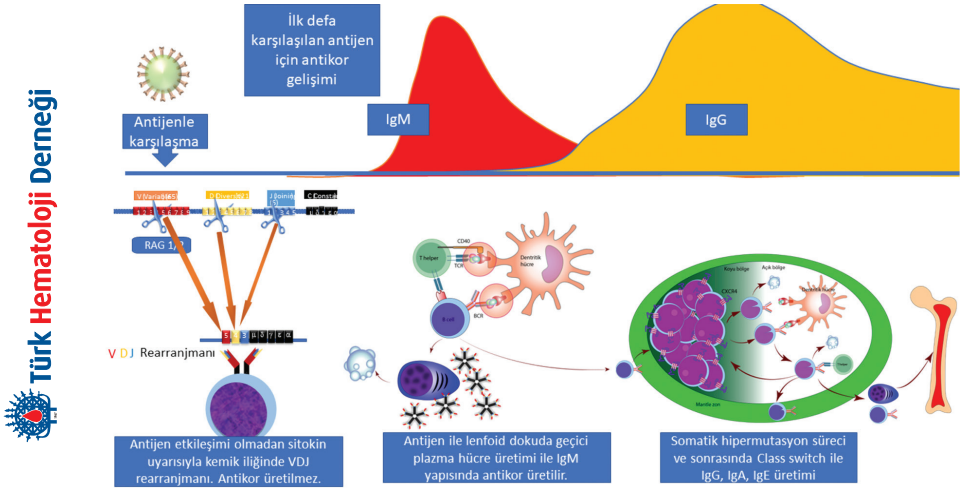
vedataslan21@yahoo.com  
aaural@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

B lenfosit, T lenfosit, Plazma  
hücresi, Kemik iliği, Lenf nodu,  
Antikor, Mikroçevre, Somatik  
hipermutasyon, BCR, VDJ



Şekil 1a. Primer ve skoner lenfoid organlar. T lenfositler için antijen maturasyonu Timus'ta gerçekleşir



Şekil 1b. İlk defa karşılaşılan antijen için B lenfositlerin olgunlaşma süreci ve bu süreçte üretilen antikor türleri. Antijen ile ilk karşılaşma durumunda IgG ve IgM aynı anda oluşmaz

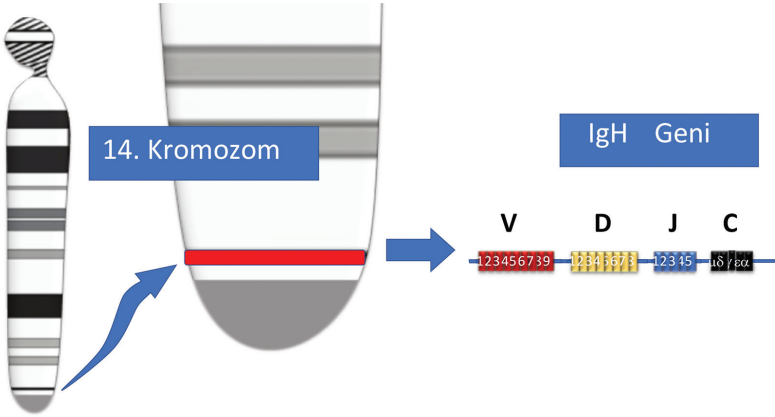
Ig: İmmüoglobulin

## B-HÜCRESİNDE GERÇEKLEŞEN İMMÜNOGLOBULİN İLİŞKİLİ GENLERİN DÜZENLEME EVRELERİ: (B LENFOSİTLERİN MATURASYON SÜRECİ)

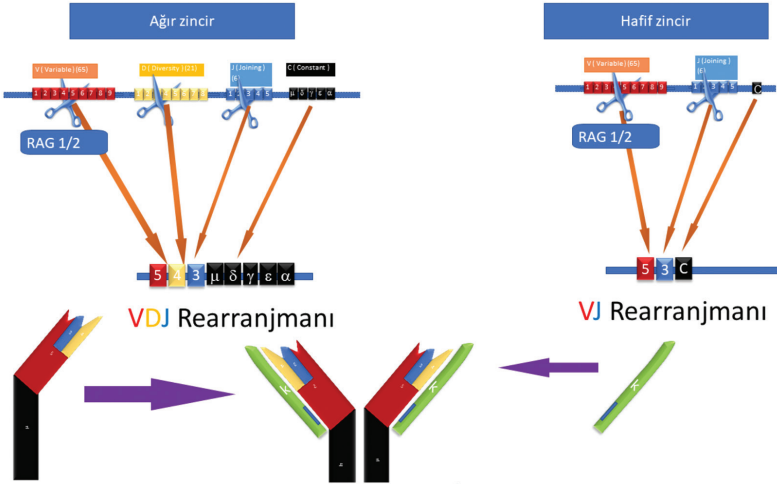
### 1. VDJ YENİDEN DÜZENLENMESİ

Kemik iliğinde prolenfositlerden olgun görünümlü B lenfositlere dönüşürken gerçekleşen bu genetik düzenleme immüoglobulin ağır ve hafif zincirlerde gerçekleşmektedir.

Antikorların en önemli yapısını oluşturan ağır zincirin geni 14. kromozomda bulunmaktadır. Ağır zincir geninin VDJ bölgesinde bulunan genlerden rastgele olarak sadece birer gen seçilmesiyle çok sayıda çeşitlilikte antikor yapılabilmektedir (1). VDJ bölgelerindeki gen sayısı  $65 + 27 + 6$ 'dır. Bunlara self antijen genleri dahildir. Üçlü kombinasyonla oluşabilecek antikor çeşitliliği sayısı 11.000'dir. Hafif zincir rekombinasyonu ile birleştirilince oluşturulabilecek kombinasyon sayısı  $3.5 \times 10^6$  dir. Oysa dünyadaki antijenler milyarlarca. Yani antikor çeşitliliği için gerekli diğer mutasyon süreci lenfoid organlarda gerçekleştirilmelidir.



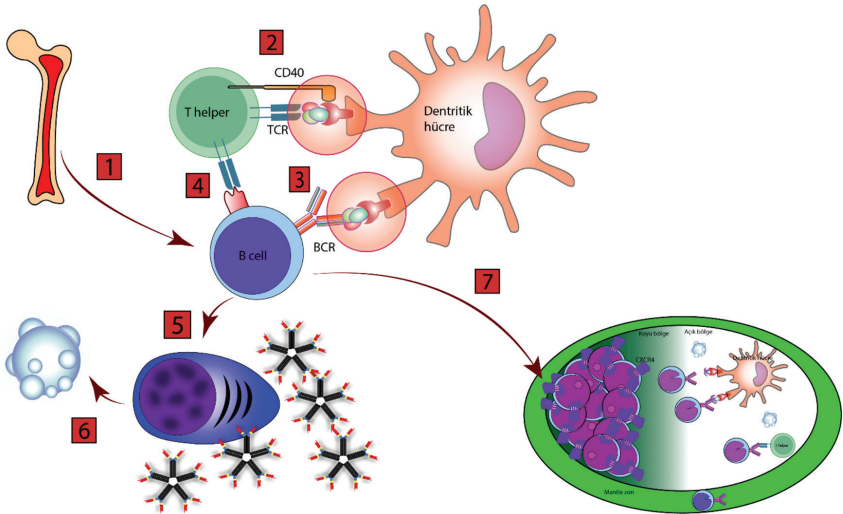
Şekil 2a. 14. kromozomda bulunan immüoglobulin ağır zincir geni



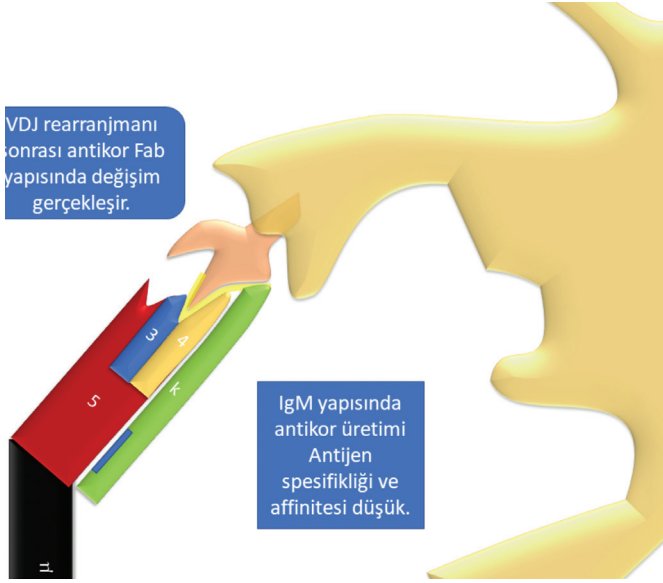
Şekil 2b. Bir immüoglobulin G yapısı için gerekli ilk düzenlemeler. İki ağır zincir ve iki hafif zincir yapısı

Sadece B ve T lenfositlerde gerçekleşen bu düzenleme ile ilk antikor üretimi gerçekleşir. Ancak bu antikor yüzey antikoru şeklindedir ve antikorların antijen sunan hücrelere bağlanan Fc kısmı eksik olarak üretilmektedir. İmmünglobulin (Ig) M yapısında olan bu membran yüzey antikoru B-cell receptor (BCR) olarak da bilinmektedir (KML'deki BCR farklı proteindir). T-hücresindeki yeniden düzenleme ile T-cell receptor (TCR) reseptörü ortaya çıkar. Yeterli sayı ve çeşitlilikte üretilen olgun görünümü antikorların belirli antikorlara özgül değişime uğraması için sekonder lenfoid organlara ulaşması gerekmektedir.

VDJ rearranjanmanında kullanılan enzimler RAGs (recombination-activating genes) ve TdT'dir (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase). İkaros genleri ile kontrol edilmektedir. Sitokinler aracılığıyla uyarılır.



**Şekil 3.1:** Olgun görünümü B lenfositler dolaşıma geçtikten sonra kısa zamanda sekonder lenfoid organlara varırlar. **3:** Öncelikle antijene en uygun olan B-hücresinin seçilmesi gereklidir. Bu nedenle antijeni sunan dendritik hücreler ile karşılaştığında B lenfosit yüzeyindeki BCR yani yüzeyel IgM antikoru bağlanma gücü (afinite) değerlendirilmesi yapılır. **5, 6, 7:** Antijene zayıf da olsa bağlanan B lenfositler olgunlaşma sürecine devam edebilirken antikorları antijene bağlanmayan B lenfositler apoptozis sürecine girerler. **2 ve 4:** Antikor maturasyonu için onaylanan bu B lenfositlerdeki BCR reseptörleri ayrıca T helper hücreleri tarafından da kontrol edilir çünkü bu antikorlar insan antijenlerine de güçlü bağlanabilecek özellikle de olabilirler. Otoimmün bir olay gelişmemesi için bu önemli bir adımdır.



**Şekil 4.** VDJ reorganizasyonu sonrası oluşan IgM yapısındaki antikor antikorla zayıf da olsa bağlanır ancak bağlanma güçlü değildir ve başka antijenlere de bağlanabilme ihtimali vardır

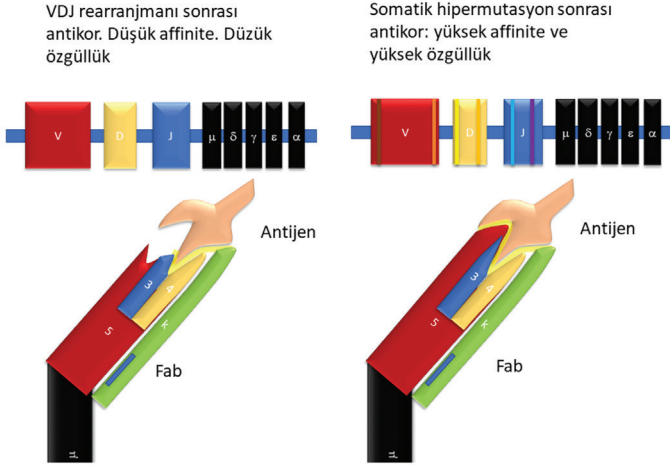
VDJ: V (Variable), D (Divergence), J (Joint), Ig: İmmüoglobulin

Olgunlaşma sürecine girmesi kabul edilen B lenfositler çoğalma sürecine girerler. Çoğalan B lenfositlerin bazıları olgunlaşma sürecinin devamı için lenfoid organlardaki germinal merkeze ilerler. Diğer hücreler kısa yaşam ömrüne sahip plazma hücrelerine dönüşürler ve IgM antikorları üretirler (Şekil 3). Akut enfeksiyon sürecinde ilk aşamada ve kısa sürede IgM yapısında antikor üretilmesinin sebebi budur. İlk defa karşılaşılan bir antijen için IgG, IgA, IgE yapısında antikor gelişimi diğer genetik değişiklikleri gerektirmektedir. IgM yapısındaki antikor çok büyük olduklarından belirli dokulara geçememektedirler. Antijenlere bağlanma gücü daha zayıftır (Şekil 4). Özgüllükleri düşük olduklarından otoimmün hadiseler az da olsa görülebilmektedir. Olgunlaşma sürecinin devamı bağışıklık sisteminin mükemmelliğe erişmesi için gerekli bir aşamadır. Bir sonraki aşama somatik hipermutasyondur.

## 2. SOMATİK HİPERMUTASYON

VDJ yeniden düzenlenmesi ile ortaya çıkan antikor çeşitliliği antijenlere özgül antikor üretimi için yeterli olmadığından antijene daha özgül ve bağlanma gücü daha fazla olan antikor gelişimi şarttır (Şekil 6). Lenfoid organların germinal merkezi koyu ve açık alan olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır. Koyu bölge, B lenfositlerinin somatik hipermutasyona uğradıkları alandır. Burada B lenfositler güçlü sitokin uyarılarıyla çoğalmaya başlarlar. Prolenfositler gibi iri hücrelere dönüşen B lenfositlerde Ig ağır zincirinde çok sayıda yerde nokta mutasyonlar gelişir. Az sayıda olgun lenfositlerden çok sayıda ama hipermutasyonlar sayesinde birbirinden farklı yüzey antikorları üretilir. Normalde insan vücudunda gelişebilecek mutasyonların hızından  $10^5$ - $10^6$  kat daha hızlı mutasyon gelişir. Bu nedenle hipermutasyon olarak adlandırılır (Şekil 5). Germinal merkez koyu alanda B lenfositlerin BCR ekspresyonları yoktur ve bu bölgede kalmaları için CXCR4 yüzey antijenleri ekspresyonu vardır. Bu aşamada lenfoma ve multipl myeloma (MM) gelişiminde rol alan translokasyonlar izlenebilmektedir. Ayrıca hiper veya hipodiploidi de

gelişebilir. Hipodiploidi apoptozis ile sonuçlanmaktadır. Bazı translokasyonların gelişimi lenfoma gelişimine yol açarken bazı translokasyonlar ve hiperdiploidiler koyu zondan açık zona geçiş için engel oluşturmazlar ve plazma hücreye dönüşümü tamamlayabilirler. Bu mutasyonlara primer mutasyonlar denir (erken driver mutasyon) ve monoklonal gammopati önemi belirlenmeyen (MGUS) dahil tüm myeloma gelişim evrelerinde başlangıç mutasyon olarak rol alırlar. Plazma hücre dönüşümü sonrasında gelişen ikincil mutasyonlar (geç driver mutasyon) hastalığın progresyonuna neden olurlar.



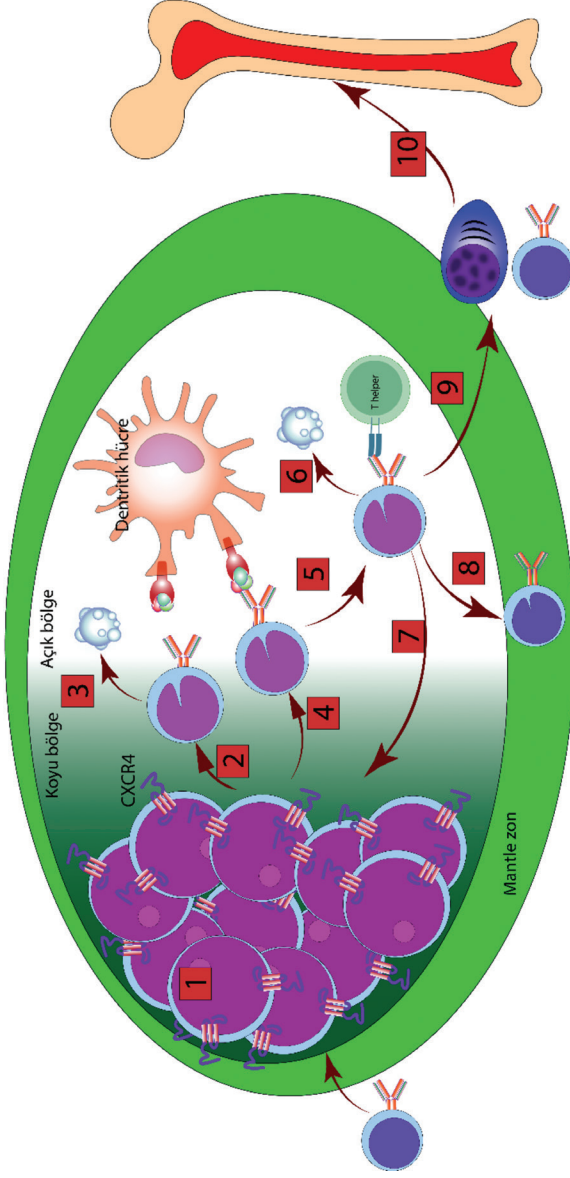
**Şekil 5.** Somatik hipermutasyon sürecinde nokta mutasyonlar sonucu daha yüksek afiniteye ve özgüllüğe sahip antikolar üretilir. Bu süreçte sadece IgM antikoru üretilir

VDJ: V (Variable), D (Divergence), J (Joint), Ig: İmmüoglobulin

### 3. CLASS SWITCH

Sınıf değişimi antikoların tüm vücutta etkin şekilde kullanılabilmesi için gerekli son genetik değişikliktir. Bu değişiklik ile sadece IgG, IGA ve IgE türünde antikor üretilmektedir. Daha önce genetik olarak değişime uğramayan antikor ağır zincir geninin C (Constant) yani sabit bölgesindeki mü geni inaktive olur ve her B lenfositlerden sadece bir C bölgesi aktive edilir. Yani bir B lenfosit sadece bir çeşit antikor üretebilir hale gelir. Hafif zincir için de böyle bir durum vardır. Öncelikli tercih kappa hafif zincir yönündedir. Eğer kappa üretimi başarısız olursa lambda hafif zinciri üretilir. Eğer lambda zinciri de üretilemezse hücre apoptozise girer. Sağlıklı plazma hücrelerinin çoğunluğu kappa hafif zincir üretir. Ağır zincir üretiminde defekt olsa da malign hücrelerde çoğalma devam edebilir. Bu durumda hafif zincir myelomu gelişmektedir.

Sınıf değişimi sonrası olgunlaşma sürecini tamamlayan B lenfositler hafıza B-hücre sine veya plazma hücre sine dönerler. Plazma hücreleri yüzey antijenleri sayesinde hedeflenerek (homing) kemik iliğine göç ederler. Plazma hücreleri gelişimi çok büyük oranda sadece sınıf değişimi sonrasıdır. Bu nedenle IgM myelomu çok çok nadirdir. Sınıf değişimi sonrası üretilen IgG antikolarının affinite ve özgüllüğü IgM antikolarlarından daha fazladır. Ayrıca inflamasyon olan bölgelere geçebilirler. Çok uzun ömürlü plazma hücreleri tarafından üretildikleri için uzun süre boyunca plazmada sekrete edilmeye devam edebilirler.



**Sekil 6.** Lenfoid folikülde gerçekleşen antijen matürasyon süreci. **1:** Çoğalma ve hipermutasyon süreci bitince CXCR4 antijeni azalır ve B lenfositler açık alana geçerler. **2, 4:** Bu süreçte bağlanan yüzeyel antikorlara (BCR) ekspresyonu tekrar ortaya çıkar ve burada dentritik hücreler tarafından sunulan antijenlerle test edilirler. **3:** Mutasyon sonrası daha önce antijene bağlanamazlarsa apoptozis sürecine girerler. **5:** Antijene güçlü şekilde uyumlu olan B lenfositler ise olgunlaşma sürecine devam edebilirler ancak öncelikle self antijen aşısından T helper hücreleri tarafından onaylanmaları gerekir, çünkü hipermutasyon sonrasında otoimmün olaylara yol açabilecek antikorlar da gelişebilir. **6:** Self antijen özellikli B lenfositler de apoptozis sürecine girerler. **9:** Somatik mutasyon sonrası antijene karşı daha güçlü ve özgül olan antikor oluşturabilecek B lenfositler artık IgG, IgA, IgE türünde antikor üretilebilecek için sınıf değişimi (Class Switch) sürecine girerler. Ancak seçilmiş B lenfositlerin tümü bu süreci yaşamaz. **8:** Bazıları marjinal zonda bir sonraki oluşabilecek antijen katışlaşması için beklerken 7 bazıları ise germinal merkez koyu alana tekrar geri döner ve daha fazla uyumlu ve daha fazla güçlü bağlanma özelliğine sahip antikor üretilebilecek için somatik hipermutasyona devam ederler

*Ig: İmmünglobulin*

## MULTİPL MYELOM MİKROÇEVRESİNDE STROMAL HÜCRELERİN ÖNEMİ

Myelom hücreleri stromal hücrelerden RANK üretimini artırarak osteoklastların aktivasyonunu sağlar ve asit salgıları ile osteolizise neden olurlar. Myelom hücreleri için osteoklastlar tümör ilişkili makrofaj (TAM) görevi görerek kemik iliğinde mikroçevre genişlemesi sağlarlar. Myelom hücrelerinin aşırı çoğalması ve bunu karşılamak için osteoklastların daha fazla çalışarak daha fazla osteolizise neden olması durumunda hastada hiperkalsemi gelişmektedir. Osteoklastların oluşturduğu litik bölgeler genellikle hipoksik bölgelerdir bu nedenle myelom hücreleri bu bölgelere ilerlediklerinde yeni damarlanmaların hızı da artar.

Damarlanma artışı myelom hücrelerinin özellikleri nedeniyle hayati özelliğe sahiptir. MM hücrelerinin sadece çoğalması için değil ciddi oranda protein sentezi ve oluşturdukları antikorların dolaşıma geçmesi için de gereklidir. Oluşan proteinlerin golgi cisimciğinde modifikasyonları sonrasında artık protein ürünleri veya bozuk antikorların yıkımının da sağlanması gereklidir. Bunu proteosomlar yapmaktadır. Yüksek enerji gerektiren bir işlem olduğundan damarlanma ile enerji ihtiyacının sağlanması gereklidir. Ayrıca parçalanamayan RNA ve protein artıklarının da veziküler cisimciklerin (exozomlar gibi) dolaşım yolu ile atılması gereklidir.

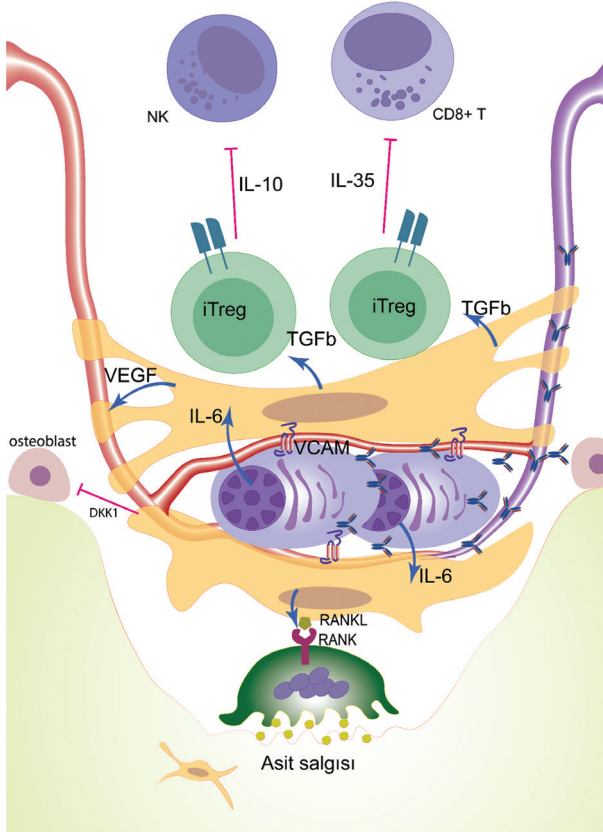
Myelom hücreleri proliferasyon hızını artırdıkça kemik iliğinde güçlü bir şekilde var olan hücresel immün sistemden de korunmalıdırlar. Stromal hücreler uyarıldıklarında transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) üreterek T regülatuar hücrelerin aktifleşmesine ve immün kalkan oluşturmasına neden olurlar. Aktif CD4+T reg hücreler CD8+ T-hücreleri ve Natural Killer (NK) hücrelerinin aktifleşmesini engellerler. Bu sistem IL-2 aracılıklı bir sistemdir.

## MULTİPL MYELOM MİKROÇEVRESİNDE REGÜLATUAR T (Treg) HÜCRELERİN ÖNEMİ

CD4+ T-hücrelerinin (Th17) farklılaşması sonucu gelişen Treg hücrelerin gelişim yeri asıl olarak Timus'tadır (nTreg). Ancak bazı sitokinlerin uyarımı ile (özellikle IL-6 ve TGF- $\beta$ ) CD4+ T lenfositler malign süreçlerde gelişebilmektedir. Bu tür Treg hücreler indüklenmiş veya adaptif (induced) iTreg/aTreg olarak isimlendirilirler. CD25 yani IL2R $\alpha$  reseptörü eksprese ederler ve *FOXP3* geni aktiftir (2).

iTreg gelişimi için gerekli olan TGF $\beta$  ayrıca Treg hücreler tarafından da sentezlenir ve salgıladıkları IL-10 ve IL-35 ile efektör T lenfositleri yani CD8+ sitotoksik ve NK hücrelerinin inhibisyonuna neden olurlar. Bu durumda CD8+ sitotoksik T lenfositlerde TCR ekspresyonu azalmaktadır. Bu sürece T-cell exhaustion yani tükenmesi adı verilmektedir. Treg hücrelerinin ayrıca Granzym enzimi de üretilip efektör T-hücrelerinin apoptoziye girmesine de neden olabilmektedir.

Treg hücrelerinde Ikaros ve Ailos proteinleri IL-2 üretimini baskılar ve bu da T regülatuar hücrelerinin inhibitör rolünü sağlamaktadır. Bu proteinlerin ubiquitinizasyon ile yıkımını sağlayan E3 ligaz proteini Cereblon da içermektedir ve bu da IMiD grubu ilaçların hedeflerindedir (3).



Şekil 7. Myelom mikroçevresi şematik görünüm

## MULTİPL MYELOM MİKROÇEVRESİNDE OSTEOLASTLARIN ÖNEMİ

Kemik iliğine göç eden plazma hücreleri çok fazla üretim yapmak için mikroçevre ile uyum sağlarlar ve çoğalırlar. Hem üretim yapıp hem de çoğalabilmeleri için mikroçevrenin enerji ve oksijen desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle yüzey reseptörleri ile stromal hücrelere tutunurlar ve ürettikleri sitokinler ile yeni damar gelişimini artırır. Bu çoğalma süreci sırasında bazı hücreler kök hücre özelliğine sahip olurlar ve kemik iliği kemik lamellerinin yüzeyini tamamen kaplayan osteoblastlara tutunurlar. Çoğalıp antikorlar üreten plazma hücreleri sistemik salınan sitokinler sayesinde yaşamlarını devam ettirirler ancak sitokin salınımı azaldıkça plazma hücrelerinin çoğalma ve antikor üretimi bazal düzeye iner. Plazma hücre sayısı kemik iliğinde %1'in altına iner. Plazma hücreleri olgunlaşma süreçlerinden sonra neredeyse ölümsüz olarak hayatlarına devam eder. Bu durumu sağlayan en önemli olay kök hücre formunda osteoblastlara tutunarak hayatlarına devam etmeleridir. Bundan sonraki antijen uyarılarında tekrar çoğalmaları gerektiğinde memory B-hücreleri şeklinde self renewing ile bir kopya üretilip kopya B-hücresinden çoğalarak

antikör üretimine devam ederler. Osteoblastlar tüm hematopoetik kök hücrelerinin tutunarak istirahat halinde ömür boyu kalmasını sağlayan hücrelerdir. Aslında stromal kök hücrelerin hipoksik ortamda dönüşmüş şeklidir.

## MULTİPL MYELOM MİKROÇEVRESİNDE OSTEOKLASTLARIN ÖNEMİ

Kemik hastalığı MM'de morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir komplikasyondur. Kemik hastalığının gelişimindeki en önemli patogenetik mekanizma çeşitli araçlarla iskelet sisteminin hemen her yerinde ortaya çıkabilen osteoklastik aktivitede artış ve osteoblastik aktivitede azalmadır. Osteoklastlar makrofaj grubundaki çok çekirdekli hücrelerdir. Sitokinlerden özellikle IL-6 aracılığıyla öncül monositoid hücrelerden farklılaşırlar. MM'de stromal hücrelerin aşırı IL-6 üretmesi ile kontrolsüz şekilde çoğalırlar. Oluşan osteoklastlar kemik lamellerine yerleşirler.

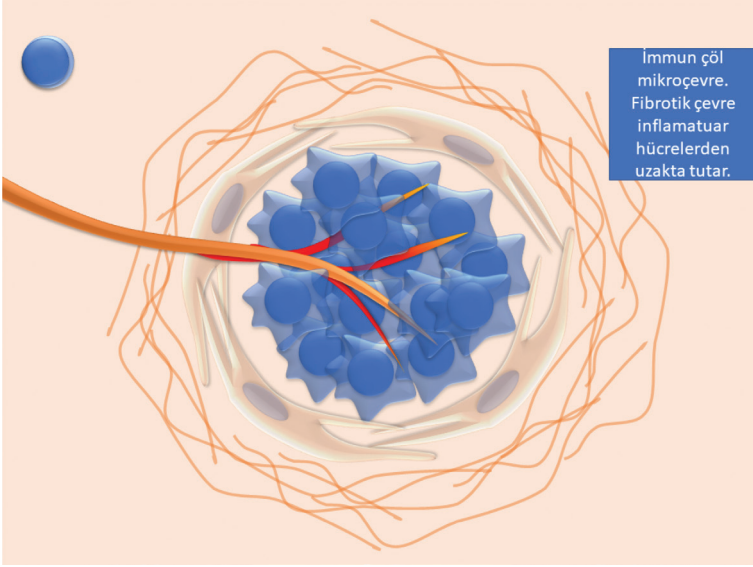
Normal şartlarda osteoklastlar, yüzeyindeki RANK (reseptör activator NfKb) reseptörlerinin, osteoblastlar tarafından üretilen RANKL (Reseptör Activator NfKb Ligand) aracılığıyla uyarılmasıyla aktifleşirler. Böylece asidik aktiviteye sahip salgılar ile kemik lamelleri parçalanır, parçalanmış ürünler de osteoklastlar tarafından elimine edilir. Osteoklastlar, hareketli uzantıları ile kemik lamellerinde ilerler.

Sağlıklı bir insanda mikrokraklar osteositlerin apoptozisine sebep olur. Bu uyarı osteoblastlardan RANKL sentezini sağlar. RANKL uyarısıyla aktifleşen osteoklastlar kemik lamellerinde gelişen mikrokrak (küçük çatlaklar) bölgesinde litik bir alan oluşturur. Bu bölge temizlenince osteoblastlardan osteoprotegerin (OPG) üretimi gerçekleşir. Bu da sentezlenen RANKL'ları bloke eder ve osteoklastların aktivitesini durdurur. Sonrasında ise osteoblastlar bu litik bölgeyi doldurarak kemik lamellerini onarırlar.

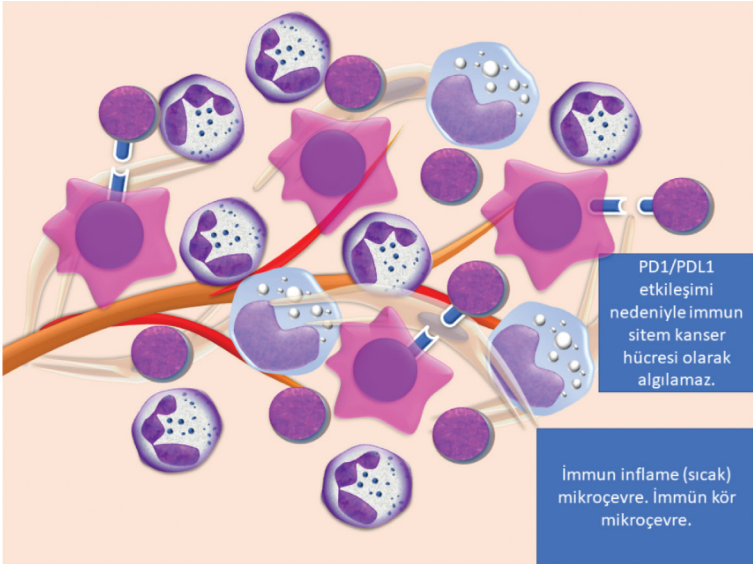
MM'de mikrokrak uyarımı olmadan myelom hücrelerinin sitokin aracılıklı uyarısıyla stromal hücrelerden aşırı RANKL üretimi vardır. OPG'ler RANKL inhibisyonu için yeterli gelmez. Bu nedenle kontrolsüz litik lezyonlar gelişir. Kemik lamellerindeki litik bölgeler myelom hücrelerinin daha fazla çoğalabilmesi için yer açar. Bu bölgelerde myelom hücreleri oksijen ve besin desteğinin sağlanması için yeniden damarlaşmayı (neovaskülarizasyonu) artırırlar. Magnetik rezonans incelemelerinde saptanan lezyonlar, damarlanması atılmış ve tümoral yapı oluşturan bu myelom yapısından oluşur. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde bu bölgeler litik lezyonlar olarak görünür. Osteoblastlar da baskılandığı için bu litik lezyonlar onarılamaz ve büyük kırıklara neden olabilir.

## MULTİPL MYELOM VE DİĞER KANSERLERDE MİKROÇEVRE TÜRLERİ

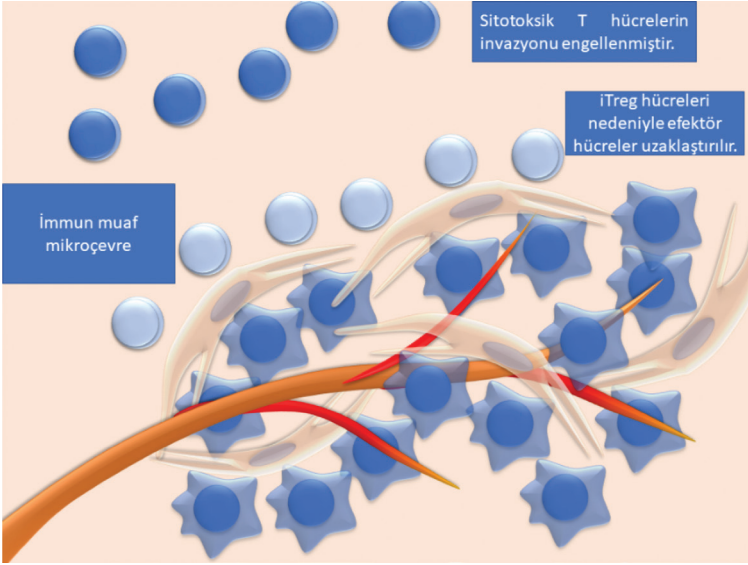
MM diğer solid tümörlerden farklı bir mikroçevreye sahiptir. Sahip olduğu mikroçevrede fibrozis beklenen bir bulgu değildir. İmmün sistemin güçlü olduğu kemik iliğinde olmasına rağmen sitotoksik T lenfositler ve NK hücrelerinden korunurlar.



**Şekil 8.** Immune desert mikroçevre: Tümör içinde veya çevresinde immün sisteme ait hücre izlenmez (soğuk tip). Doku fibröz bir duvar ile korunmaktadır. Solit tümörlerin bazılarında görülür



**Şekil 9.** Immune blind mikroçevre: Tümör dokusu efektor hücreler ile infiltridir. Ancak PD1/PDL1 etkileşimi nedeniyle efektor hücreler sitotoksik etki yapamaz. Dokunun yoğunluğu inflamatuvar hücrelerden oluşur. pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide yüksek fluorodeoksiglukoz tutulu yapılar (sıcak tip). Anti-PD1/PDL1 tedaviler, bu tür tümörlerde etkilidir. Örneğin; Hodgkin lenfoma

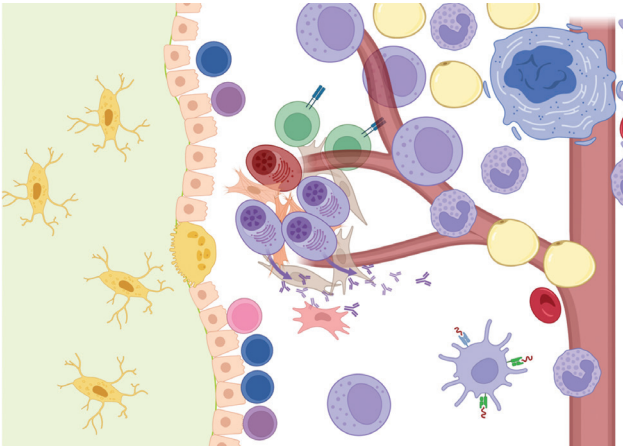


**Şekil 10.** Immune excluded mikroçevre: İmmün sistemin efektor hücreleri (CD8+ sitotoksik T-hücreler ve NK hücreleri) tümör dokusu etrafında mevcuttur ama tümörü infiltrate etmesi etkisizleştirilmiştir (T-cell exhaustion durumu mevcuttur). Tümör hücrelerini destekleyen stromal hücreler T-helper hücrelerinin iTreg'lere dönüşümünü sağlar ve immün sistemin baskılanmasına neden olur. PD1 ve PDL1 ekspresyonu mevcut olsa da anti-PD1/PDL1 inhibitörleri etkisizdir. Örneğin; multipl myelom

## MULTİPL MYELOM'UN EVRELERİ

### MGUS/Smoldering Myelom

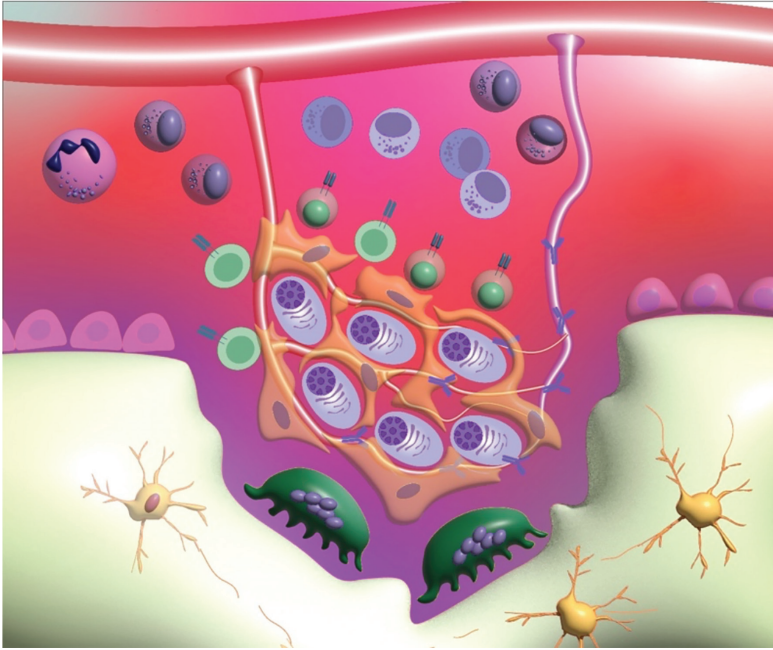
MM gelişiminde moleküler olarak üç farklı basamak vardır. Bunlardan ilki normal plazma hücrelerinin MGUS'a ve yavaş ilerleyen MM'a (SMM) dönüşmesi ve diğeri de MGUS/SMM'dan MM'a ilerleme ve son basamak da hastalığın ekstramedullar hastalığa (EMH) evrilmesidir.



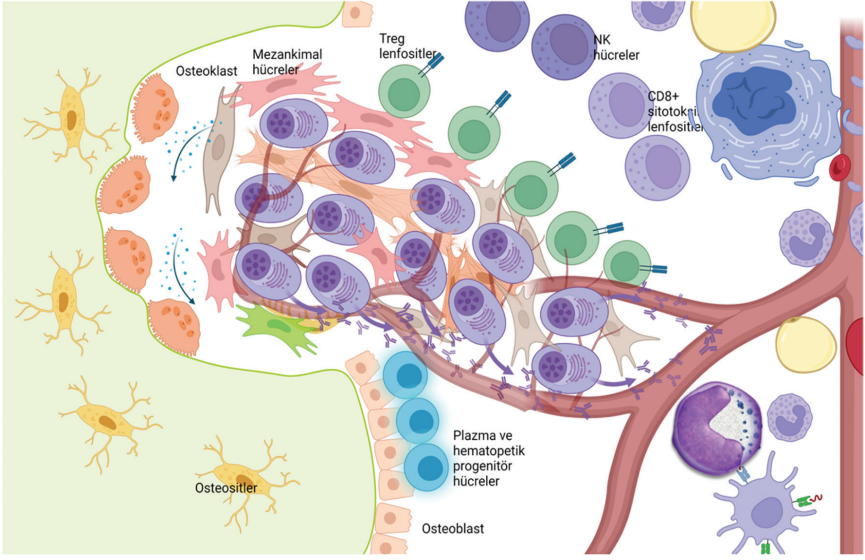
**Şekil 11.** MGUS veya smoldering myelomda mikroçevre (illüstrasyon Biorender ile üretildi)

MM, Smoldering myelom ve MGUS'ta ortak izlenen başlatıcı genetik bozukluklar 14. kromozomun eşlik ettiği translokasyonlar ve/veya trizomilerdir. Bu mutasyonlar germinal merkezde oluştuklarında malign transformasyon ve proliferasyon özelliği göstermeyen ama apoptozise de yol açmayan, plazma hücre gelişimi için gerekli class switch aşamasına da izin veren mutasyonlardır. Bu mutasyona sahip B-hücreleri plazma hücresine dönüşüp kemik iliğine gittiklerinde proliferasyon avantajına sahip olsalar da öncelikle MGUS aşamasında kaldıkları düşünülmektedir (4). Kemik iliği plazma hücre oranı düşüktür (%60 altında). Mikroçevre ilişkisi dengelidir ve bu nedenle anemi gelişmez. Osteoklast aşırı aktivasyonu olmadığından litik lezyonlar gelişmez ve hiperkalsemi görülmez. Antikor üretimi sınırlı olduğundan renal yetmezlik beklenmez. Diğer plazma hücrelerine göre antikor üretimi belirli sınırlar içindedir (tutulu hafif zincir oranı 100'ün altındadır). İmmün sistemden korunsa bile ikincil mutasyonlar bu aşamada gerçekleşmediği düşünülmektedir. İkincil mutasyonlar ile MM kliniğine dönüş izlenmektedir (Şekil 11).

### Multipl Myelom Evresi



Şekil 12. Multipl myeloma evresi şematik çizimi (Adobe Illustrator ile üretildi)

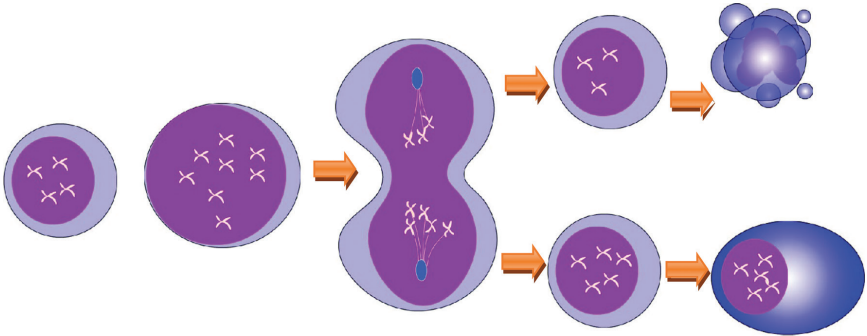


Şekil 13. Multipl myeloma evresi (Biorender ile üretildi)

MGUS/SMM olguları uzun yıllar boyunca evrimsel ilerleme göstermeksizin IgH yer değiştirmeleri ve HD genetik anormalliklerini taşıdıklarından, bu tip anormallikler MM'nin evrimsel dönüşümünde gereklidir ancak yeterli değildir. MM'de mikroçevre: Stromal hücre desteği daha güçlüdür. Proliferasyon hızı ile mutasyon hızı da arttığından ek mutasyonlar apoptozise direnç sağlar. Damarlanma arttığı için artmış çoğalma hızı ve antikor üretimi desteklenebilmektedir. Kemik iliği stromal hücreler ile ilişkisi çok önemli olduğundan osteoklastların aşırı uyarımı ve osteoblastların inhibisyonu ile kendi mikroçevresinde genişleme sağlayabilir (litik lezyonlar ve hiperkalsemi). Aşırı ve hızlı antikor üretimi nedeniyle dengesiz hafif zincir üretimi gelişir ve böbrek yetmezliğine yol açabilir (5).

## MULTİPL MYELOMDA GÖRÜLEN MUTASYON TÜRLERİ

### Hiperdiploidi

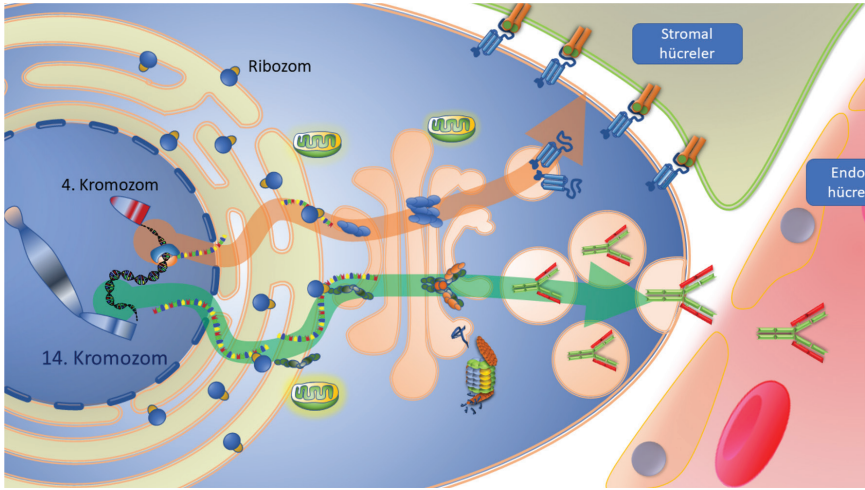


Şekil 14. Germinal merkezde primer mutasyon olarak hiperdiploidi gelişimi

Germinal merkezde proliferasyon sırasında bazı hücrelerde hiperdiploidi bazı hücrelerde hipodiploidi gelişir. Hipodiploid hücreler apoptozise girerken hiperdiploid olanlar olgunlaşma sürecine devam edip plazma hücresine dönüşebilirler (Şekil 14). Kemik iliğinde plazma hücresi iken MM'ye dönüşme süresinde ikincil mutasyon olarak hipodiploidi görülebilir. Hipodiploidi kötü prognoz göstergesidir.

İkincil mutasyonlardan en önemli mutasyonlar 17p delesyonu, p53 mutasyonu ve 1q ampifikasyonudur. Bu mutasyon ile artmış proliferasyon hızı ve apoptozis direnci gelişen plazma hücreleri stromal hücrelerin de daha aktif çalışmasını sağlayarak daha güçlü immün kalkan oluştururlar.

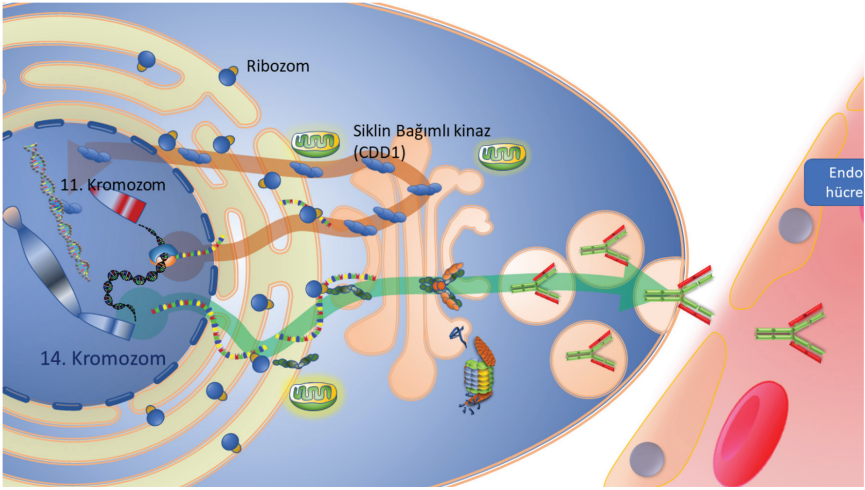
### Adhezyon Molekülü İlişkili Translokasyonlar



**Şekil 15.** Stromal bağlanma güçlü olduğundan immün koruma güçlüdür. Sitokin uyarımından bağımsız stromal ilişki mevcut

En önemli translokasyonlardan t(4;14) (q16;q23) yer değiştirmesidir (Şekil 15). NSD2 ve FGFR3 düzenlenmesini bozar, NSD2'de hücre proliferasyonuna ve malign dönüşüme ve hücresel adezyonda değişikliğe sebep olur, FGFR3 ise MAPK yolağını aktifler (6). Benzer şekilde t(14;16) (q32;q23) ve t(14;20) (q32;q11) kromozomal yer değiştirmelerinin hedef genleri cyclin D2 olan c-Maf ve MafB transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır. Maf ailesi genleri de CCND2 ekspresyonunu artırır, bu da hücre bölünmesini ve DNA sentezini hızlandırır. MafB ekspresyonunun artması, hücrelerin proliferasyonunu artırır ve hücreleri ilaca-bağımlı apoptozisten korur (7).

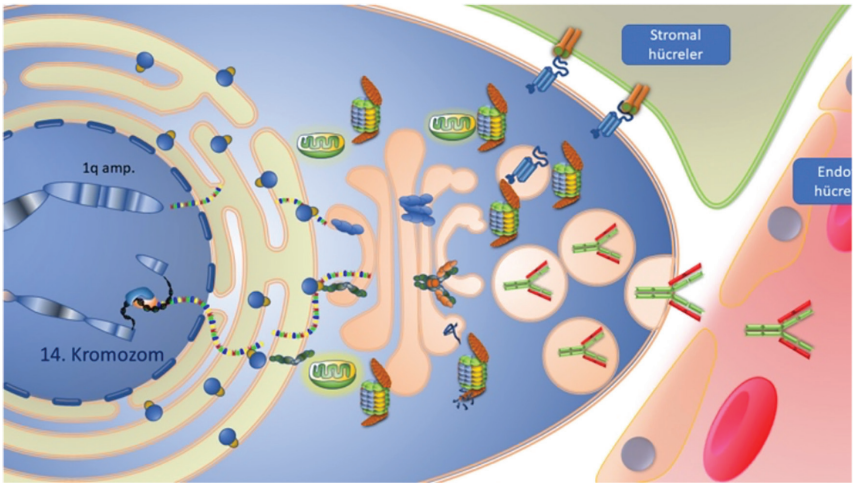
## Siklin Bağımlı Kinazlar (CDK) İlişkili Translokasyonlar



**Şekil 16.** Siklin bağımlı kinaz ilişkili mutasyon ile kontrolsüz çoğalma döngüsü gerçekleşir

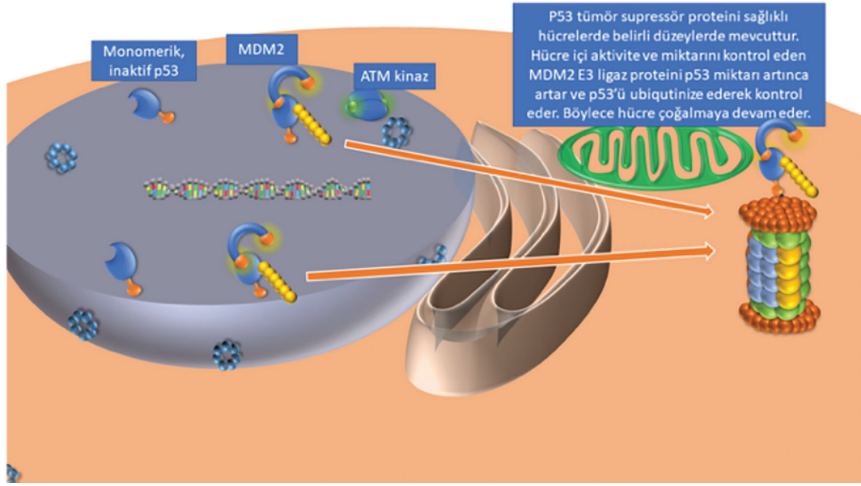
t(11;14) siklin D1 ve t(6;14) siklin D3 aşırı bir şekilde çoğalma mevcut. Antikor sentezi için RNA sentezi arttıkça siklin D1 ve D3 de artarak çoğalma uyarısı oluşur. İstirahat halindeki plazma hücrelerine veya post-Germinal Merkez B-lenfositlerine büyüme avantajı sağlar (8). CD56 negatif olan bu translokasyonda stromal ilişki diğer translokasyonlara göre daha zayıftır. Periferik kanda plazma hücre izlenebilir. Prognoz hiperdiploidlerden daha kötü olmasına rağmen t(4;14)'den daha iyidir. Mitokondrial bcl-2 inhibiyonu ile interensek kaspaz yolu başlatılabilir ve çok iyi yanıt alınır.

## İkincil Mutasyonlar

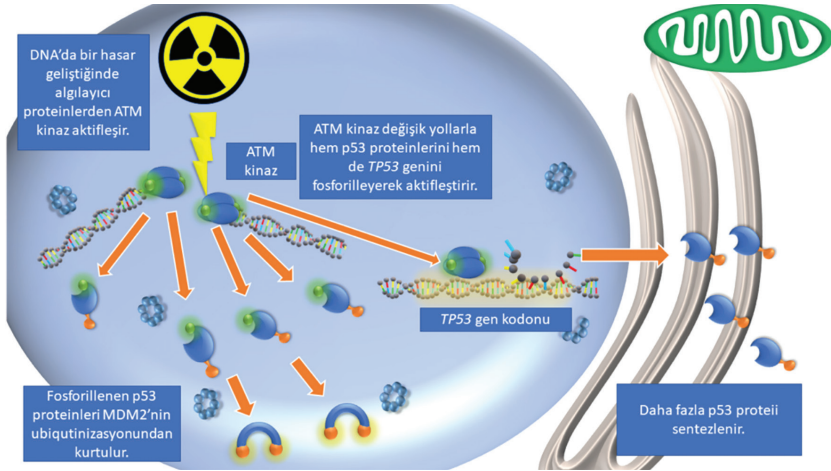


**Şekil 17.** 1q ampfikasyonu

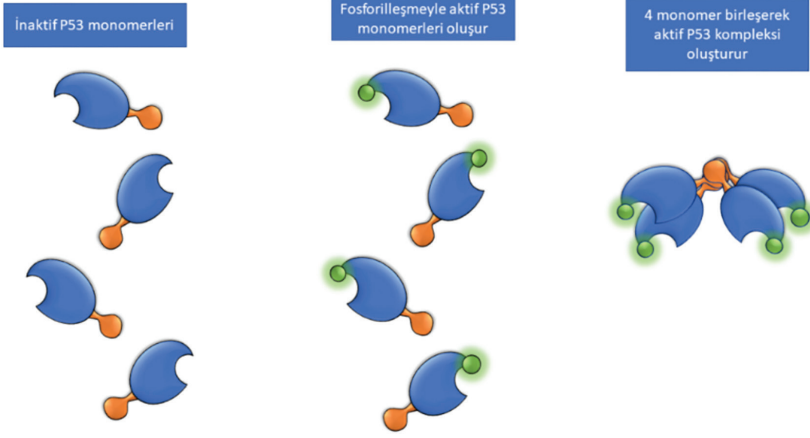
İkincil mutasyonlar en önemlilerden biri 1q ampifikasyonudur. Bu mutasyon ile 1q kısa yolundaki genlerin aşırı ekspresyonu gerçekleşir. Bu mutasyon myelom hücresine çok yönlü avantajlar sağlasa da en önemli avantajlarından biri artmış proteazom sentezidir (Şekil 17). Proteazomlar aşırı antikor üretimi sırasında çıkacak hatalı proteinlerin ortadan kaldırılmasını sağladığı gibi tedavilere direnç gelişmesine de neden olur. Tek sayılı 3, 5, 7, 9, 11, 15 ve 19 numaralı genlerin trizomisini içerir ve %10 oranında 14q kromozomal yer değiştirmeleri ile birlikte bulunur (9).



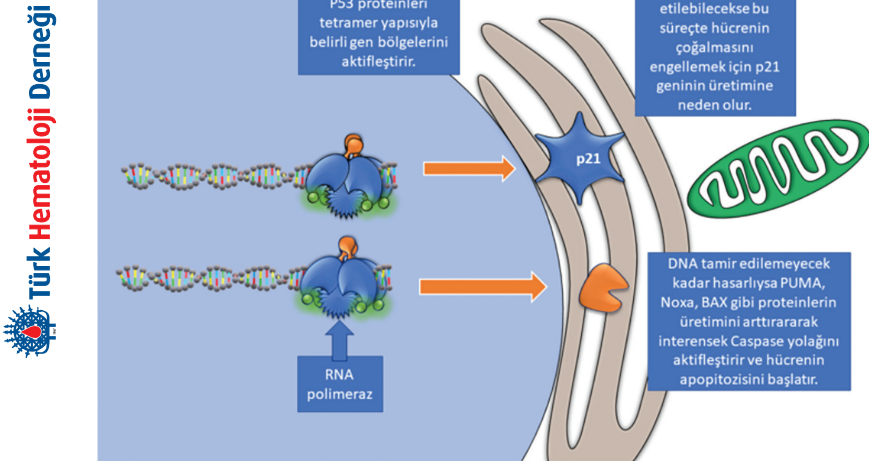
**Şekil 18.** P53 tümör suppressör proteini sağlıklı hücrelerde belirli düzeylerde mevcuttur. Hücre içi aktivite ve miktarını kontrol eden MDM2 E3 ligaz proteini p53 miktarı artınca artar ve p53'ü ubiquitine ederek kontrol eder. Böylece hücre çoğalmaya devam eder



**Şekil 19.** DNA'da bir hasar geliştiğinde algılayıcı proteinlerden ATM kinaz aktifleşir. ATM kinaz değişik yollarla hem p53 proteinlerini hem de *TP53* genini fosforilleyerek aktifleştirir

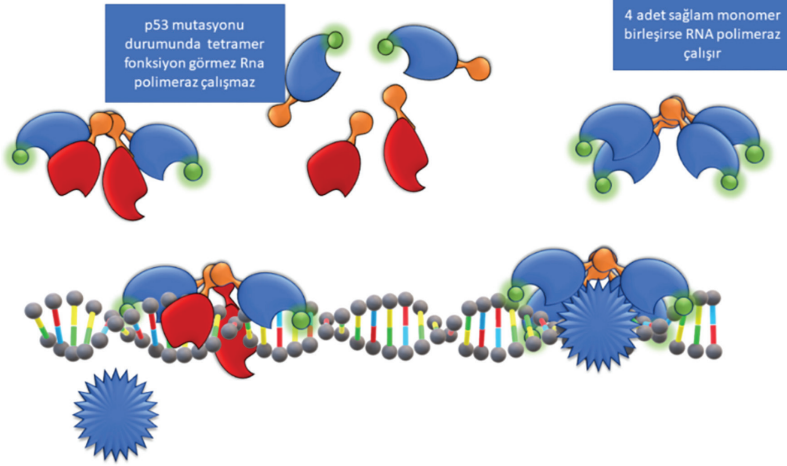


Şekil 20. 4 adet aktifleşmiş p53 monomeri birleşerek tetramer p53 kompleksini oluştururlar



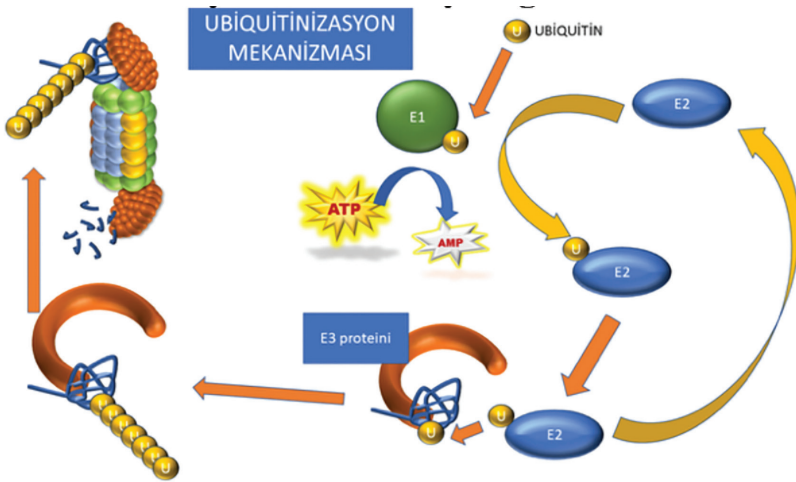
Şekil 21. Tetramer yapıdayken RNA polimeraz ile etkileşimde bulunarak birçok gen bölgesinin ekspresyonunu sağlar. Eğer oluşan DNA hasarı onarılabilecek durumda ise p21 üretimini artırır hücrenin proliferasyonunu inhibe eder ve DNA tamir süreçlerini aktifleştirir

DNA tamir edilemeyecek kadar hasarlıysa PUMA, Noxa, BAX gibi proteinlerin üretimini arttırarak interensek Caspase yolağını aktifleştirir ve hücrenin apoptozisini başlatır.

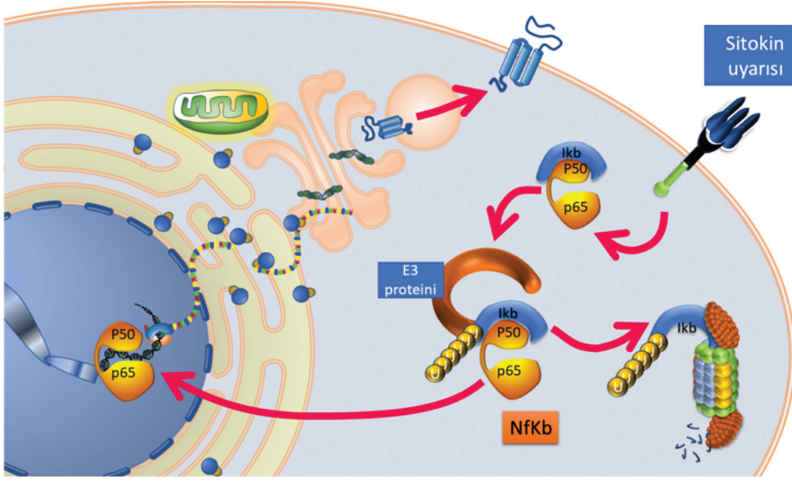


**Şekil 22.** P53 molekülünün etkili olması için tetramer yapıdaki tüm p53 moleküllerinin sağlam yapıda olmaları gerekir. P53 mutasyonunda hatalı p53 üretimi de olabileceğinden 4/4 hatasız p53 tetramer üretim olasılığı çok düşüktür. (p53 mutasyonu olmayan monoallelik 17p delesyonu olan myelom olgularında sağlam p53 tetrameri olasılığı daha yüksektir

### Ubikutinizasyon ve NfKb yolağı



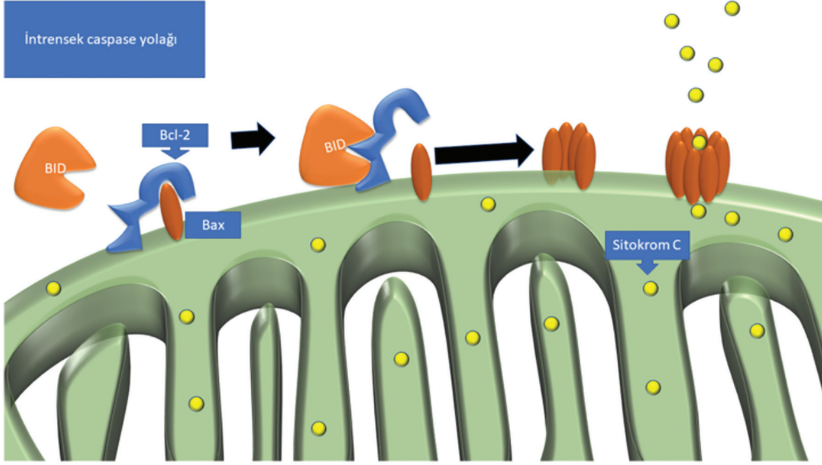
**Şekil 23.** Ubikutinizasyon



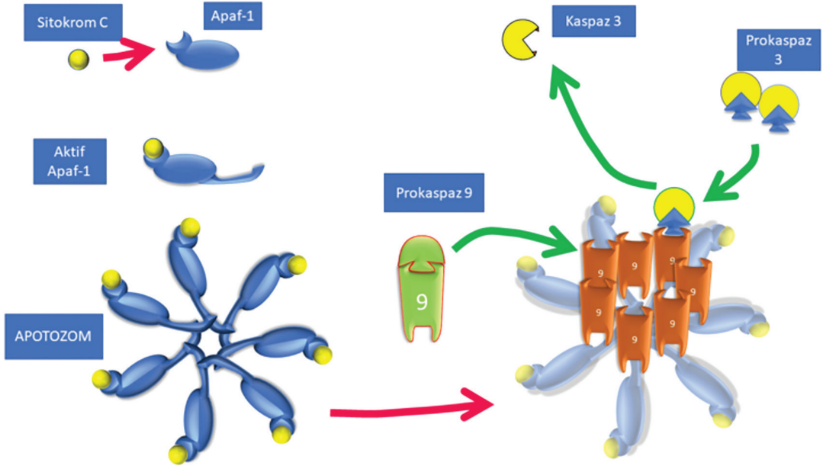
Şekil 24. NF-kB yolağında ubiquitinizasyonun yeri

MM ilerlemesinde son aşama, stromadan-bağımsız büyüme yeteneği ile ortaya çıkan ekstramedullar lezyonların oluşumu ve lösemik dönüşümdür. MM hücrelerinin stromadan-bağımsız büyümesinden asıl sorumlu olan sinyal yolağı NF-kB aktivasyonudur. *NF-kB*, tıpkı STAT3 gibi kemik iliği mikroçevresindeki MM hücrelerinde tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), 1L-1 $\beta$ , CD40 ve BAFF gibi humoral faktörler tarafından aktive edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Anormal NF-kB sinyali, NF-kB sinyalini baskılayan genlerin inaktive edici mutasyonlarından veya NF-kB sinyalini uyarıcı genlerin regülasyonunun artmasından kaynaklanır (10). Bununla birlikte, NF-kB sinyali MM dahil birçok kanser tipinde çok sayıda sitokini, hücre adezyon molekülünü, hücre siklus düzenleyicileri, antiapoptotik proteinleri ve ilaç direnç araçlarını düzenler. Kanonik olmayan NF-kB, TRAF3'ün inaktivasyonu ile MM'de aktif olarak bulunmuştur ve MM patogeneğinde önemli rol oynar ve hücre büyümesini, angiogenezi, antiapoptotik etkiyi ve metastazı artırır (11). NF-kB sinyali ayrıca, osteoklast gelişimini de uyararak MM'da litik kemik hastalığına katkıda bulunur.

## Bcl-2 ve Caspase Yolağı



Şekil 25. Mitokondri yüzeyinde bcl2 inhibe edildiğinde apoptozis süreci başlatılır



Şekil 26. Mitokondriden salınan sitokrom C apoptozom oluşturarak çok hızlı ve güçlü olarak caspaz 3 yolağını başlatır

Bcl-2, MM hücrelerinde daha erken klinik evrelerinde ifade edilirken, Bcl-XL MM'nin daha ileri evrelerinde ifade edilir. Anti-apoptotik Bcl-2 ailesinden Bcl-XL ekspresyonu, NF- $\kappa$ B yolağı tarafından düzenlenir (12).

İlave olarak kazanılan genetik anormallikler alt klonal hücre gruplarında bulunur ve hastalık asemptomatik MGUS/SMM'dan semptomatik MM'ye evrildikçe sıklığı artar. Bu genetik anormallikler kopya sayısı anormallikleri, ikincil kromozomal yer değiştirmeler ve somatik mutasyonları içerir. Kopya sayısı anormallikleri MGUS'da hastalığın daha ileri devrelerine göre daha az oranda rastlanmaktadır ve del(1p), del(11q), del(13q),

del(17p), 21q içermektedir. 1q21 kromozom kazanımı ise asemptomatik MGUS/SMM'da nadirdir, ancak bulunduğu hastalıkta hızlı ilerleme gözlenir (7,13). İkincil kromozomal yer değiştirmeler ya t(8;14) yoluyla veya IgH genini dahil etmeden Ras ve Myc onkojenlerini içerir. Ras mutasyonları sıklıkla subklonaldir ve hem tanı ve hem de hastalık nüksü esnasında saptanır, bu da Ras nokta mutasyonunun MM'nin başlamasından ziyade hastalık ilerlemesindeki rolünü göstermektedir (8,14). Nitekim Ras mutasyonları yeni tanı MM olgularında %23-54 oranında gözlenirken, relaps refrakter vakalarda %45-81'e kadar artabilir. Myc onkojeni, yaklaşık %35 oranında yeni tanı MM ve daha sık olarak da dirençli ve tekrarlayan MM ve MM hücre dizilerinde gözlenmiştir. Bu da Myc değişikliklerinin MGUS'u başlatmadığını ancak, hastalık ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (15). Hemen tüm Myc yer değiştirmelerine aynı zamanda kopya sayısı değişiklikleri de eşlik eder. Bu aşamada del(13q) özellikle t(11;14) kromozomal yer değiştirmelerinin gözlendiği MM olgularında sıklıkla gözlenir, bu da 13q14'de bulunan Rb tümör baskılayıcı geninin yetersizliği yoluyla hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur.

MM'nin son aşamasında yapısal kromozomal anormallikleri de gözlenir, bunlar arasında içinde c-Myc'nin yerleştiği 8q24 yer değiştirmesi, 1. kromozomun uzun kolunda artma (1q kazanımı), 1p32 delesyonu veya 17p13 delesyonu vardır (16). Tümör baskılayıcı gen olan TP53, 17p13'te yerleşmiştir ve MGUS'da çok nadir ve yeni tanı MM'da %10 oranında gözlenirken plazma hücreli lösemi ve ekstremitaller hastalığının çoğu olgularında mevcuttur (4).

## MULTİPL MYELOMA PATOGENEZİNDE HÜCRE SİNYAL YOLAKLARI

MM mikroçevresinde stroma hücreleri ve myeloma hücreleri arasındaki etkileşim, myeloma hücrelerinde sinyal yollarını aktifler. Kemik iliği stroma hücrelerinden salınan IL-6, IL-17, lösemi baskılayıcı faktör (LIF), fibroblast büyüme faktörü, damar endoteli büyüme faktörü (VEGF), onkostatin (OSM), insüline-benzer büyüme faktör-1 (IGF-1), TNF- $\alpha$  bu etkileşimi sağlayan sitokinlerdendir (17).

*p42/p44 mitojen-aktiflediği protein kinaz* (MAPK; ERK1/2) yolağı hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hareketinden sorumludur. ERK yolağı aktivasyonu, MAF transkripsiyonunu regüle ederek MM'da hastalık ilerlemesine ve ilaç direncine (özellikle preteazom inhibitörlerine) sebep olur.

MM'de *JAK-STAT3 yolağı*, gp130 reseptör ailesinden olan IL-6, LIF ve OSM tarafından aktive edilebilir. Otokrin IL-6 salınımının MM'de yüksek derecede malign fenotip, hızlı ilerleme ve ilaca bağımlı apoptozise karşı dirence sebep olduğu gösterilmiştir (13). MM hücrelerinde JAK-STAT3 yolağının en önemli etkisi, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve anti-apoptotik Bcl-2 ailesinden Bcl-XL, Mcl-1 ve survivin'in ifadesini düzenleyerek hücrelerin apoptozisini engellemektir.

MM'de *PI3K-Akt sinyal yolağı* IL-6, IGF-1, VEGF, CXCL12 başta olmak üzere birçok sitokin tarafından aktive edildiğinden en karmaşık yollardan birisidir ve hücre büyümesi, hücre siklusuna giriş, hücre migrasyonu ve antiapoptotik etkiye katkıda bulunur (18). Akt, hücre ölümünün ana düzenleyicilerinden proapoptotik Bad'i doğrudan inhibe ederek ve P53, NF- $\kappa$ B ve telomerazı modüle ederek MM hücrelerinin sağ kalmasına aracılık eder. PI3K-Akt, büyüme faktöründen bağımsız olarak MM hücre dizilerinin proliferasyonunu ve apoptozisini kontrol etmede önemli bir role sahiptir (12).

*Wnt-β Katenin sinyal yolağında*, Wnt, kemik iliği mikroçevresindeki epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve hematopoetik kök hücrenin ve erken B lenfositin gelişiminde rol oynar. Wnt sinyali çeşitli gelişim süreçlerine aracılık eder ve malign dönüşüme yol açabilir (19). MM hücrelerinde β katenin aşırı ifade edilmektedir; Wnt-β katenin yolağı hücre farklılaşması, proliferasyonu ve migrasyonunu düzenleyerek MM patogenezinde önemli rol oynar. Wnt sinyali osteoklast ve osteoblast arasındaki dengeyi de çok sıkı olarak kontrol eder ve apoptozis düzenlenmesini bozar (20). MM hücreleri, osteoblast farklılaşmasını doğrudan baskılamak için Dickkopf-1 gibi Wnt sinyal inhibitörlerini oluşturarak osteolitik kemik lezyonlarının gelişimini destekleyebilir (21).

## KAYNAKLAR

1. Chi X, Li Y, Qiu X. V(D)J recombination, somatic hypermutation and class switch recombination of immunoglobulins: mechanism and regulation. *Immunology*. 2020;160:233-247.
2. Guo J, Zhou X. Regulatory T cells turn pathogenic. *Cell Mol Immunol*. 2015;12:525-532.
3. Powell MD, Read KA, Sreekumar BK, Oestreich KJ. Ikaros zinc finger transcription factors: regulators of cytokine signaling pathways and CD4<sup>+</sup> T helper cell differentiation. *Front Immunol*. 2019;10:1299.
4. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma. *Front Immunol*. 2019;10:1121.
5. Da Vià MC, Ziccheddu B, Maeda A, Bagnoli F, Perrone G, Bolli N. A journey through myeloma evolution: from the normal plasma cell to disease complexity. *Hemasphere*. 2020;4:e502.
6. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:543-556.
7. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution. *Oncol Res Treat*. 2021;44:672-681.
8. Tsuyama N, Abe Y, Yanagi A, Yanai Y, Sugai M, Katafuchi A, Kawamura F, Kamiya K, Sakai A. Induction of t(11;14) IgH enhancer/promoter-*cyclin D1* gene translocation using CRISPR/Cas9. *Oncol Lett*. 2019;18:275-282.
9. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular basis of clonal evolution in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2020;111:496-511.
10. Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, Schop R, Baker A, Chng WJ, Van Wier S, Tiedemann R, Shi CX, Sebag M, Braggio E, Henry T, Zhu YX, Fogle H, Price-Troska T, Ahmann G, Mancini C, Brents LA, Kumar S, Greipp P, Dispenzieri A, Bryant B, Mulligan G, Bruhn L, Barrett M, Valdez R, Trent J, Stewart AK, Carpten J, Bergsagel PL. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12:131-144.
11. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, Cibulskis K, Sougnez C, Schinzel AC, Harview CL, Brunet JP, Ahmann GJ, Adli M, Anderson KC, Ardlie KG, Auclair D, Baker A, Bergsagel PL, Bernstein BE, Drier Y, Fonseca R, Gabriel SB, Hofmeister CC, Jagannath S, Jakubowiak AJ, Krishnan A, Levy J, Liefeld T, Lonial S, Mahan S, Mfuko B, Monti S, Perkins LM, Onofrio R, Pugh TJ, Rajkumar SV, Ramos AH, Siegel DS, Sivachenko A, Stewart AK, Trudel S, Vij R, Voet D, Winckler W, Zimmerman T, Carpten J, Trent J, Hahn WC, Garraway LA, Meyerson M, Lander ES, Getz G, Golub TR. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011;471:467-472.
12. Hu J, Hu WX. Targeting signaling pathways in multiple myeloma: Pathogenesis and implication for treatments. *Cancer Lett*. 2018;414:214-221.
13. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, Boyle EM, Jackson GH, Smetana J, Kufova Z, Pour L, Sandecka V, Almasi M, Vsianska P, Gregora E, Kuglik P, Hajek R, Davies FE, Morgan GJ, Walker BA. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102:1617-1625.

14. Jones JR, Weinhold N, Ashby C, Walker BA, Wardell C, Pawlyn C, Rasche L, Melchor L, Cairns DA, Gregory WM, Johnson D, Begum DB, Ellis S, Sherborne AL, Cook G, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Jackson GH, Davies FE, Greaves M, Morgan GJ; NCRI Haemato-Oncology CSG. Clonal evolution in myeloma: the impact of maintenance lenalidomide and depth of response on the genetics and sub-clonal structure of relapsed disease in uniformly treated newly diagnosed patients. *Haematologica*. 2019;104:1440-1450.
15. Barwick BG, Neri P, Bahlis NJ, Nooka AK, Dhodapkar MV, Jaye DL, Hofmeister CC, Kaufman JL, Gupta VA, Auclair D, Keats JJ, Lonial S, Vertino PM, Boise LH. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun*. 2019;10:1911.
16. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, Rosenthal A, Wang H, Qu P, Hoering A, Samur M, Towfic F, Ortiz M, Flynt E, Yu Z, Yang Z, Rozelle D, Obenauer J, Trotter M, Auclair D, Keats J, Bolli N, Fulciniti M, Szalat R, Moreau P, Durie B, Stewart AK, Goldschmidt H, Raab MS, Einsele H, Sonneveld P, San Miguel J, Lonial S, Jackson GH, Anderson KC, Avet-Loiseau H, Munshi N, Thakurta A, Morgan G. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33:159-170.
17. Hideshima T, Anderson KC. Signaling pathway mediating myeloma cell growth and survival. *Cancers (Basel)*. 2021;13:216.
18. Frassanito MA, Cusmai A, Iodice G, Dammacco F. Autocrine interleukin-6 production and highly malignant multiple myeloma: relation with resistance to drug-induced apoptosis. *Blood*. 2001;97:483-489.
19. Spaan I, Raymakers RA, van de Stolpe A, Peperzak V. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. *J Hematol Oncol*. 2018;11:67.
20. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19:179-192.
21. Qiang YW, Chen Y, Brown N, Hu B, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Characterization of Wnt/beta-catenin signalling in osteoclasts in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2010;148:726-738.

## MONOKLONAL PROTEİN SAPTANMASI VE KANTİTASYONU

### ÖZET

Monoklonal gammopatiler tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu ve bunların ürettiği monoklonal proteinler ile karakterize bir grup bozukluktur. Üretilen monoklonal protein, altta yatan plazma hücre hastalığının tanınması ve ayrıca tedavi sürecinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için bir tümör belirteci olarak hizmet eder. Üretilen monoklonal proteinin saptanması için genellikle çeşitli testlerin kullanılmasını gerektirir. Bu altta yatan plazma hücre bozukluğuna göre değişkenlik gösterebilir.

### GİRİŞ

#### Monoklonal Gammopatilerin Laboratuvar Tanısı

Monoklonal gammopatiler (paraproteinemiler veya disproteinemiler) tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu ve bunların ürettiği homojen proteinlerin (paraprotein, monoklonal protein, M-protein) varlığı ile karakterize bir grup hastalıktır. Malin plazma hücrelerinin ürettiği bu M-proteinler, plazma hücre hastalıklarının tanı ve izleminde önemli bir tümör belirteci görevi görür. Ancak tek bir test ile plazma hücre hastalıklarının etkin bir şekilde tanı ve izlemi yapılamaz. Genel olarak, M-proteinlerin saptanması, agaroz jel veya kapiler zon elektroforezi kullanılarak monoklonal ve poliklonal immünoglobulinler arasında ayırım yapılmasına dayanır. İmmünfiksasyon elektroforezi (IFE) ve kapiler zon immünsubstraction elektroforezi ise immünoglobulin ağır ve/veya hafif zincir izotiplerini belirlemek için kullanılır. Serum serbest hafif zincir (SHZ) testi ve nefrelometrik immünoglobulin ölçümleri M-proteinlerinin saptanması ve takibinde yardımcı olabilir ve elektroforetik tekniklerin bazı zayıf yönlerini tamamlayabilir [Bkz. Tablo 1, (1)].

Monoklonal gammopati ile ilişkili maligniteler araştırılırken ilk tarama testi olarak SPE, serum immünofiksasyonu ve SHZ testleri yapılmalıdır. Bir M-proteini tespit edildiği takdirde 24 saatlik idrar protein elektroforez (İPE) de çalışmalıdır. Bu panelin duyarlılığı oldukça yüksek olup multipl myelom (MM), MGUS ve Waldenström makroglobulinemisi olgularının hemen hemen tümünü saptayabilir (2).

Dr. Utku İltar  
Dr. Levent Ündar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

E-posta:  
utq\_07@hotmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Monoklonal gammopati,  
Paraprotein, M protein, Disprotein

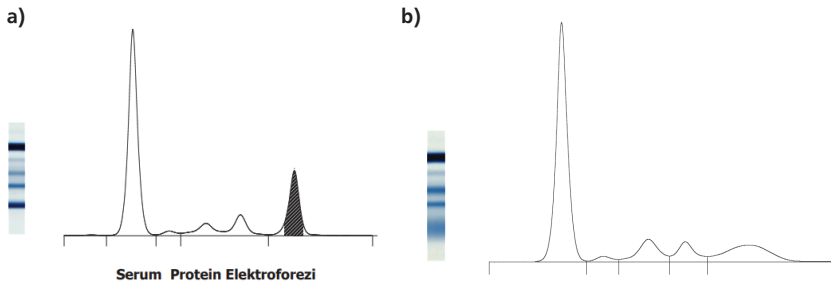
**Tablo 1. Monoklonal gamopatinin saptanmasında kullanılan testlerin hastalıklara göre duyarlılıkları.**

| Tanı         | Hasta sayısı (n) | SPE (%) | sIFE (%) | sSHZ (%) | SPE + sSHZ (%) | SPE + sIFE + sSHZ (%) | Tüm serum ve idrar testleri (%) |
|--------------|------------------|---------|----------|----------|----------------|-----------------------|---------------------------------|
| Tüm          | 1877             | 79      | 87       | 74,3     | 94,3           | 97,4                  | 98,6                            |
| MM           | 467              | 87,6    | 94,4     | 98,6     | 100            | 100                   | 100                             |
| WM           | 26               | 100     | 100      | 73,1     | 100            | 100                   | 100                             |
| SMM          | 191              | 94,2    | 98,4     | 81,2     | 99,5           | 100                   | 100                             |
| MGUS         | 524              | 81,9    | 92,8     | 42,4     | 88,7           | 97,1                  | 100                             |
| Plazmositom  | 29               | 72,4    | 72,4     | 55,2     | 86,2           | 89,7                  | 89,7                            |
| POEMS        | 31               | 74,2    | 96,8     | 9,7      | 74,2           | 96,8                  | 96,8                            |
| AL amiloidoz | 581              | 65,9    | 73,8     | 88,3     | 96,2           | 97,1                  | 98,1                            |
| LCDD         | 18               | 55,6    | 55,6     | 77,8     | 77,8           | 77,8                  | 83,3                            |

MM: Multipl myelom, WM: Waldenström makroglobulinemisi, SMM: Smoldering multipl myelom, MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, AL: Amyloid light-chain, LCDD: Light-chain deposition disease (hafif zincir birikim hastalığı), SPE: Serum protein elektroforezi, sIFE: Serum immünfiksasyon elektroforezi, sSHZ: Serum serbest hafif zincir

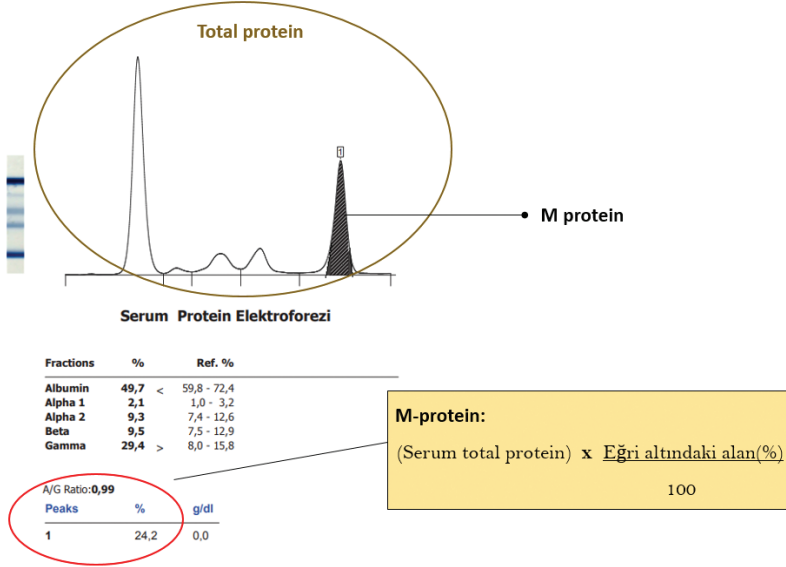
### Serum Protein Elektroforezi

Serum protein elektroforezi (SPE), bir M-proteinini saptamak için ucuz ve uygulaması kolay bir tarama yöntemidir. SPE genellikle agaroz jel yöntemiyle (*agaroz jel elektroforezi*) yapılır. Protein elektroforezi üzerinde ayrıştırılan proteinlerin konsantrasyonu absorbansı değerlendiren bir ultraviyole detektörü aracılığıyla belirlenir ve elektroferogram görüntüsü elde edilir. Agaroz jelde, gama ( $\gamma$ ) bölgesinde görülen yoğun bant monoklonal protein varlığına işaret eder. Dansitometreden elde edilen elektroferogramda ise  $\gamma$  bölgesinde yüksek, dar bir pik olarak kendisini gösterir (Şekil 1).



**Şekil 1.** a) Serum protein elektroforezinde gama bölgesinde monoklonal bant ve elektroferogramda uzun dar bir pik. b) Normal bir serum protein elektroforezi ve elektroferogram görüntüsü

SPE iki önemli amaca hizmet eder; ilki, serumda bir M-proteininin varlığını tespit etmek, diğeri ise total protein miktarı üzerinden M-proteininin miktarının ölçülmesini sağlamaktır (Şekil 2).



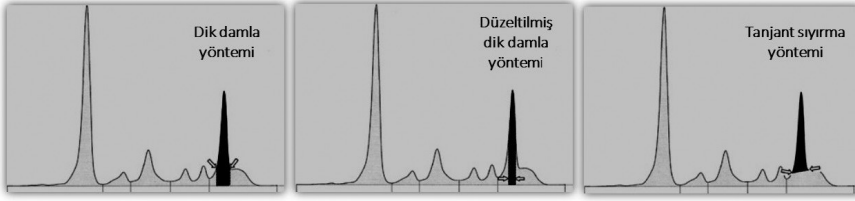
Şekil 2. M-protein hesaplama

Ancak M-proteinin tutarlı şekilde bir ölçümünün yapılabilmesi için Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) ölçülebilir hastalık tanımlaması yapmıştır. Buna göre SPE ile takip için serum M-proteini  $\geq 1$  g/dL ve idrar M-proteini  $>200$  mg/24 olması gereklidir (3). Ayrıca M-protein eğri altındaki alan üzerinden hesaplanarak takip ediliyor ise eğri altındaki alanın çizimi daha önceki çizim teknikleri ile aynı olmalıdır (Şekil 3).

Proteinler, elektroforez tamamlandıktan sonraki son konumlarına göre beş bölgeye sınıflandırılır: albümin, alfa-1, alfa-2, beta ( $\beta$ ) ve  $\gamma$ . Çeşitli immünooglobulin sınıfları (IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE) genellikle SPE'nin  $\gamma$  bölgesinde bulunur. Ancak  $\beta$  -  $\gamma$  ve  $\beta$  bölgelerinde ve nadiren alfa- 2 globulin alanında da bulunabilirler.

IgG ve IgM paraproteinlerinin %90'a yakını SPE'nin  $\gamma$  globulin bölgesinde göç ettikleri için IgG veya IgM tipi myelom hastalarının takibi IMWG tarafından belirlenen kriterler kullanılarak genellikle sorunsuz yapılabilir (4,5).  $\gamma$  globulin bölgesinde yer alan M-proteinlerin tanımlanması ve miktar tayini genellikle sorunsuz yapılabilirken, özellikle IgA paraproteini SPE'nin  $\beta$  bölgesinde göç eder.  $\beta$  bölgesinde yer alan diğer proteinlerin (transferrin,  $\beta$ -lipoprotein ve kompleman) varlığı bu paraproteinlerin tanınmasını ve miktar tayinini zorlaştırır. IgA paraproteininin tanımlaması ve ölçümü bu nedenle oldukça zor olabilir ve bu hastaların tedavi yanıtının takibini zorlaştırır (4,5,6). Bu durumlarda, IMWG tarafından önerilen yaklaşım, nefelometrik IgA ölçümünün kullanılmasıdır (7). Ancak, IgA konsantrasyonu referans aralığı içindeyse, nefelometri ile de bir IgA paraproteininin takibi yapılamaz.

*Kapiler zon elektroforezi* bir diğer SPE yöntemidir. Silika kapiller borular içinde klasik elektroforetik uygulamalar yapılarak gerçekleştirilir. Duyarlılığı kapiller jel elektroforezine göre biraz daha yüksektir.



**Şekil 3.** M-proteini hesaplamak için eğri altında kalan alan çizim yöntemleri ve örnekleri

Kapiller zon immüsubstraction (immünçıkırım) elektroforezi serum immüfiksasyonuna alternatif bir yöntemdir. Bu yöntemde serum örneği, -gama, -alfa, -mu, -kappa ve -lambda antiserumu içeren Sepharose boncukları ile inkübe edilir ve presipitasyon sağlanır. Ağır ve hafif zincir anti-serumlarının her biri ile inkübasyondan sonra kalan örnek (süpernatant) yeniden analiz edilir ve presipite olan Ig'nin kayb olduğu izlenir (Şekil 4). İmmüsubstraction yöntemi teknik olarak daha az zahmetlidir, otomatiktir ve bu nedenle serum immüfiksasyonuna uygun bir alternatiftir. Serum immünofiksasyonu ile aynı endikasyonlara sahiptir ve aynı hedefleri gerçekleştirir.

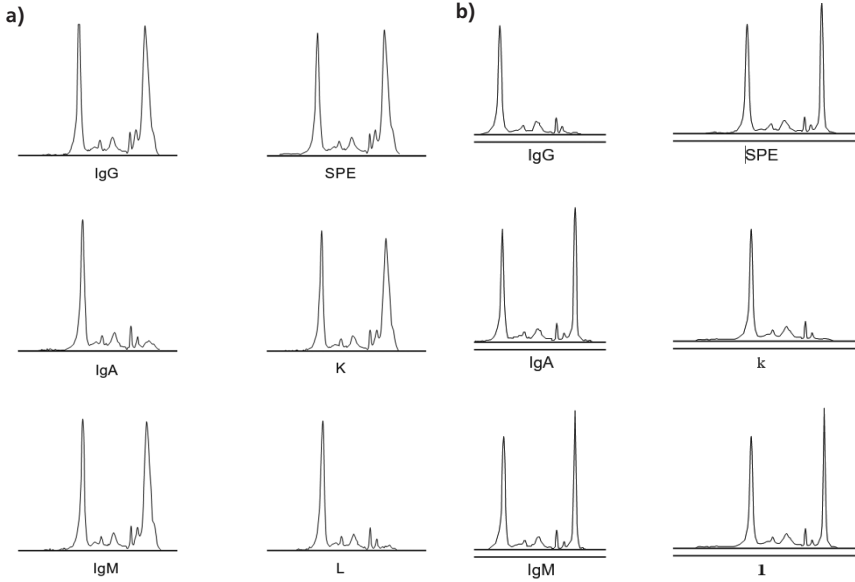
SPE, bir M-proteinini taramak için kullanışlı bir testtir. Ancak M-proteini küçük ise gözden kaçırabilir, bir M-proteini varlığında, izotip tayini yapmaz. Bu noktada serum immüfiksasyonu uygulanmalıdır.

### Serum İmmüfiksasyon Elektroforezi

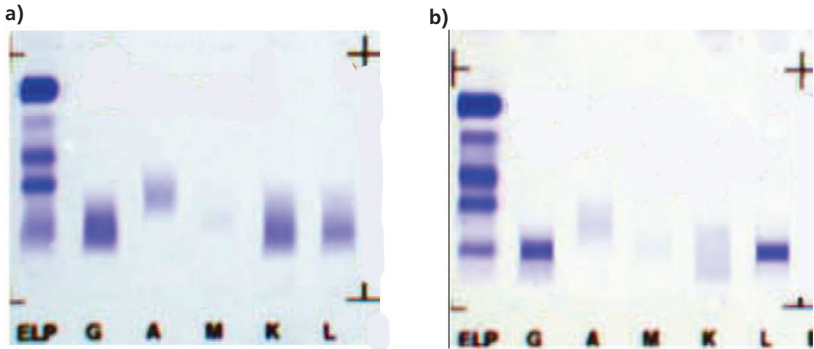
Serum immüfiksasyonu, immünglobulinlerdeki artışın monoklonal veya poliklonal ayırımında kritik bir öneme sahiptir. Öncelikle serum proteinlerinin elektroforetik olarak ayrılması gerçekleştirilir, ardından örnek farklı monospesifik antikorla kaplı farklı şeritler üzerinde yürütülür. Genellikle üçü ağır zincir bileşeni için ve ikisi hafif zincir bileşeni için (örneğin; sırasıyla anti- $\gamma$ , anti- $\mu$ , anti- $\alpha$ , anti- $\kappa$  ve anti- $\lambda$ ) en az beş ayrı şerit yer alır. Proteinlerin (yani antijen-antikor kompleksinin) çökmesine izin verilir, ardından yıkama (çökeltilmemiş proteinler yıkanmayla uzaklaşır) ve kalan immün-çökeltilerin boyanması gerçekleştirilir (Şekil 5).

İFE ile, 20 mg/dL (200 mg/L) konsantrasyonda bir serum M-proteini ve  $\geq 4$  mg/dL (40 mg/L) konsantrasyonda bir idrar M-proteini saptanabilir (8). Serum İFE SPE'den daha duyarlıdır ve ayrıca monoklonal proteinin ağır ve hafif zincir tipini belirler. Ancak, İFE M-proteininin miktarına ilişkin bir sonuç vermez ve bu nedenle SPE ile birlikte yapılmalıdır. Agaroz jelde keskin bir bant veya pik varlığında veya SPE normal olsa da MM, makroglobulinemi, primer amiloidoz, soliter veya ekstremedüller plazmasitom veya ilgili bir bozukluktan kuşkulandığında serum İFE yapılmalıdır.

*Serumda monoklonal hafif zincir bulunan ancak anti-G, anti-M veya anti-A'ya karşı reaktivitesi olmayan, ve özellikle hafif zincir M-protein düşünülen tüm hastalarda IgD ve IgE antiserumları kullanılarak immüfiksasyon ile IgD ve IgE monoklonal proteinlerin varlığı araştırılmalıdır.*



**Şekil 4.** Kapiller zon elektroforezi ve immüsubstraction (immüçkarım); a) anti-alfa ve anti-lambda ile presipitasyon nedeniyle inkübasyon sonrası yeni analizde IgA ve lambda'nın kaybolması dikkat çekmektedir. b) anti-gama ve anti-kappa ile presipitasyon nedeniyle inkübasyon sonrası yeni analizde IgG ve kappa'nın kaybolması dikkat çekmektedir



**Şekil 5.** İmmüfiksasyon elektroforezi; a) normal İFE örneği, b) IgG lambda monoklonal bant gözlenen bir İFE örneği

İFE: İmmüfiksasyon elektroforezi

Bir M-proteini, agaroz jelde bazen poliklonal görünümlü geniş bir bant oluşturabilir. Bu durum, M-proteini diğer plazma bileşenleriyle kompleks oluşturursa veya IgM dimerleri ve pentamerleri, IgA polimerleri veya IgG kümeleri gelişirse ortaya çıkabilir.

Sadece monoklonal hafif zinciri (Bence Jones proteinemi) mevcut olan hastaların bir kısmında hafif zincirlerin genellikle idrarda hızlı atılımı nedeniyle M-protein serumda agaroz jel ile görülemeyecek kadar düşük konsantrasyonlarda bulunur. Ancak bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişirse serum konsantrasyonları yükselecek ve gözlenebilecektir.

IgD veya IgE myelomlu bazı hastalarda, M-protein miktarı düşük olabilir ve kolayca gözden kaçabilir.

İmmüoglobulinler dışındaki bazı serum proteinleri, bir M-proteinini taklit edebilir. Örneğin, fibrinojen (plazmada),  $\beta$  ve  $\gamma$  bölgeleri arasında ayrı bir bant olarak görülür. Bu, bir M-proteininden ayırt edilemez, fibrinojen mevcutsa numuneye trombin eklenmesi bir pıhtı oluşturulur ve sonra elektroforez tekrarlandığında ayrı bant artık saptanmıyorsa fibrinojenin varlığı belirlenir. Hemolize sekonder hemoglobin-haptoglobin kompleksleri alfa-2-globulin bölgesinde geniş bir bant olarak görünebilir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yüksek konsantrasyonlarda transferrin  $\beta$  bölgesinde lokalize bir bant oluşturabilir. Nefrotik sendrom genellikle artmış alfa-2 ve  $\beta$  bantları ile ilişkilidir ve M-proteini ile karıştırılabilir. Akut faz reaktanlarında veya bazı hiperlipoproteinemilerde non-spesifik artışlar alfa-1 bantlarında artışa neden olabilir. Bazen artefaktlar bant olarak gözlenebilir; bunun artefakt olduğuna dair bir ipucu, değişik hastalardan aynı anda gerçekleştirilen örneklerde bu bandın varlığı olabilir. Yaygın bir artefakt örneği, uygulama noktasında bir protein bandının bulunmasıdır. Otoantikorlar yanlış pozitif M-proteinine neden olmaz. Otoantikorlar belirli bir antijeni hedefleyebilmelerine rağmen poliklonaldirler. Nadiren, çok yüksek bir romatoid faktör titresini, bir M-proteini olarak yorumlanabilen nispeten sınırlı bir bant üretebilir.

Plazma hücre diskrazilerinin tedavisi için kullanılan birkaç monoklonal antikor (örn., daratumumab, isatuximab, elotuzumab), SPE'de saptanabilen insan *IgG kappa* monoklonal antikorlarıdır. Standart SPE, terapötik monoklonal antikor ile endojen M-proteini arasında ayırım yapamadığından, bu özellikle *IgG kappa* M-proteini olan hastalarda önemlidir. Bir hasta bu antikorlardan birini almışsa laboratuvarlar bilgilendirilmelidir. Laboratuvar, M-protein seviyesini daha iyi tahmin etmek için başka bir test kullanabilir. Örnek olarak, daratumumab ile endojen *IgG kappa* arasında ayırım için daratumumabın elektroforez üzerindeki göçünü saptırmak amaçlı bir murin anti-daratumumab antikorunu kullanarak daratumumaba özgü bir immünoafiksasyon elektroforezi geliştirilmiştir. Mass spektrometrisi ayrıca terapötik ve endojen M-proteinleri arasında ayırım yapabilir. Buna karşılık, infliximab, rituximab, adalimumab, eculizumab ve vedolizumab, SPE'de rutin olarak yanlış pozitifliklere neden olmaz. Ancak infüzyonun hemen ardından küçük monoklonal *IgG kappa* bant gözlenebilir.

MM, MGUS veya diğer bir plazma hücre hastalığı olan hastalarda, bir monoklonal proteinin varlığı ve tipi başlangıçta immünoafiksasyon ile gösterildikten sonra, bu hastaların takibinde tam yanıtın araştırılması aşaması dışında immünoafiksasyonu tekrarlamak gerekli değildir. Hastalar genellikle SPE ve/veya İPE ile takip edilebilir.

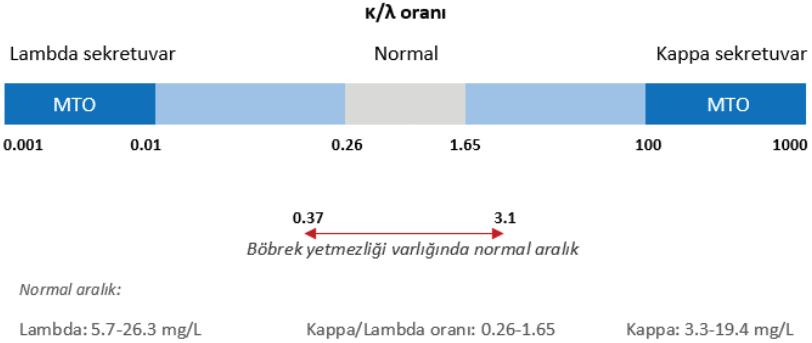
### Serum Serbest Hafif Zincir Testi

Bir plazma hücresinde üretilen ağır zincire göre daha fazla miktarda hafif zincir üretilir. Bu nedenle, plazma hücrelerinden intakt immüoglobulin yanında SHZ de salınır. Bu hafif zincirlerin tamamına yakını böbreklerde proksimal tübüllerden reabsorbe edilip metabolize edilir. İdrara standart yöntemlerle ölçülemeyecek düzeyde çok az bir miktarda hafif zincir geçer. Ancak plazma hücre hastalıklarında hafif zincir üretimi çok

arttığı için serumdaki artış böbreğin metabolize etme kapasitesini aşabilir ve idrara önemli miktarlarda geçiş olabilir.

Serum SHZ tetkiki, serumdaki düşük konsantrasyonda monoklonal SHZ'leri tespit edebilen antikor temelli hassas bir sistemdir. Bu tetkik, izole Bence Jones proteini üreten hafif zincir myelomlu hastalarda, özellikle rutin serum immüfiksasyon teknikleriyle saptanamayacak kadar düşük konsantrasyonlarda bir hafif zincirin gösterilebilmesinde önemlidir (9).

Test 3 bölümden oluşur; serum serbest kappa, serbest lambda ve serbest kappa lambda oranı. SHZ testi, hem mutlak serum SHZ seviyelerine hem de SHZ oranına bakılarak yorumlanır. SHZ oranı kappa/lambda olarak bildirilse de, klinik uygulamada daha pratik olması için tutulu olan/tutulu olmayan SHZ oranı eşikleri de kullanılır. Bir SHZ'in referans aralığının üzerine yükselmesi ve anormal bir SHZ oranının varlığı bir klonal plazma hücre bozukluğunun varlığını gösterir (Şekil 6).



**Şekil 6.** Serum serbest hafif zincir oranı

*MTO: Myelom tanımlayıcı olay*

Farklı üreticilere ait SHZ testleri arasında genel olarak korelasyon gösterilmiş olsa da, farklı üreticilerden testlerle ölçülen kappa ve lambda değerleri bir hastada önemli ölçüde değişebilir (10). Mümkünse, bir hasta için seri ölçümler aynı üreticiden test kitleri kullanılarak yapılmalıdır.

Monoklonal SHZ'lerin tespiti açısından, *serum SHZ testi idrar immüfiksasyonundan daha duyarlıdır* (11). Bu tahlil, daha önce non-sekretuar myelom tanısı konmuş hastalardan alınan serumlara uygulandığında, 28 hastanın 19'unun sekretuar hafif zincir myelom olarak yeniden sınıflandırılmasını sağlamıştır (12,13).

Serum SHZ'lerin renal klerensi böbrek yetmezliği varlığında azalır. Glomerüler filtrasyon hızı düştükçe serum SHZ konsantrasyonları yükselir ve son dönem böbrek yetmezliğinde normalin 20 ila 30 katı olabilir (14). Böbrek yetmezliği olan hastalarda kappa/lambda oranını değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar, böbrek fonksiyonu ciddi şekilde azalmış hastalarda oranın yükseldiğini öne sürerken, diğerleri bunu desteklememiştir (15,16,17). Örnek olarak, bir çalışma, normalde 0,26 ila 1,65 aralığında olan kappa/lambda oranının, diyalize bağlı böbrek yetmezliği varlığında 3,1'e kadar çıkabileceğini bildirmiştir (18). Bu nedenle böbrek yetmezliği varlığında kappa/lambda oranları yanlış yorumlanabilir. Böbrek yetmezliğine bağlı artan kappa/lambda

oranı nedeniyle normal hastalar kappa monoklonal gammopatiye sahip olarak yanlış sınıflandırılabilir. Lambda monoklonal gammopatisi ve böbrek yetmezliği olan hastalar ise, böbrek yetmezliğine bağlı kappa zincirlerindeki nispi artış nedeniyle göreceli olarak normal kappa/lambda oranına sahip olarak değerlendirilebilir ve gözden kaçırılabilir.

SHZ oranları  $>3,0$  olması tek başına böbrek yetmezliği ilişkili değildir. SHZ oranı 1,65 ile 3,0 arasında ise böbrek yetmezliği varlığında yorumlamak zordur. Bu gibi durumlarda, 24 saatlik İPE ve idrar immünfiksasyonu ek olarak fikir verebilir; her ikisi de normale ve hastanın plazma hücre diskrazisini düşündüren başka semptomları yoksa artan oran muhtemelen böbrek yetmezliği ilişkilidir.

Anormal bir SHZ oranı  $<8$  ise çoğunlukla MGUS veya düşük riskli SMM ile ilişkilidir. Nadiren böbrek yetmezliği olan hastalarda SHZ oranında sınırdan bozukluk görülebilir. Böbrek yetmezliği mevcut olsa bile, SHZ oranı  $\geq 8$  ise SMM veya MM gibi bir klonal plazma hücre hastalığını düşündürür. Ayrıca, MGUS ve SMM'li hastalarda, anormal bir SHZ oranının varlığı, artmış progresyon riski ile ilişkilidir. SHZ oranı  $\geq 100$  genellikle ciddi bir plazma hücre bozukluğunun göstergesidir ve iki yıl içinde organ hasarı riski oldukça yüksektir. Serum SHZ seviyesi  $\geq 1500$  mg/L ise hemen hemen her zaman, başta MM olmak üzere bir malin plazma hücre bozukluğu mevcuttur. Bu tür yüksek hafif zincir konsantrasyonları varlığında akut böbrek hasarı ve mortalite riski yüksektir. *Serum SHZ seviyeleri normalden tek başına SHZ oranının anormal olmasının klinik bir önemi yoktur ve takip gerektirmez.* Serum SHZ oranı normalden kappa ve/veya lambda SHZ'lerin yükselmesi genellikle poliklonal artışı (enfeksiyon veya enflamasyon) ve/veya böbrek yetmezliğini işaret eder.

Anormal serum SHZ oranları, hafif zincir myelom hastalarının %100'ünde, intakt Ig MM'nin %90-95'inde, AL amiloidoz hastalarının %80-95'inde ve MGUS'un %40'ında tespit edilir. Bu nedenle serum SHZ oranının normal olması monoklonal gammopatinin varlığını dışlatmaz. Klinik kuşku varsa SPE ve immünfiksasyon görülmelidir. Tüm monoklonal gammopatileri saptamak için bu testlerin kombinasyonu gereklidir (19,20,21).

### İmmüoglobulin Düzeyleri

Hipogamaglobulineminin saptanması için en yararlı test immüoglobulinlerin miktar tayinidir. Nefelometrik veya türbidimetrik yöntemlerle ölçülebilir. Nefelometrik ölçüm bu amaç için pratik bir yöntemdir. Antijen-antikor etkileşimi ile meydana gelen bulanıklığın derecesi ölçülür. Ancak tek başına kantitatif immüoglobulin ölçümü ile monoklonalite değerlendirilemez. Artan seviyeler poliklonal veya monoklonal yükselmelerden kaynaklanabilir; klonalite immünfiksasyon kullanılarak saptanabilir.

IgM'nin nefelometrik seviyeleri SPE üzerinden hesaplanan seviyelerinden 1,000 ila 2,000 mg/dL daha yüksektir (22). Nefelometrik ölçümde IgM'nin olduğundan fazla tahmin edilmesi nedeniyle, SPE üzerinden hesaplama tercih edilir ve sonuçları genellikle klinik tablo ile daha yakından uyum gösterir (23). IgG ve IgA'nın nefelometrik ölçümü de yalancı yüksek izlenebilir.

Nefelometri kullanılarak immüoglobulinlerin ölçümü, MM'lu hastaların takibinde özellikle tedavi yanıtı değerlendirmede SPE ve İPE' ne katkı sağlar. Ancak yanıt değerlendirirken, SPE değerleri yalnızca SPE değerleriyle ve kantitatif immüoglobulin değerleri yalnızca kantitatif immüoglobulin değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Bazı durumlarda kantitatif immüoglobulin değerleri SPE'den daha güvenilir olabilir. M-spike çok büyük ( $>4$  g/dL)

ve agaroz üzerinde dar olduğunda, agaroz jelin teknik boyama özelliklerinden dolayı SPE gerçek immüoglobulin seviyesini (1,5 g/dL'den fazla) düşük ölçer. Bir diğer neden,  $\beta$  bölgesinde yer alan M-proteinler (genellikle IgA) normal proteinlerle kontamine olur.

### Hevylite Testi

Hevylite testi intak immüoglobulini tanımlayabilen bir testtir. Bu test, ağır zincir ve hafif zincir arasındaki bağlantı bölgesinde epitoplara (sabit bölgede) karşı koyun poliklonal antikorları kullanır. Böylece ağır/hafif zincir antikorları ile farklı immüoglobulin sınıfları tanınır. Örneğin IgG $\kappa$  ve IgG $\lambda$ , IgA $\kappa$  ve IgA $\lambda$ , ve IgM $\kappa$  ve IgM $\lambda$ . Böylece, Ig'k ve Ig' $\lambda$  arasında ayırım yapar ve bir monoklonal gammopatide tutulu olan (monoklonal) ve tutulu olmayan (poliklonal) iki izotipin oranının hesaplanmasını sağlar. İmmüfiksasyondan farklı olarak bu test nefelometrik yöntemle M-proteinin miktarını dolaylı olarak ölçer.

Rutin bir tarama yöntemi olarak kullanmak için yeterince hassas olmasa da, IgA MM ve IgA MGUS'ta gözlemlenen %97'lik bir duyarlılık, hemen hemen *tüm IgA MM hastalarının IgA hevylite testi kullanılarak hem klonalite hem de M-protein miktarı açısından takip edilebileceğini gösterir.* (Normal referans aralığı, IgA  $\kappa$  (g/L): 0,48-2,82; IgA  $\lambda$  (g/L): 0,36-1,98; IgA  $\kappa$ /IgA  $\lambda$  oranı: 0,80-2,04). Artmış bir IgA ağır ve hafif zincir çifti oranı, IgA  $\kappa$  klonal plazma hücre proliferasyonunu gösterir. Azalmış bir IgA ağır ve hafif zincir çifti oranı, IgA  $\lambda$  klonal plazma hücre proliferasyonunu gösterir.

Hevylite testi  $\beta$  bölgesindeki monoklonal IgA paraproteinlerini ölçmek için SPE'ye göre üstündür. Katzmann ve ark.'nın (24) gerçekleştirdiği bir çalışmada İFE ile  $\beta$  bölgesinde göç eden IgA paraproteinlerinin varlığı gösterilen 30 IgA myelom hastasının 7'sinde SPE ile paraprotein gösterilememiştir. IgA Hevylite testi ile İFE'ye eşit sonuç alınmıştır. IgA myelom olgularında Hevylite testi  $\beta$  bölgesinde göç eden paraproteinleri değerlendirmek için iyi bir alternatif olabilir.

*Hevylite testi ayrıca oligosekretuar myelom olgularında paraprotein takibi için uygun seçenek olabilir.* Ölçülebilir hastalık kriterini taşımayan bu hasta grubunda hevylite tahlili ile tutulu olan monoklonal protein ve tutulu olmayan poliklonal protein ölçümü ve oranı tespit edilebilir ve hasta takibinde kullanılabilir.

### Mass Spektrometri

Mass (Kütle) spektrometrisi, serumdaki M-proteinleri doğru bir şekilde tanımlamak ve sınıflandırmak için yüksek çözünürlüklü moleküler kütle ölçümü kullanan bir araştırma yöntemidir. Ayrıca, terapötik monoklonal antikorlar (örneğin; daratumumab, elotuzumab, isatuximab) ve endojen M-proteinleri arasında doğru bir şekilde ayırım yapabilir (25,26,27,28). Kütle spektrometri testi yapabilen klinik laboratuvar merkezler nadirdir. Genellikle klinik çalışma kapsamında olup, henüz rutin olarak kullanılmamaktadır.

### İdrar Analizleri

İdrarda bir M-proteininin varlığı, İPE ve idrar İFE ile gösterilir. İdrar M-proteininin miktar tayini 24 saatlik idrar proteininin ölçümünü gerektirir. Birçok laboratuvar da idrarda protein varlığını taramak için ölçüm çubukları kullanılmasına rağmen, bu testler genellikle Bence Jones proteinini (serbest kappa veya lambda hafif zincirleri) tespit edemez.

Glomerüler hasar varlığında büyük proteinler idrara geçebilir, dolayısıyla serumda baskın protein olan albümin idrarda da baskın protein olacaktır. Buna karşılık, glomerüller sağlam ise büyük proteinler idrara geçemez ve idrardaki protein artışı, tübüler hasar nedeniyle hafif zincirlerin reabsorbsiyonunun yapılamamasına ve/veya reabsorbsiyon kapasitesinin

üzerinde aşırı bir hafif zincir üretimine bağlı olabilir. Non-albuminik proteinüri veya Bence Jones proteinüri olarak isimlendirilen bu tabloda İPE alfa-1 ve  $\beta$ -2 protein fraksiyonlarında artış gösterir. Monoklonalite ise idrar immünoelektroforez kullanılarak doğrulanmalıdır.

### 24 Saatlik İdrar Protein Elektroforezi

İPE, idrarda M-proteinlerin varlığının araştırılması ve miktarının hesaplanmasına olanak sağlar. Günde idrarla atılan toplam protein miktarının belirlenmesi için 24 saatlik idrar toplanması gereklidir. Atılan M-protein miktarı, elektroferogram trasesindeki M-spike boyutunun yüzde olarak ölçülmesi ve bunun toplam 24 saatlik idrar protein miktarı üzerinden oranın hesaplanmasıyla belirlenir. Protein miktarı mg/dL veya g/L olarak ifade edilebilir ancak günlük idrar hacmindeki geniş değişkenlik nedeniyle M-proteinini g/24 saat olarak bildirmek çok daha faydalıdır.

İdrardaki monoklonal proteinler, genellikle bozunma nedeniyle elektroforezde serumdakinden daha az belirgin olan daha geniş bantlar halinde bulunabilir. Bazen bir monoklonal hafif zincir ve bir monoklonal immünooglobulin veya serum fragmanı veya aynı monoklonal hafif zincirin monomerleri ve dimerleri olabilen iki ayrı hafif zincir bandı olabilir (29).

İPE'de M-proteini, agaroz üzerinde yoğun lokalize bir bant veya elektroferogram trasesinde uzun ve dar bir tepe noktası olarak görülür. Böbrek fonksiyonu normal olduğu sürece, genellikle idrar monoklonal protein miktarı plazma hücre yükü ile koreledir. Sonuç olarak, üriner M-proteini atılımı, tedavi yanıtı veya hastalık progresyonunu değerlendirmede faydalıdır.

### İdrar İmmünoelektroforez

İdrarda monoklonal bir proteinin tanımlanması için idrar immünoelektroforez tercih edilen yöntemdir. Plazma hücre diskrazisi tanısı alan tüm hastalarda başlangıçta idrar immünoelektroforez yapılmalıdır. İPE'den daha duyarlıdır ve idrar monoklonal proteinin ağır ve hafif zincir tipinin belirlenmesine olanak tanır. Monoklonal proteinin boyutunu tahmin etmez ve bu nedenle İPE ile birlikte yapılır. *Serum SHZ tahlili idrar İFE yerine alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.*

### Biklonal Gammopati

Bazen bir hastada iki farklı monoklonal protein olabilir ve buna biklonal gammopati denir. M-protein mevcut olguların yaklaşık %5' inde biklonal gammopati bulunur (15). Biklonal gammopatiler tipik olarak immünoelektroforez üzerinde M-proteinlerinin iki farklı ağır veya iki farklı hafif zincir sınıfı (örneğin, aynı hastada bir IgG kappa M-proteini ve bir IgM kappa M-proteini) tespit edildiğinde saptanır. *Bazen, bir M-proteininin monomerlerinin ve polimerlerinin mevcudiyeti, SPE üzerinde iki sivri uç üretebilir ve çoğu kez olduğu gibi bir biklonal gammopati ile karıştırılabilir.* Biklonal gammopatili hastalar, MM gibi bir maligniteye sahip olabilir veya sadece bir premalin duruma sahip olabilir. Önemi belirsiz biklonal gammopatisi olan hastalar, MGUS ile aynı klinik spektruma sahiptir ve aynı şekilde izlenmelidir.

Otolog kök hücre nakli ile alınan derin yanıtlar sonrasında, bir veya daha fazla yeni elektroforetik bant (oligoklonal bant) görünebilir. Bunlar patolojik olarak kabul edilmemeli veya nüks olarak yorumlanmamalıdır; B hücre immün yapılanması ile ilgilidir ve bu bantlar nakilden birkaç ay sonra kaybolur.

## KAYNAKLAR

1. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *Clin Biochem Rev.* 2009;30:105-111.
2. Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, Greenberg AJ, Larson DR, Kyle RA, Lacy MQ, Gertz MA, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2015;95:57-64.
3. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467-1473.
4. McCudden CR, Mathews SP, Hainsworth SA, Chapman JF, Hammett-Stabler CA, Willis MS, Grenache DG. Performance comparison of capillary and agarose gel electrophoresis for the identification and characterization of monoclonal immunoglobulins. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:451-458.
5. Wang H, Gao C, Xu L, Yang Z, Zhao W, Kong X. Laboratory characterizations on 2007 cases of monoclonal gammopathies in East China. *Cell Mol Immunol.* 2008;5:293-298.
6. Donato LJ, Zeldenrust SR, Murray DL, Katzmann JA. A 71-year-old woman with multiple myeloma status after stem cell transplantation. *Clin Chem.* 2011;57:1645-1648.
7. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, Lentzsch S, Ming Chen W, Hou J, Jurczyszyn A, Romeril K, Hajek R, Terpos E, Shimizu K, Joshua D, Hungria V, Rodriguez Morales A, Ben-Yehuda D, Sondergeld P, Zamagni E, Durie B. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia.* 2014;28:981-992.
8. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-757.
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
10. Fleming CKA, Swarttouw T, de Kat Angelino CM, Jacobs JFM, Russcher H. Method comparison of four clinically available assays for serum free light chain analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2019;58:85-94.
11. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, Poser M, Mueller S, Ebeling P, Welt A, Bradwell AR, Buttkeireit U, Opalka B, Flasshove M, Moritz T, Seeber S. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8706-8714.
12. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet.* 2003;361:489-491.
13. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with non-secretory multiple myeloma. *Blood.* 2001;97:2900-2902.
14. Abadie JM, van Hoven KH, Wells JM. Are renal reference intervals required when screening for plasma cell disorders with serum free light chains and serum protein electrophoresis? *Am J Clin Pathol.* 2009;131:166-171.
15. Kyle RA, Robinson RA, Katzmann JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases. *Am J Med.* 1981;71:999-1008.

16. Vermeersch P, Van Hoovels L, Delforge M, Mariën G, Bossuyt X. Diagnostic performance of serum free light chain measurement in patients suspected of a monoclonal B-cell disorder. *Br J Haematol.* 2008;143:496-502.
17. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, Benner A, Cremer F, Volkman M, Ludwig J, Perz JB, Ho AD, Goldschmidt H, Schonland SO. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis. *Haematologica.* 2008;93:459-462.
18. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, Cockwell P. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1684-1890.
19. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48:1437-1444.
20. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzleri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem.* 2005;51:878-881.
21. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvolone M, Obici L, Casarini S, Donadei S, Albertini R, Righetti G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Moratti R, Merlini G. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* 2009;55:499-504.
22. Riches PG, Sheldon J, Smith AM, Hobbs JR. Overestimation of monoclonal immunoglobulin by immunochemical methods. *Ann Clin Biochem.* 1991;28:253-259.
23. Sinclair D, Ballantyne F, Shanley S, Caine E, O'Reilly D, Shenkin A. Estimation of paraproteins by immunoturbidimetry and electrophoresis followed by scanning densitometry. *Ann Clin Biochem.* 1990;27:335-337.
24. Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC, Kyle RA, Murray DL, Snyder MR, Rajkumar SV, Dispenzleri A. Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clin Chem.* 2015;61:360-367.
25. Willrich MA, Ladwig PM, Andreguetto BD, Barnidge DR, Murray DL, Katzmann JA, Snyder MR. Monoclonal antibody therapeutics as potential interferences on protein electrophoresis and immunofixation. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1085-1093.
26. Mills JR, Kohlhagen MC, Willrich MAV, Kourelis T, Dispenzleri A, Murray DL. A universal solution for eliminating false positives in myeloma due to therapeutic monoclonal antibody interference. *Blood.* 2018;132:670-672.
27. Murata K, McCash SI, Carroll B, Lesokhin AM, Hassoun H, Lendvai N, Korde NS, Mailankody S, Landau HJ, Koehne G, Chung DJ, Giralt SA, Ramanathan LV, Landgren O. Treatment of multiple myeloma with monoclonal antibodies and the dilemma of false positive M-spikes in peripheral blood. *Clin Biochem.* 2018;51:66-71.
28. Zajec M, Jacobs JFM, Groenen PJTA, de Kat Angelino CM, Stingl C, Luider TM, De Rijke YB, VanDuijn MM. Development of a targeted mass-spectrometry serum assay to quantify m-protein in the presence of therapeutic monoclonal antibodies. *J Proteome Res.* 2018;17:1326-1333.
29. Katzmann J, Kyle RA, Lust J, Snyder M, Dispenzleri A. Immunoglobulins and laboratory recognition of monoclonal proteins. In: Wiernik P, Goldman J, Dutcher J, Kyle R, editors. *Neoplastic Diseases of the Blood.* New York: Springer; 2013.

## MULTİPL MYELOMDA KEMİK İLİĞİ PATOLOJİSİ

### ÖZET

Myelom, kemik iliğinde neoplastik plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır ve hastalığın tanı ve tedavisinde kemik iliğinin incelenmesi büyük önem taşır. Bu bölümde normal B-hücre gelişimi, plazma hücre matürasyonu ve myelomun moleküler patogenezinin başlayarak kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesi, immunofenotipik özellikleri ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalar güncel literatür ışığında ele alınmıştır. Kemik iliği mikroçevresi, stromal hücre etkileşimleri ve immün kaçış mekanizmaları tümör progresyonuna katkı sağlar. Tanısal süreçte CD138, CD38, kappa, lambda, immünooglobulinler, cyclin D1, c-myc, CD56 ve CD117 gibi belirteçlerin kullanımı hem histopatolojik doğrulamayı hem de klonal özelliklerin belirlenmesini kolaylaştırır. Önemi belirsiz monoklonal gammapati (MGUS), plazma hücreli lösemi ve plazmablastik lenfoma gibi antitelere ayırıcı tanı, morfoloji ve immünofenotipik özelliklerle desteklenmelidir. Sonuç olarak, kemik iliği biyopsisi multipl myelom tanısının temelini oluşturur; moleküler biyobelirteçlerin entegrasyonu tanısal doğruluğu artırmakta ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine zemin hazırlamaktadır.

### GİRİŞ

Myelom, kemik iliğinde neoplastik plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. İmmünooglobülin (Ig) sekrete eden plazma hücrelerinin genellikle serum ve idrar protein elektroforezinde saptanabilen monoklonal protein (M protein) üretimi ile sonuçlanan klonal proliferasyondur. Myelom seyri sırasında birçok organ ve sistem etkilenebilir, neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesiyle hematopoetik fonksiyonların bozulmasına neden olabilir; ayrıca osteolitik lezyonlara, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Klinik bulgular direkt neoplastik proliferasyon sonucu ya da dolaylı olarak myelom hücrelerinin ürettiği, sıklıkla paraprotein olarak adlandırılan proteinlerin etkisi sonucu ortaya çıkar (1).

Özetle myelom serum ve/veya idrarda monoklonal Ig varlığı ve hastalık ilişkili doku/organ hasarı ile karakterlidir; organ hasarı oluşmamış olgularda ise ilerideki yıllar içinde

Dr. Derya Demir

Dr. Nazan Özsan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

#### E-posta:

dr.derya.demir@gmail.com

nazanozsan@yahoo.com

#### Anahtar Sözcükler

Myelom, Kemik iliği, Biyopsi, Plazma hücre, Paraprotein, Mikroçevre, Moleküler patogeneze, CD38, CD138

bu hasarın gelişeceğine dair yüksek risk taşıyan laboratuvar ve görüntüleme bulguları taşıyan hastaları tanımlar.

Dünya Sağlık Örgütü "plazma hücreli myelom" tanımını kullansa da bu terminoloji hematologlar arasında pek kabul bulmamıştır. The International Consensus Classification (ICC) "multipl myelom" terminolojisini kullanmaktadır. Her iki terim sinonim olmakla birlikte "myelom" yeterli tanımlayıcı özelliktedir. ICC myelomu iki kategoriye ayırır; "myelom, spesifiye edilemeyen" ve "myelom, tekrarlayan genetik abnormaliteler gösteren" şeklinde; genetik abnormaliteleri de dört gruba ayırır; ilk üçü translokasyonlarla karakterli olan; "CCND gen ailesi", "MAF gen ailesi", "NSD2 gen ailesi", ve "hiperdiploidi ilişkili myelom" (2,3).

Myelom gelişiminde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Plazma hücrelerinin normal maturasyon sürecinde meydana gelen mutasyonlar ve klonal genişlemeler, neoplastik dönüşüm sürecinin temelini oluşturur. Özellikle, IGH translokasyonları ve hiperdiploidi gibi sitogenetik değişiklikler erken dönemde myelom gelişimine katkıda bulunur.

Kemik iliği mikroçevresi, myelom hücrelerinin büyümesi ve yayılımında kritik bir rol oynar. Stromal hücreler, vasküler yapılarıdaki değişimler ve immün kaçış mekanizmaları, hastalığın progresyonunu kolaylaştıran faktörler arasındadır. Bu süreç, hastalığın medüller ve ekstremitelerde yayılımına neden olarak klinik heterojeniteye katkıda bulunur.

Tanı, kemik iliği biyopsisinde plazma hücre infiltrasyonu, monoklonal protein varlığı ve organ hasarı kriterlerine dayanır. Son yıllarda geliştirilen moleküler biyobelirteçler ve hedefe yönelik tedaviler, hastalığın yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamaktadır. Ancak, hastalık heterojenitesi nedeniyle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyaç devam etmektedir.

## NORMAL B-HÜCRESİ GELİŞİMİ VE PLAZMA HÜCRE MATURASYONU

B lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden köken alarak kemik iliğinde gelişir ve olgunlaşma süreci boyunca belirli basamaklardan geçerek immün sistemin önemli bileşenlerinden biri haline gelir (4,5,6). B-hücrelerinin gelişim aşamaları şu şekilde özetlenebilir (7):

**Ig Ağır Zincir Gen Yeniden Düzenlenimi:** DH-JH ve VH bölgelerinin rekombinasyonu gerçekleşir.

**CD34 Ekspresyonunun Kaybı:** B-hücreleri farklılaşma sürecinde CD34 negatif hale gelir.

**Sitoplazmik  $\mu$  Ağır Zincir Ekspresyonu:** Sitoplazmik düzeyde  $\mu$  ağır zincir oluşur.

**Hafif Zincir Gen Yeniden Düzenlenimi:** Hafif zincir gen rekombinasyonu tamamlanarak yüzey IgM ekspresyonu başlar.

**B-Hücre Olgunlaşması:** İmmatür B-hücreleri, yüzey IgM ve IgD ekspresyonuna başlamaya başlar. CD10 ve TdT kaybolur, kemik iliğini terk eder ve antijen duyarlılığı kazanır.

Bu süreç tamamlandıktan sonra B lenfositler periferik dokulara göç eder ve lenfoid organlarda antijen maruziyeti ile aktivasyon süreçleri başlar (8,9,10).

## GERMİNAL MERKEZ REAKSİYONU VE PLAZMA HÜCRE FARKLILAŞMASI

B-hücreleri, ikincil lenfoid organlardaki germinal merkezlerde T-hücresi bağımlı sitokin stimülasyonu ile aktive olur (6). Bu aktivasyon süreci, somatik hipermutasyon (SHM) ve

sınıf değiştirme rekombinasyonu (CSR) gibi genomik değişiklikleri içerir (4,5,7). SHM, ağır ve hafif zincirlerde tamamlayıcı belirleyici bölgenin mutasyonu ile antijen-antikor afinitesi artırılır (11,12). Bu süreç, yüksek afiniteye sahip B-hücrelerinin seçilmesine ve daha etkili immün yanıt oluşturulmasına yol açar (6). CSR, antijen spesifitesini koruyarak farklı Ig izotiplerinin üretilmesini sağlar (IgM, IgG, IgA vb.) (11). CSR, aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz aracılığıyla DNA çift zincir kırıklarının meydana gelmesiyle gerçekleşir (13,14,15). BCL6 ve BLIMP-1 regülasyonu için IRF4/MUM1 ekspresyonu BCL6 ekspresyonunu baskılar ve plazma hücre farklılaşmasına yol açar. BLIMP-1 ve XBP1'in artmış regülasyonu, plazma hücresi gelişiminde kritik rol oynar (7). Pan B antijen kaybı, olgun plazma hücrelerinde HLA-DR, CD40, CD45 ve yüzey Ig ekspresyonu kaybolurken, CD38 ve CD138 (syndecan) ekspresye edilir (7,16,17).

## MYELOMUN MOLEKÜLER PATOGENEZİ

Plazma hücreleri, terminal farklılaşmış B-hücrelerinden köken alır ve Ig salgılayarak humoral immün yanıtta rol oynar. Myelomun temel özellikleri şunlardır: Ig salgılayan B-hücrelerinin tek bir monoklonal Ig salgılaması ile karakterli paraprotein veya M protein monoklonal gammopati (MGUS) olarak adlandırılır ve serum veya idrarda tespit edilebilir. Plazma hücre maturasyon sürecindeki ve antijen spesifik fizyolojik süreç hataları, myelom gelişimi sırasında, B-hücrelerinin antijen bağımlı aktivasyonu sırasında genomik hatalar ve onkogenik değişiklikler birikerek neoplastik dönüşüme yol açar (7).

Hiperdiploidi ve tekrarlayan kromozomal translokasyon (*IGH* – 14q32.33) ve *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*; *NSD2* (*MMSET/WHSC1*); *MAF*, *MAFA*, *MAFB* onkogen aktivasyonu erken dönemde karşımıza çıkar ve önemi belirsiz MGUS aşamasında bile tespit edilebilir (3,7,18,19,20) Sonraki dönemde gerçekleşen moleküler değişiklikler; çok sayıda klonal gelişim, yeni mutasyonlar, tümör baskılayıcı genlerde çift vuruş, segmentel kopya sayısı değişikliklerini içerir (21,22,23,24). 1q21 kazanımı genellikle erken bir olay olmakla birlikte jumping translokasyonları ve 1q21 ek amplifikasyonları ilerleyen süreçte myelomun patogenezinde ortaya çıkar (25,26,27,28) MGUS'de nadir görülen sekonder ve geç olaylar RAS/MAPK, NF-κB, DNA tamir yolağı gen mutasyonlarını içerir (26,29). Tümör mikroçevresi ve immünkaçış mekanizmalarının myelom patogenezinde rol oynadığına dair yayınlar her geçen gün artmaktadır (8,9,10,30). Kemik iliğinde stromal ve non-hematopoetik multipotent kök hücreler, damar oluşumları, homing ve hücre göçünü düzenleyerek bu süreçte rol oynar (31). Bu mikroçevre, tümör hücrelerinin büyümesini destekleyerek hastalığın yayılımında ve periferik kanda plazma hücrelerinde artışa yol açarak klonal çeşitliliğin artmasına yol açabilir (32). Özellikle, ekstremerdüller yayılımın artması agresif hastalık seyrine ve kötü prognoza işaret edebilir (33,34).

## KEMİK İLİĞİ TUTULUMU VE BİYOPSİ BULGULARI

Plazma hücrelerinin morfolojisi, matür görünümlü hücrelerden immatür, plazmablastik ve pleomorfik varyantlara kadar değişkenlik gösterir (35,36). Matür plazma hücreleri, oval şekilli, eksantrik nükleuslu, "araba tekerleği" (*spoke-wheel* veya *clock-face*) çekirdek kromatin yapısına sahip ve nükleol içermeyen hücrelerdir. Genişçe bazofilik sitoplazmaya ve perinükleer hofa sahiptir. İmmatür plazma hücreleri ise daha dağınık nükleer kromatin, artmış nükleus/sitoplazma oranı ve belirgin bir nükleol içerir. İmmatür görünüm ve pleomorfizm, reaktif plazma hücrelerinde nadiren görülür, bu nedenle malignite açısından kuşku uyandırmalı ve dikkatle değerlendirilmelidir. Plazmablastik morfolojik özellikler bazı çalışmalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Şekil 1) (35,37).

Diğer sitolojik değişiklikler belirgin pleomorfizm, hücre boyutunda büyüme, multinükleer formlar (bazen dev hücreler şeklinde), nükleer lobasyon, mitotik figürler ve myelom hücrelerince fagositoz şeklinde sayılabilir. Myelom hücreleri bol endoplazmik retikuluma sahiptir ve sitoplazmalarında yoğunlaşmış veya kristalize olmuş Ig içerebilir. Bu durum farklı morfolojik bulgular oluşturabilir:

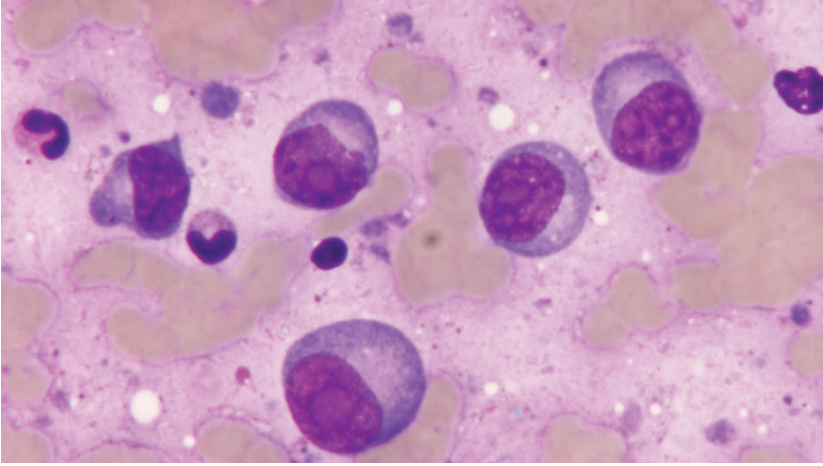
Açık mavi-beyaz, üzüm benzeri birikimler (*Mott* hücreleri, morula hücreleri) (Şekil 2).

Kiraz kırmızısı refraktif yuvarlak cisimcikler (refraktif cisimcikler).

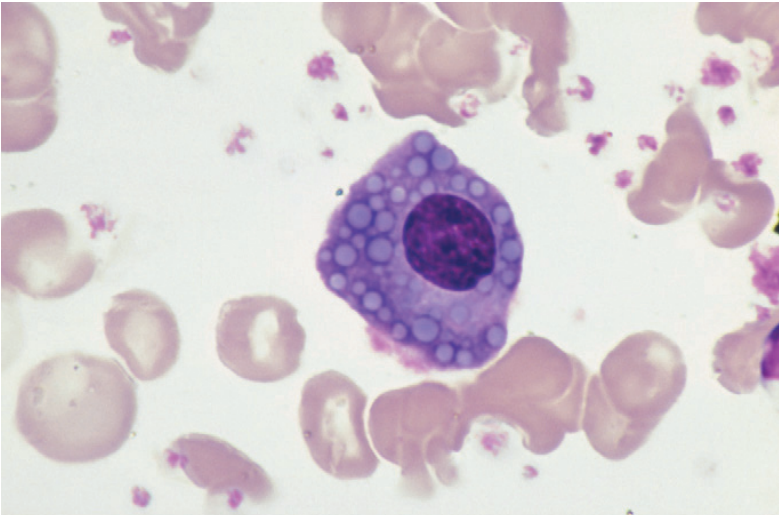
Glikojen açısından zengin IgA içeren alev hücreleri (flame cells).

Fibrillerle aşırı dolmuş hücreler (Gaucher-benzeri hücreler, thesaurocytes).

Kristalize çubuk benzeri yapılar.

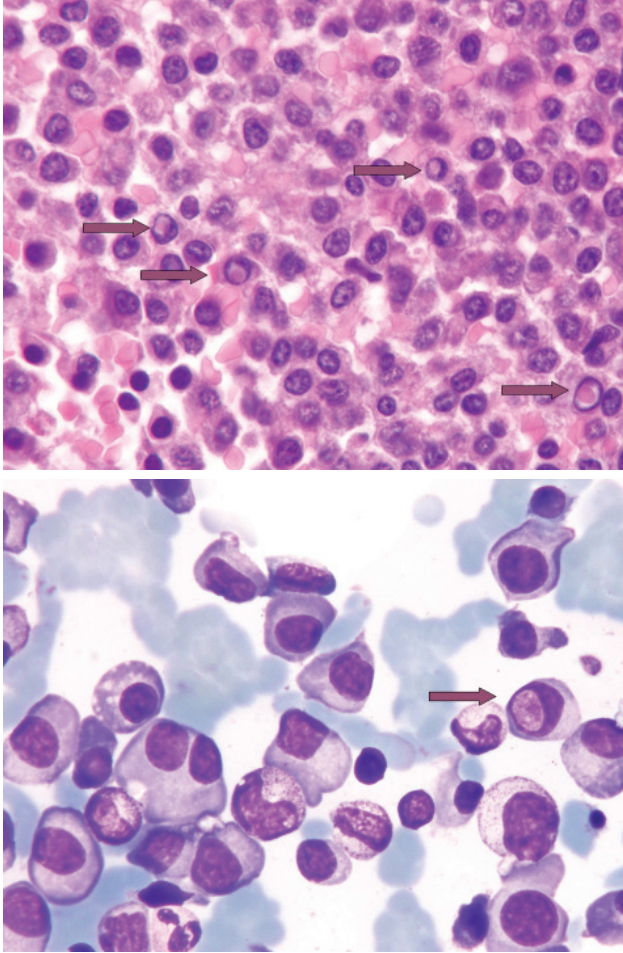


Şekil 1. Aspirasyon yayma preparatta plazmablastik morfolojik görünüm



Şekil 2. *Mott* hücre

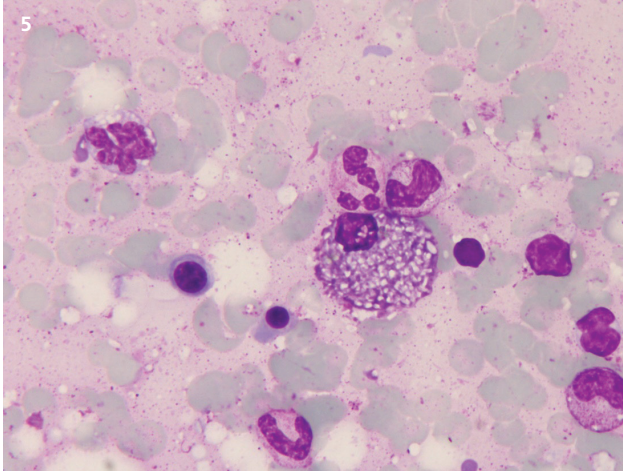
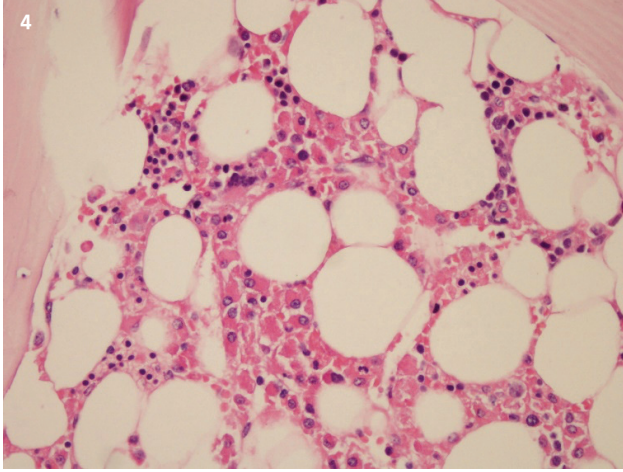
Bu değişiklikler myeloma özgü değildir. Russell cisimcikleri Ig ile dolu sitoplazmik vakuollerdir. Dutcher cisimcikleri, çekirdeğe doğru kıvrılan ve intranükleer bir inklüzyon görünümü oluşturan sitoplazmik Ig vakuolleridir. Russell cisimcikleri hem reaktif hem de neoplastik plazma hücrelerinde yaygındır. Dutcher cisimcikleri de hem reaktif hem de neoplastik plazma hücrelerinde bulunabilir, ancak reaktif süreçlerde nadirdir ve bulunduğunda neoplaziler açısından dikkatli değerlendirme yapılmalıdır (Şekil 3) (38).



**Şekil 3.** Kemik iliği biyopsisinde ve aspirasyon yayma preparatlarda intranükleer inklüzyon benzeri görünüm oluşturan *Dutcher* cisimleri.

Plazma hücre sayısı, normalden hafifçe artmış sayılarda olabileceği gibi %90'ın üzerine erişen oranlara kadar değişiklik gösterebilir (4,7). Nadir olarak, kemik iliği aspirasyon yayma preparatlarda %10'dan az plazma hücresi görülebilir. Bu durum genellikle suboptimal kemik iliği aspirasyonu veya myelomun kemik iliğini odaksal tutması nedeniyle

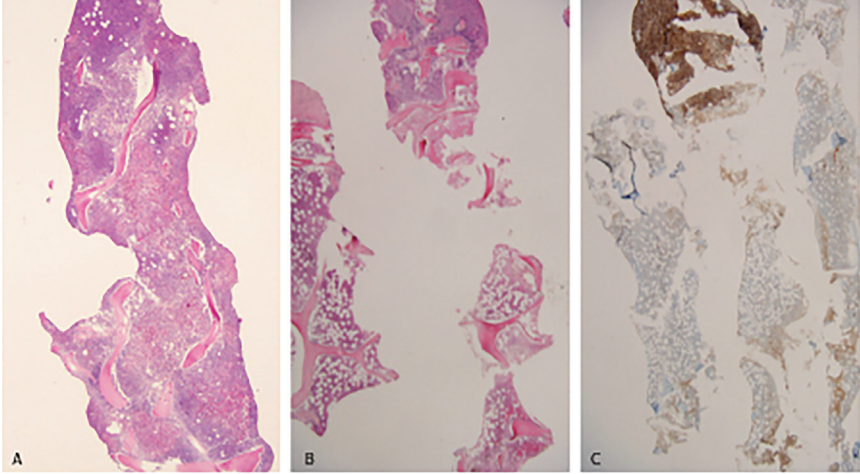
ortaya çıkabilir. Normal kemik iliğinde reaktif plazma hücreleri arterioller çevresinde küçük kümeler oluşturur ve interstisyel dağılımda izlenir. Myelomda ise kemik iliği biyopsisinde plazma hücreleri interstisyel kümeler, fokal nodüller, geniş bantlar ya da diffüz tabakalar şeklinde izlenebilir (36). Biyopsi kesitinde plazma hücrelerinin fokal nodül veya tümöral kitle tarzında saptanması myelom tanısını kuvvetle destekler. Morfolojik özellikler klasik plazma hücre morfolojisinden lenfoid, immünoblastik, iğsi/oval ve taşlı yüzük hücre morfolojisine kadar değişkenlik gösterebilir. Çok nadiren Ig kristalleri şeklinde birikim görülebilir (Şekil 4, 5).



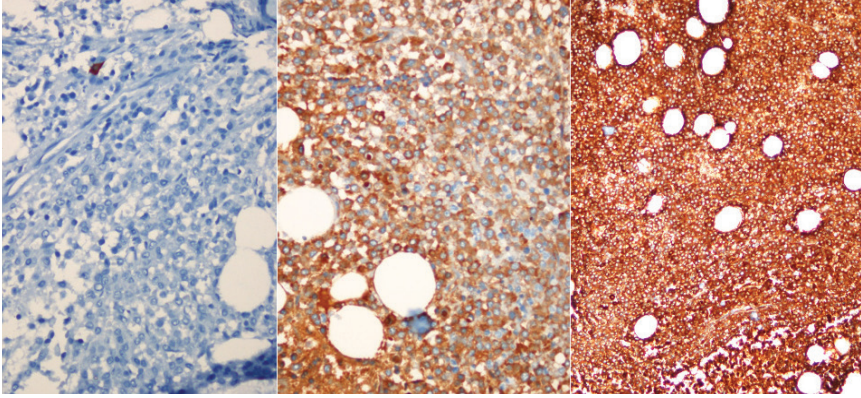
**Şekil 4 ve 5.** Neoplastik plazma hücre sitoplazmalarında kristal benzeri birikimler nadiren görülebilir; biyopsi kesitinde plazma hücrelerinde eozinofilik birikimler şeklinde (4), aspirasyon yaymada sitoplazması kristal benzeri yapılar ile dolu plazma hücresi (5)

Kemik iliği biyopsisi, hafif zincir ilişkili amiloidoz şüphesinde de damar ya da interstisyel amiloid birikimlerini göstermek için önemlidir. Histokimyasal olarak Kongo-kırmızısı ile boyanan kesitlerde ışık mikroskopik incelemede pembe renkli, amorf birikimler şeklinde izlenir, polarize ataçmanla elma yeşili birefrejans saptanır.

Kemik iliği biyopsisinde, myelomun histopatolojik özellikleri hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Erken evre myelom, genellikle fokal ve interstisyel plazma hücre infiltrasyonu ile karakterli iken ileri evre myelomda çoğunlukla diffüz plazma hücre infiltrasyonu görülür (Şekil 6). Myelomda genellikle hematopoez korunmuştur, ancak diffüz kemik iliği tutulumu olan durumlarda hematopoez baskılanır. Bazı olgularda osteoklastik aktiviteyi destekler şekilde osteoklast artışı görülebilir ve bazı olgularda fibrozis eşlik edebilir (39). Plazma hücre oranının %10'un üzerinde ve monotipik olması tanı koydurucudur. MGUS, asemptomatik (smouldering) myelom, semptomatik myelom ayrımında; serum M protein düzeyi yanı sıra kemik iliği plazma hücre oranının %10'dan az olması MGUS lehine bir bulgudur. Asemptomatik myelomda ise plazma hücre oranı %10-60 dolayında iken uç organ hasarı olan semptomatik myelom olgularında genellikle >%60 dolayında karşımıza çıkar (Şekil 6, 7). Reaktif plazma hücre artışında plazma hücre oranı genellikle %30'un altındadır.



**Şekil 6.** Kemik iliği biyopsisinde hücre serilerini kısmen baskılayan yaygın plazma hücre infiltrasyonu (A), fokal tutulum gösteren plazma hücre infiltrasyonu (B), immünohistokimyasal olarak CD138 ile fokal tutulum alanında yaygın, diğer alanlarda interstisyel plazma hücre dağılımı (C)



**Şekil 7.** Kemik iliği biyopsisinde immünohistokimyasal olarak sağda kappa negatifliği, orta ve sol resimde lambda ve IgA ile yaygın olarak kullanılan ve kuvvetli monotipik plazma hücre infiltrasyonu

Myelom olgularında histopatolojik incelemelerde, plazma hücreleri genellikle büyük, ekzantrik nükleuslu ve belirgin nükleol içeren hücrelerden oluşur. İmmünohistokimyasal incelemeler kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesinde önemlidir. Aspirasyon yayma preparatta izlenen plazma hücre oranına göre daha kantitatif ve yüksek plazma hücre oranları bu şekilde tespit edilebilir. CD138, CD38 ve MUM1 ifadesi plazma hücrelerini tanımlamak için yaygın olarak kullanılır. CD138 ifadesi kemik iliği hücreleri içerisinde sadece plazma hücrelerini işaretler ve plazma hücre oranı vermek açısından çok yararlıdır; ancak unutulmaması gereken nokta CD138 ile epitelial hücre varlığında pozitif sonuç alınabileceğidir, bu nedenle dikkatle değerlendirilmeli ve metastatik bir infiltrasyon kuşkusu olması durumunda epitelial hücre belirteçleri ile kontrol edilmelidir. CD38 ifadesi B hücre gelişim aşamalarında prekürsör hücre aşamasında, germinal merkez evresinde ve plazma hücre aşamasında olmak üzere üç evrede saptanır, bu özellik değerlendirme yaparken göz önünde tutulmalıdır. Olguların %60'ında sekrete edilen paraprotein IgG, %20 dolayında bir kısmında ise IgA olarak saptanır. Olguların bir kısmında Ig'ye ek olarak monoklonal hafif zincir (Bence Jones protein) sekresyonu görülür; hastaların %15-20'sinde ise sadece hafif zincir üretilir (Bence Jones myelom). Myelom hastalarının çok az bir kısmında ise IgM, IgD, veya IgE paraproteini saptanır. Nadiren ağır zincir açısından biklonal olgular da karşımıza çıkabilir.

Paraprotein tek bir klondan köken aldığı için tek bir tip hafif zincir içerir; ya kappa ya da lambda. Normalde kemik iliğinde kappa pozitif plazma hücrelerinin lambda pozitif plazma hücrelerine oranı 2:1 dolayındadır. Kappa monotipik kararı için kappa pozitif plazma hücrelerinin lambda pozitif plazma hücrelerine oranının en az dört kattan fazla olması beklenir. Lambda monotipik ifadesi için lambda pozitif plazma hücrelerinin oranı kappa pozitif plazma hücrelerinden daha fazla olması beklenir. Ancak bazen eşlik eden neoplastik olmayan plazma hücrelerinin varlığı, zemin boyanması gibi durumlar immünohistokimyasal incelemenin değerlendirmesinde zorluklar oluşturabilir. Böylesi durumlarda veya minimal infiltre kemik iliği biyopsilerinde kromojenik *in situ* hibridizasyon incelemeler ile mRNA tabanlı kappa ve lambda uygulamaları tanısallıkta yardımcıdır (40). Yeni geliştirilen Kappa Lambda Dual ISH mRNA Kokteyli

Prob uygulaması ile aynı preparatta kappa ve lambda pozitif hücreleri farklı renklerde görmek, birbirlerine oranlarının karşılaştırılması ve değerlendirme için daha kolay bir yöntemdir. Plazma hücrelerinde B-hücre belirteçlerinden CD79a pozitifliği görülebilir. Ancak reaktif plazma hücrelerinde pozitif olan CD19 neoplastik plazma hücrelerinde genellikle negatifleşir (7,41). Tanısal süreçlerde bu bulgu yol göstericidir. Ayrıca %67-70 dolayında CD56 ekspresyonu yanı sıra CD117, CD20, CD23, CD52 ve CD10 aberran ekspresyonları görülebilir (7,42,43,44,45,46). CD117 aberran ekspresyonu MGUS ve asemptomatik myelom olgularında aşikar myelom olgularına göre daha sık görülür. Litik lezyonların olmadığı olgularda ve geç evre myelomda CD56 negatifliği bildirilmiştir (38). Ayrıca %10 olguda CD23 ile Golgi zon pozitifliği görülebilir, bu bulgu özellikle kromozom 11 anormallikleri ile karakterli t(11:14) ve plazma hücreli lösemi olgularında saptanabilir. Bunun yanı sıra reaktif plazma hücrelerinde beklenmeyen cyclin D1, cyclin D3 ve c-myc ekspresyonları tanısal süreçlerde önemli rol oynar (38). Cyclin D1 ifadesi malignite yönünde güçlü bir bulgudur; t(11;14) göstergesi olabilir. CD20 ifadesi sık görülmemekle birlikte t(11;14) ile ilişkili bulunmuştur ve bu olgularda plazma hücreleri genelde küçük ve matür morfolojide izlenir (47). Ancak hiperdiploidi olan olgularda zayıf kısmi boyanmalar gösterebilir (38). Cyclin D3 ekspresyonu da malignite yönünde bir bulgu olmakla birlikte megakaryositlerde, proliferen myeloid ve eritroid hücrelerde de bulunabildiğinden dual boyamalar (CD138 ve cyclin D3) önerilmektedir; %5 dolayında saptanır ve t(6;14) ile ilişkilidir (38).

IgD myelom, myelom olgularının %1-2'sini oluşturur, çok nadir görülür, t(11;14) sıklıkla saptanır. Önceden daha agresif gidişli olarak tanımlanmış olsa da modern tedavi yaklaşımları ile toplam sağkalım süresi diğer subtipler ile benzer değerlerde olduğu gösterilmiştir (48). IgM myelom çok nadir görülür, immunofenotipik olarak CD56 veya CD117 ifadesi bu olgularda görülmez, CD20 sıklıkla pozitif izlenir.

## AYIRICI TANI

Myelomun ayırıcı tanısı, özellikle reaktif plazma hücre artışına neden olan benign veya diğer malign hematolojik hastalıklarla yapılmalıdır. En önemli ayırıcı tanılardan biri de MGUS ile yapılmalıdır; bu durumda klonal plazma hücre oranının <%10'dır, kemik iliği infiltrasyonunda yağ hücre dağılımının bozulması, CD56 ekspresyonunun saptanması myelom lehine bulgulardır (7).

Myelomda cyclin D1 ekspresyonunun olması durumunda mantle hücreli lenfoma ve hairy cell lösemi ile ayırıcı tanı önemlidir. Her iki antitede de B-hücre belirteçleri pozitif saptanır, ek olarak Mantle hücreli lenfomada SOX11 ve CD5 pozitifliği tanıya yardımcıdır. Hairy cell lösemide zayıf cyclinD1 pozitifliği yanı sıra annexin, TBET, CD25, CD103 ve CD123 ekspresyonları görülür (7).

Plazma hücreli lösemi "de novo lösemi" olabileceği gibi myelomun terminal fazı olarak da görülebilir; periferik kanda plazma hücrelerinin görülmesi ile (periferik kanda >%5) tanı konur (49). Myelom ilişkili klinik bulgular görülür, ekstramedüller tutulum daha sık görülür, ek olarak hepatomegali ya da splenomegali eşlik edebilir. Kemik iliği biyopsisinde sıklıkla diffüz infiltrasyon görülür, morfoloji myelom ile genelde benzer özelliklerdedir, nadiren plazma hücre diferansiyasyonunu düşündürmeyecek görünümde, çiçek benzeri nükleuslar ya da çok immatür morfolojiler sergileyebilir. Bu olgularda CD20 pozitifliği daha sıklıkla görülür, CD56 bu olgularda genelde negatif saptanır, CD38 ifadesi soluk olabilir.

Lenfoplazmasitik lenfoma/Waldenström makroglobulinemisi ile ayırıcı tanı önemlidir. CD19 dahil B-hücre belirteçleri yanı sıra CD45 ekspresyonu, CD56 ve cyclin D1 negatifliği ve *MYD88 p.L265P* mutasyonunun gösterilmesi ile ayırım sağlanır (7,38).

Plazmablastik lenfoma, HIV pozitif bireylerde, immüno-supressif hastalarda ya da ileri yaş immünokompetan (immüno-senesens) kişilerde görülen, daha çok ekstranodal tutulum (oral kavite, gastrointestinal traktüs gibi) ile prezente olan agresif bir hastalıktır. Kemik iliği tutulumu durumunda myelom ile ayırıcı tanısı güç olabilir. Plazmablastik lenfomalar, plazma hücre belirteçleri ile pozitif, hafif zincir restriksiyonu gösteren, CD56 (-/+), myc ve/veya P53 overekspresyonu sık, Ki67 yüksek, EBV %50-75 pozitif lenfomalardır. Ayırıcı tanıda c-myc ekspresyonu ve EBER pozitifliği yanı sıra Ki67 proliferasyon indeksinin >%90 olması plazmablastik lenfoma lehine bulgulardır (7,50,51). Ancak bu özelliklere göre ayırım yapılamadığı durumlarda *MYC* translokasyonunun gösterilmesi (%50 olguda saptanır) ve myelom ilişkili translokasyonların görülmemesi plazmablastik lenfoma yönünde değerlendirilmelidir (2).

## SONUÇ VE KLİNİK ÖNEMİ

Myelom, kemik iliği biyopsisinde belirlenen patolojik değişiklikler ve monoklonal Ig sekresyonu ile tanımlanır. Plazma hücre farklılaşması sürecindeki genetik ve immüno-lojik değişiklikler, myelomun moleküler patogenezi anlamada kritik rol oynar. Tedaviye yanıt ve hastalık prognozu, kemik iliğindeki plazma hücre infiltrasyonu ve genetik değişikliklere bağlı olarak değişir. Son yıllarda gelişen hedefe yönelik tedaviler ve moleküler biyobelirteçler, hastalığın daha iyi yönetilmesini sağlamaktadır. Gelecekte, daha spesifik biyobelirteçlerin tanımlanması ve immünoterapi yaklaşımlarının gelişmesi ile myelom tedavisinde önemli ilerlemeler beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bain BJ. Bone marrow pathology. 6th ed. Chichester, England, John Wiley & Sons Ltd, 2025.
2. Fend F, Dogan A, Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities-evolution in diagnosis and classification. *Virchows Arch.* 2023;482:163-177.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
5. Paiva B, Pérez-Andrés M, Vídriales MB, Almeida J, de las Heras N, Mateos MV, López-Corral L, Gutiérrez NC, Blanco J, Oriol A, Hernández MT, de Arriba F, de Coca AG, Terol MJ, de la Rubia J, González Y, Martín A, Sureda A, Schmidt-Hieber M, Schmitz A, Johnsen HE, Lahuerta JJ, Bladé J, San-Miguel JF, Orfao A; GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas); Myeloma Stem Cell Network (MSCNET). 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;25:697-706.
6. Heider M, Nickel K, Högnér M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat.* 2021;44:672-681.
7. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. *Haematolymphoid Tumours: WHO Classification of Tumours.* 5th ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2024.
8. Bianchi G, Czarnecki PG, Ho M, Roccaro AM, Sacco A, Kawano Y, Gullà A, Samur AA, Chen T, Wen K, Tai YT, Moscvin M, Wu X, Camci-Unal G, Da Vià MC, Bolli N, Sewastianik T, Carrasco RD,

- Ghobrial IM, Anderson KC. ROBO1 Promotes Homing, Dissemination, and Survival of Multiple Myeloma within the Bone Marrow Microenvironment. *Blood Cancer Discov.* 2021;2:338-353.
9. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Garcés JJ, Paiva B, Puig N, García-Mateo A, García-Sánchez O, Corral-Mateos A, Burgos L, Blanco E, Hernández-Martín J, Pontes R, Díez-Campelo M, Millacoy P, Rodríguez-Otero P, Prosper F, Merino J, Vidriales MB, García-Sanz R, Romero A, Palomera L, Ríos-Tamayo R, Pérez-Andrés M, Blanco JF, González M, van Dongen JJM, Durie B, Mateos MV, San-Miguel J, Orfao A; EuroFlow consortium. Next generation flow for minimally-invasive blood characterization of MGUS and multiple myeloma at diagnosis based on circulating tumor plasma cells (CTPC). *Blood Cancer J.* 2018;8:117.
  10. Podar K, Anderson KC. Emerging therapies targeting tumor vasculature in multiple myeloma and other hematologic and solid malignancies. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011;11:1005-1024.
  11. Maura F, Bergsagel PL. Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma: Clinical Implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024;38:267-279.
  12. von Schwedler U, Jäck HM, Wabl M. Circular DNA is a product of the immunoglobulin class switch rearrangement. *Nature.* 1990;345:452-456.
  13. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell.* 2000;102:553-563.
  14. Koduru S, Wong E, Strowig T, Sundaram R, Zhang L, Strout MP, Flavell RA, Schatz DG, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Dendritic cell-mediated activation-induced cytidine deaminase (AID)-dependent induction of genomic instability in human myeloma. *Blood.* 2012;119:2302-2309.
  15. Robbiani DF, Bothmer A, Callen E, Reina-San-Martin B, Dorsett Y, Difilippantonio S, Bolland DJ, Chen HT, Corcoran AE, Nussenzweig A, Nussenzweig MC. AID is required for the chromosomal breaks in c-myc that lead to c-myc/IgH translocations. *Cell.* 2008;135:1028-1038.
  16. Wang HW, Lin P. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis in the Diagnosis and Prognostication of Plasma Cell Neoplasms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96:338-350.
  17. Tembhare PR, Ghogale S, Tauro W, Badrinath Y, Deshpande N, Kedia S, Cherian K, Patkar NV, Chatterjee G, Gujral S, Subramanian PG. Evaluation of CD229 as a new alternative plasma cell gating marker in the flow cytometric immunophenotyping of monoclonal gammopathies. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94:509-519.
  18. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:409-421.
  19. López-Corral L, Gutiérrez NC, Vidriales MB, Mateos MV, Rasillo A, García-Sanz R, Paiva B, San Miguel JF. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1692-1700.
  20. López-Corral L, Sarasquete ME, Beà S, García-Sanz R, Mateos MV, Corchete LA, Sayagués JM, García EM, Bladé J, Oriol A, Hernández-García MT, Giraldo P, Hernández J, González M, Hernández-Rivas JM, San Miguel JF, Gutiérrez NC. SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. *Leukemia.* 2012;26:2521-2529.
  21. Bolli N, Maura F, Minvielle S, Gloznik D, Szalat R, Fullam A, Martincorena I, Dawson KJ, Samur MK, Zamora J, Tarpey P, Davies H, Fulciniti M, Shamas MA, Tai YT, Magrangeas F, Moreau P, Corradini P, Anderson K, Alexandrov L, Wedge DC, Avet-Loiseau H, Campbell P, Munshi N. Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma. *Nat Commun.* 2018;9:3363.
  22. B Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J, Redd R, Zhitomirsky B, Dunford AJ, Salem K, Tai YT, Anand S, Mouhieddine TH, Chavda SJ, Boehner C, Elagina L, Neuse CJ, Cha J, Rahmat M, Taylor-Weiner A, Van Allen E, Kumar S, Kastiris E, Leshchiner I, Morgan EA, Laubach J, Casneuf T, Richardson P, Munshi NC, Anderson KC, Trippa L, Aguet F, Stewart C, Dimopoulos MA, Yong

- K, Bergsagel PL, Manier S, Getz G, Ghobrial IM. Genomic Profiling of Smoldering Multiple Myeloma Identifies Patients at a High Risk of Disease Progression. *J Clin Oncol.* 2020;38:2380-2389.
23. Aktas Samur A, Minvielle S, Shamma M, Fulciniti M, Magrangeas F, Richardson PG, Moreau P, Attal M, Anderson KC, Parmigiani G, Avet-Loiseau H, Munshi NC, Samur MK. Deciphering the chronology of copy number alterations in Multiple Myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9:39.
  24. Boyle EM, Deshpande S, Tytarenko R, Ashby C, Wang Y, Bauer MA, Johnson SK, Wardell CP, Thanendrarajan S, Zangari M, Facon T, Dumontet C, Barlogie B, Arbini A, Rustad EH, Maura F, Landgren O, Zhan F, van Rhee F, Schinke C, Davies FE, Morgan GJ, Walker BA. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. *Nat Commun.* 2021;12:293.
  25. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, Dawson KJ, Leongamornlert D, Martincorena I, Mitchell TJ, Fullam A, Gonzalez S, Szalat R, Abascal F, Rodriguez-Martin B, Samur MK, Glodzik D, Roncador M, Fulciniti M, Tai YT, Minvielle S, Magrangeas F, Moreau P, Corradini P, Anderson KC, Tubio JMC, Wedge DC, Gerstung M, Avet-Loiseau H, Munshi N, Campbell PJ. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2019;10:3835.
  26. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:100-113.
  27. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng WJ, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J, San Miguel J, van de Donk NW, Einsele H, Bladé J, Durie BG, Goldschmidt H, Mateos MV, Palumbo A, Orłowski R. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127:2955-2962.
  28. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91:719-734.
  29. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, Boyle EM, Jackson GH, Smetana J, Kufova Z, Pour L, Sandecka V, Almasi M, Vsianska P, Gregora E, Kuglik P, Hajek R, Davies FE, Morgan GJ, Walker BA. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102:1617-1625.
  30. Garcés JJ, Simicek M, Vicari M, Brozova L, Burgos L, Bezdekova R, Alignani D, Calasanz MJ, Growkova K, Goicoechea I, Agirre X, Pour L, Prosper F, Rios R, Martinez-Lopez J, Millacoy P, Palomera L, Del Orbe R, Perez-Montaña A, Garate S, Blanco L, Lasa M, Maiso P, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Chyra Z, Vdovin A, Sevcikova T, Jelinek T, Botta C, El Omri H, Keats J, Orfao A, Hajek R, San-Miguel JF, Paiva B. Transcriptional profiling of circulating tumor cells in multiple myeloma: a new model to understand disease dissemination. *Leukemia.* 2020;34:589-603.
  31. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, Patel PH, Tytarenko R, Ashby C, Bauer M, Stein C, Deshpande S, Wardell C, Buzder T, Molnar G, Zangari M, van Rhee F, Thanendrarajan S, Schinke C, Epstein J, Davies FE, Walker BA, Meissner T, Barlogie B, Morgan GJ, Weinhold N. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun.* 2017;8:268.
  32. Ledergor G, Weiner A, Zada M, Wang SY, Cohen YC, Gatt ME, Snir N, Magen H, Koren-Michowitz M, Herzog-Tzarfati K, Keren-Shaul H, Bornstein C, Rotkopf R, Yofe I, David E, Yellapantula V, Kay S, Salai M, Ben Yehuda D, Nagler A, Shvidel L, Orr-Urtreger A, Halpern KB, Itzkovitz S, Landgren O, San-Miguel J, Paiva B, Keats JJ, Papaemmanuil E, Avivi I, Barbash GI, Tanay A, Amit I. Single cell dissection of plasma cell heterogeneity in symptomatic and asymptomatic myeloma. *Nat Med.* 2018;24:1867-1876.
  33. de Jong MME, Kellermayer Z, Papazian N, Tahri S, Hofste Op Bruinink D, Hoogenboezem R, Sanders MA, van de Woestijne PC, Bos PK, Khandanpour C, Vermeulen J, Moreau P, van Duijn

- M, Broijl A, Sonneveld P, Cupedo T. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. *Nat Immunol.* 2021;22:769-780.
34. Lewinsky H, Gunes EG, David K, Radomir L, Kramer MP, Pellegrino B, Perpinal M, Chen J, He TF, Mansour AG, Teng KY, Bhattacharya S, Caserta E, Troadec E, Lee P, Feng M, Keats J, Krishnan A, Rosenzweig M, Yu J, Caligiuri MA, Cohen Y, Shevetz O, Becker-Herman S, Pichiorri F, Rosen S, Shachar I. CD84 is a regulator of the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma. *JCI Insight.* 2021;6:e141683.
  35. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, Oken MM, Kay NE, Van Ness B, Kyle RA. 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.* 1998;91:2501-2507.
  36. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:342-355.
  37. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Therneau TM, Kyle RA, Litzow MR, Gertz MA, Greipp PR. Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1999;17:1551-1557.
  38. Knowles' neoplastic hematopathology. 3rd ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health - Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
  39. Vandermolen L, Rice L, Lynch EC. Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. Clinico-pathologic syndrome. *Am J Med.* 1985;79:297-302.
  40. Rimsza LM, Day WA, McGinn S, Pedata A, Natkunam Y, Warnke R, Cook JR, Marafioti T, Grogan TM. Kappa and lambda light chain mRNA in situ hybridization compared to flow cytometry and immunohistochemistry in B cell lymphomas. *Diagn Pathol.* 2014;9:144.
  41. Ishikawa H, Tsuyama N, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Liu S, Li FJ, Kawano MM. CD19 expression and growth inhibition of tumours in human multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:613-616.
  42. Bataille R, Jégo G, Robillard N, Barillé-Nion S, Harousseau JL, Moreau P, Amiot M, Pellat-Deceunynck C. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica.* 2006;91:1234-1240.
  43. Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, Vidriales MB, López-Berges MC, Miguel JF, Orfao A. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78:239-252.
  44. Tembhare PR, Yuan CM, Venzon D, Braylan R, Korde N, Manasanch E, Zuchlinsky D, Calvo K, Kurlander R, Bhutani M, Tajeja N, Maric I, Mulquin M, Roschewski M, Kwok M, Liewehr D, Landgren O, Stetler-Stevenson M. 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;38:371-376.
  45. Chatterjee G, Gujral S, Subramanian PG, Tembhare PR. Clinical Relevance of Multicolour Flow Cytometry in Plasma Cell Disorders. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33:303-315.
  46. Ngo NT, Brodie C, Giles C, Horncastle D, Klammer M, Lampert IA, Rahemtulla A, Naresh KN. The significance of tumour cell immunophenotype in myeloma and its impact on clinical outcome. *J Clin Pathol.* 2009;62:1009-1015.
  47. Vallario C, Chilosi M, Adami F, Montagna L, Deaglio S, Malavasi F, Caligaris-Cappio F. Human myeloma cells express the CD38 ligand CD31. *Br J Haematol.* 1999;105:441-444.
  48. Agbuduwe C, Iqbal G, Cairns D, Menzies T, Dunn J, Gregory W, Kaiser M, Owen R, Pawlyn C, Child JA, Davies F, Morgan GJ, Jackson GH, Drayson MT, Basu S. Clinical characteristics and outcomes of IgD myeloma: experience across UK national trials. *Blood Adv.* 2022;6:5113-5123.

49. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, Caers J, Gonsalves W, Schjesvold F, Merlini G, Lentzch S, Ocio E, Garderet L, Moreau P, Sonneveld P, Badros A, Gahrton G, Goldschmidt H, Tuchman S, Einsele H, Durie B, Wirk B, Musto P, Hayden P, Kaiser M, Miguel JS, Bladé J, Rajkumar SV, Mateos MV. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11:192.
50. Ambrosio MR, De Falco G, Gozzetti A, Rocca BJ, Amato T, Mourmouras V, Gazaneo S, Mundo L, Candi V, Piccaluga PP, Cusi MG, Leoncini L, Lazzi S. Plasmablastic transformation of a pre-existing plasmacytoma: a possible role for reactivation of Epstein Barr virus infection. *Haematologica.* 2014;99:e235-e237.
51. Garcia-Reyero J, Martinez Magunacelaya N, Gonzalez de Villambrosia S, Loghavi S, Gomez Mediavilla A, Tonda R, Beltran S, Gut M, Pereña Gonzalez A, d'Ámore E, Visco C, Khoury JD, Montes-Moreno S. Genetic lesions in MYC and STAT3 drive oncogenic transcription factor overexpression in plasmablastic lymphoma. *Haematologica.* 2020;106:1120-1128.

## MULTİPL MYELOMDA KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANISAL YAKLAŞIM

### ÖZET

Multipl myelom (MM) hematolojik kanserlerin %10-15'ini tüm kanserlerin %1-1,8'ini oluşturur. MM olgularının %90'dan fazlası 50 yaş üzerindeki hastalardır. Hastaların sadece %35'i tanı anında 65 yaş altındadır. Tüm olguların %2'si 40 yaş altındadır. MM'un ortalama sağkalımı yaklaşık 6 yıldır. Ototop kök hücre nakli için uygun olan hastaların 4 yıllık sağkalım oranları %80 ve ortalama sağkalım 8 yıldır. Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda toplam sağkalım (TS) yaklaşık 5 yıl olup daha düşüktür. Santral sinir sistemi tutulumu olan MM hastaları ortalama TS 7 ay olarak kötü prognoza sahiptir. MM postgerminal merkez plazma hücrelerinin (PH) ölümcül forma farklılaşmasından gelişir. Çoğu myelom olgusu pre-malin asemptomatik durumlar olan belirsiz önemde monoklonal gamopati (MGUS) ve smoldering myelomdan gelişir. MGUS'den myeloma ilerleme riski her yıl %1 olup bu smoldering myelomda tanıdan sonraki ilk beş yıl için %10'dur. Smoldering myelomun yaklaşık %73'ü 15 yıl içinde myeloma ilerler. Yeni aktif ilaçlarla birlikte ortalama sağkalımın belirgin uzayarak katlanması ile birlikte MM'nin tanımlanması ve evrelemesinde revizyona ihtiyaç duyulmuştur. Günümüze kadar MM son organ hasarı, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve kemik lezyonlarından oluşan CRAB özellikleri klonal sürece atfedilen durumlar olarak tanımlanıyordu. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu 2014 yılında CRAB özellikleri taşımayan hastalarda hastalığı tanımlamak için 3 spesifik biyobelirteç ekleyerek MM'nin diyagnostik kriterlerini güncellediler: Klonal kemik iliği PH  $\geq$ 60, hafif zincir (FLC) oranı  $\geq$ 100, tutulu FLC  $\geq$ 100 mg/L veya manyetik rezonans görüntülemesinde birden fazla fokal lezyonun olmasının yanı sıra ilave olarak tanımlama bilgisayarlı tomografi (BT) ve florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi-BT ile kemik lezyonlarının tanısının konulabilmesi ile revize edilmiştir.

### GİRİŞ

Multipl myelom (MM) hematolojik kanserlerin %10-15'ini tüm kanserlerin %1-1,8'ini oluşturur. MM olgularının %90'dan fazlası 50 yaş üzerindeki hastalardır. Hastaların sadece %35'i tanı anında 65 yaş altında olup tüm olguların %2'si 40 yaş altındadır (1). MM'un ortalama sağkalımı yaklaşık 6 yıldır (2). Ototop kök hücre nakli için uygun olan hastaların 4 yıllık sağkalım oranları %80 ve ortalama sağkalım 8 yıldır (3).

Dr. Ayşe Tülin Tuğlular<sup>1</sup>  
Dr. Pelin Aytan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Fulya Hastanesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bölümü, İstanbul  
<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Hastanesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği  
Nakil Merkezi Klinik Sorumlusu,  
Mersin

#### E-posta:

drpelinaytan@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Belirsiz  
önemde monoklonal gamopati,  
Smoldering, Hafif zincir, Ağır  
zincir, 1q21 kazanımı

Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda TS yaklaşık 5 yıl olup daha düşüktür (2). Santral sinir sistemi tutulumu olan MM hastaları ortanca TS 7 ay olarak kötü prognoza sahiptir (4). MM postgerminal merkez PH'nin ölümcül forma farklılaşmasından gelişir. Çoğu myelom olgusu pre-malin asemptomatik durumlar olan MGUS ve smoldering myelomdan gelişir (5). MGUS'tan MM'a ilerleme riski her yıl %1 olgu olup bu smoldering myelomda %10'dur. Smoldering myelomun yaklaşık %73'ü 15 yıl içinde myeloma ilerler (6). MM çeşitli genetik aberasyonlara dayanan heterojen bir hastalıktır. Pek çok kromozomal anormallikler immünoglobulin ağır zincir kromozom 14'teki translokasyonlar, kromozom 1,5,13 ve 17'deki aberasyonlar ve trizomileri içerir (7). Genetik anormallikler ve moleküler değişiklikler hücre-siklüs düzensizliğine ve aktif MM'a katkıda bulunur (8).

**Tablo 1. Tanı anında, tedaviye yanıt değerlendirmesi, takipler sırasında ve relaps anında istenecek tetkikler**

| Tetkikler                           | Tanı                   | Yanıt anı             | Takip                     | Relaps sırasında        |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| TKS-py                              | Zorunlu                | Zorunlu               | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| Serum EF-IF                         | Zorunlu                | Zorunlu*              | Zorunlu*                  | Zorunlu                 |
| SSHZ                                | Zorunlu                | Zorunlu**             | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| SİD                                 | Zorunlu                | Zorunlu               | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| BFT-KFT                             | Zorunlu                | Zorunlu               | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| Kalsiyum                            | Zorunlu                | Zorunlu               | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| LDH                                 | Zorunlu                | Zorunlu               | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| Albumin-B2M                         | Zorunlu                | Gerekli değil         | Opsiyonel                 | Zorunlu                 |
| Akım sitometri                      | Opsiyonel              | Gerekli değil         | Opsiyonel                 | Opsiyonel               |
| 24 s.lik idrarda p.ürü ve HZ. p.ürü | Zorunlu                | Zorunlu               | Zorunlu                   | Zorunlu                 |
| İdrar EF-IF EF                      | Zorunlu                | Zorunlu*              | Zorunlu*                  | Zorunlu                 |
| Kİ sitoloji ve bx***                | Zorunlu                | Zorunlu <sup>0</sup>  | Gerekli değil             | Opsiyonel <sup>00</sup> |
| NGF/NGS klonal plazma hücreler için | Zorunlu                | Zorunlu <sup>1</sup>  | 12 ayda bir <sup>11</sup> | Opsiyonel               |
| Sitogenetik inceleme*               | Zorunlu                | Gerekli değil         | Gerekli değil             | Zorunlu                 |
| Gelişmiş teknikler                  | Sadece K.Ç. için       | Sadece K.Ç. için      | Sadece K.Ç. için          | Sadece K.Ç. için        |
| TVDD-BT                             | Zorunlu                | Gerekli değil         | Semptomatikse             | Zorunlu                 |
| PET-BT                              | Opsiyonel <sup>1</sup> | Zorunlu <sup>11</sup> | 12 ayda bir <sup>11</sup> | Opsiyonel               |
| TVMRG                               | Zorunlu                | Gerekli değil         | Semptomatikse             | Opsiyonel               |

<sup>1</sup>Tam yanıt (TY) doğrulaması için IF, <sup>2</sup>sTY (sıkı tam yanıt) doğrulaması için, <sup>3</sup>Plazmositoz ve monoklonalite doğrulaması için <sup>0</sup>TY doğrulaması ve non-sekretuar myelom için, <sup>00</sup>Non-sekretuar hastalık için zorunlu TY ya da sTY hastalarında MRD negatifliğinin doğrulanması için <sup>1</sup>TY ve/veya MRD negatif hastalarda <sup>1</sup>Karyotip ve FISH ile 17p, t(4;14), t(14;16), 1q kazanımı/amplifikasyonu, t(11;14) <sup>2</sup>17p,1q kazanımı/amplifikasyonu, t(11;14) için <sup>3</sup>Gerekirse TVDD-BT yerine. <sup>11</sup>Görüntüleme MRD için <sup>111</sup>Kemik iliğinde MRD negatif hastalar için <sup>11</sup>TVDD-BT negatif hastalarda ve PET-BT çekilemiyorsa. TKS-py: Tam kan sayımı-periferik yayma, EF-IF: Elektroferez-immunifiksasyon, SSHZ: Serum serbest hafif zincir, SİD: Serum immünoglobulin düzeyi, BFT-KFT: Böbrek fonksiyon testi-karaciğer fonksiyon testi, LDH: Laktik dehidrogenaz, B2M: Beta 2 mikroglobulin, s.lik: Saatlik p.ürü: proteinüri, Kİ: Kemik iliği, bx: Biyopsi, NGF/NGS: Yeni nesil akım sitometri/sekanslama, TVDD-BT: Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi, PET-BT: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi, TVMRG: Tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme MRD: Minimal kalıntı hastalık K.Ç: Kinik çalışma  
EHA-ESMO Joint Guidelines for Multiple Myeloma, Dimopoulos et al.

## TANI

2014 yılında IMWG myelomun tanı kriterlerini revize etmiştir (8). Var olan CRAB özelliklerine (hiperkalsemi, anemi, böbrek yetmezliği, litik kemik lezyonları) ilave olarak spesifik biyobelirteçler kullanıldı. Kemik iliğinde %10 veya daha fazla olan PH veya biyopsi ile doğrulanmış plazmositoma ek olarak 1 veya daha fazla myelom tanımlayan

olayların (MDE) varlığına myelom tanısında gereksinim vardır. Myelom tanımlayan olaylar kurulu CRAB özellikleri ile 3 spesifik biyobelirteç içerir: 1) klonal kemik iliği PH  $\geq$ %60, 2) FLC oranı  $\geq$ 100, tutulu FLC  $\geq$ 100 mg/L, 3) MR görüntülemesinde birden fazla fokal lezyonun olması.

Myelom tanısı şu testlere dayanmalıdır (9,10):

- 1) Serum ve/veya idrar protein elektroforezi (UPEP) (24 saatlik idrar konsantrasyonu) ile monoklonal komponentinin tespit edilip değerlendirilmesi, IgG, IgA, ve IgM immüoglobulinlerin nefelometrik nicelemesi, immünofiksasyonla ağır ve hafif zincirlerin karakterizasyonu ve FLC ölçümü
- 2) Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsi ile kemik iliği değerlendirilmesi. Plazma hücre infiltrasyonu, kemik iliği örnekleri sitogenetik/flüresan *in situ* hibridizasyon (FISH) çalışmalarında, immünofenotipik ve moleküler incelemelerde kullanılmalı.
- 3) Düşük doz tüm vücut (DT-TV) BT litik hastalığın tanısında yeni standart yaklaşımdır. DT-TV BT mevcut değilse konvansiyonel radyografi kullanılabilir. 18 FDG PET-BT kaynaklar ve mevcudiyete göre kemik lezyonlarını değerlendirmede kullanılabilir.
- 4) Tam kan sayımı, periferik yayma, kan üre azotu, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum, albümin, laktat dehidrogenaz (LDH), beta 2 mikroglobulin.

MGUS tanımlaması değişmemiştir (Tablo 2, 3). Şu anda MGUS hastalarının tedavisi edilmesini destekleyecek veri bulunmamaktadır.

**Tablo 2. Belirsiz önemi olan monoklonal gamopati, smoldering myelom, semptomatik myelomun tanı kriterleri**

**IgM olmayan MGUS tanımı**

Aşağıdaki 3 kriteri de karşılamalı:

- Serum M protein (IgM olmayan) <30 g/L
- Klonal kemik iliği plazma hücreleri <%10\*
- Plazma hücre proliferasyon bozukluğuna dayanan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları (CRAB) gibi organ hasarının bulunmaması

**Smoldering myelom tanımı**

İki kriteri de karşılamalı:

- Serum M protein (IgG veya A)  $\geq$ 30 g/L veya idrar monoklonal protein  $\geq$ 500 mg/24 saat ve/veya klonal plazma hücresi: %10-60
- Myelom tanımlayıcı olaylar veya amiloidoz yokluğu

**Semptomatik multipl myelom**

Her 2 kriteri de karşılamalı:

- Plazma hücreleri  $\geq$ %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmositom
- Aşağıdakilerden 1 veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay varlığı:

Son organ hasarı varlığı:

- Hiperkalsemi: Serum Ca >0,25 mmol/L (>1 mg/dL) üst limitten daha fazla olması veya >2,75 mmol/L (>11mg/dL)
- Böbrek yetmezliği: Crcl <40 mL/dk veya serum kreatinin >177 micromol/L veya >2 mg/dL
- Anemi: Hemogloblin düzeyi alt limitten >2 g/dL azalmış veya HGB <10 g/dL
- Kemik lezyonları: İskelet grafileri, BT veya PET BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonlar
- Klonal plazma hücreleri kemik iliğinde  $\geq$ %60
- Tutulu/tutulu olmayan serum FLC-oranı  $\geq$ 100 (tutulu FLC düzeyi  $\geq$ 100 mg/L olmalı)
- MR görüntülemesinde en az 5 mm ebatında birden fazla fokal lezyon olmalı

Grzegorz Charlinski, Artur Jurczynsyn. Multipl Myeloma-2020 update on diagnosis and management. Journal of Oncology 2020, vol70, number5, 173-183.

Ca: Kalsiyum, Crcl: Kreatinin klirensi, HGB: Hemoglobin, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografi, MR: Manetik rezonans, FLC: Serbest hafif zincir, MGUS: Belirsiz önemde monoklonal gamopati

**Tablo 3. Plazma hücreli lösemi, IgM MGUS, hafif zincir MGUS, soliter plazmositom, minimal kemik iliği tutulumu ile birlikte soliter plazmositom tanı kriterleri (34)**

**Plazma hücreli lösemi**

Her iki kriteri de karşılamalı:

- Multipl myelom için diyagnostik kriterleri içermeli
- Çevresel kan yaymasında beyaz kan hücre diferansiyel sayımında plazma hücreleri  $\geq 5\%$

**IgM MGUS**

Her üç kriteri de karşılamalı:

- Serum IgM monoklonal protein  $< 3\text{g/dL}$
  - Kemik iliği lenfoplazmositer infiltrasyon  $< 10\%$
  - Altta yatan lenfoproliferatif hastalığı gösteren anemi
- Konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati, hepatosplenomegali bulunmaması

**Hafif zincir MGUS**

Tüm kriterleri karşılamalı:

- Anormal FLC oranı ( $< 0,26$  veya  $> 1,65$ )
- Artmış tutulu hafif zincir düzeyi (oran  $> 1,65$  ile kappa hafif zincir artışı, oran  $< 0,26$  ile lambda hafif zincir artışı)
- İmmünofiksasyonda ağır zincir salınımının olmaması
- Son organ hasarının olmaması
- Klonal plazma hücreler  $< 10\%$
- Üriner monoklonal protein  $< 500\text{ mg/24 saat}$

**Soliter plazmositom**

Dört kriterin de karşılaması:

- Klonal plazma hücreleri ile birlikte yumuşak doku veya kemiğin biyopsi ile kanıtlanmış soliter lezyonu
- Klonal plazma hücrelerinin olmadığı normal kemik iliği
- Primer solid lezyon haricinde normal kemik taraması veya MR görüntüleme
- Lenfoplazmositer proliferasyonu gösteren son organ hasarı (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları) olmaması

**Minimal kemik iliği tutulumu ile birlikte soliter plazmositom**

Dört kriterin de karşılaması:

- Klonal plazma hücreleri ile birlikte yumuşak doku veya kemiğin biyopsi ile kanıtlanmış soliter lezyonu
- Klonal kemik iliği plazma hücrelerinin  $< 10\%$
- Primer solid lezyon haricinde normal kemik taraması veya MR görüntüleme
- Lenfoplazmositer proliferasyonu gösteren son organ hasarı (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonları) olmaması

MR: Manetik rezonans, FLC: Serbest hafif zincir, MGUS: Belirsiz önemde monoklonal gamopati

Serum M proteinin  $\geq 30$  g/L ve/veya kemik iliğindeki klonal plazma hücre %10 ve üzeri olması myelom tanısında gereklidir. Myelom tanımlayıcı olayı olmayan asemptomatik hastalar zamanla semptomatik myeloma ilerleyebilecek sözde smoldering myelomlardır. CRAB kriterini karşılayan son organ hasarı varlığı tedavi gerektiren altta yatan myelomu tanımlar.

MM'un tanısı için en yeni güncellenen kriterlerde smoldering myelomu klasik son organ hasarı olmayan semptomatik myelomdan ayıracak üç ilave myelom tanımlayacak olay belirlenmiştir: Kemik iliğinde klonal plazma hücreler %60 ve üzeri, serum FLC oranı 100 ve üzeri, MR görüntülemeye birden fazla fokal lezyonun 5 mm'den büyük olması (10). Bu ilave myelom tanımlayıcı olaylar SLİM-CRAB adını alır. (S: Sixty, Li: Light, M: MRI)

**Tablo 4. Multipl myelom için uluslararası evreleme sistemi ve revize uluslararası evreleme sistemi**

| Evre   | Kriter<br>medyan OS (AY) | Frekans (FR) % |
|--|--------------------------|----------------|
| <b>ISS</b>   |                          |                |
| I Beta 2 mikroglobulin $< 3,5$ mg/L ve albümin $\geq 35$ g/L   | OS: 62                   | FR:28          |
| II I veya III olmayan  | OS: 45                   | FR:62          |
| <b>III Beta 2 mikroglobulin <math>\geq 5,5</math> mg/L</b>   | <b>OS: 29</b>            | <b>FR:10</b>   |
| <b>R-ISS</b>   |                          |                |
| I Beta 2 mikroglobulin $< 3,5$ mg/L ve albümin $\geq 35$ g/L<br>Yüksek sitogenetik risk içermeyen ve normal LDH  | OS: 82                   | FR:28          |
| II I veya III olmayan  | OS: 62                   | FR:62          |
| <b>III Beta 2 mikroglobulin <math>\geq 5,5</math> mg/L (serum albümin seviyesinden bağımsız)<br/>Yüksek riskli sitogenetik [del17p, t(4,14), t(14,16)]<br/>veya yüksek LDH</b> | OS: 40                   | FR: 10         |
| LDH: Laktat dehidrogenaz<br>Charlinski G, Jurczynski A. Multiple Myeloma-2020 update on diagnosis and management. J Oncol. 2020;70:173-183.                                    |                          |                |

## EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

MM klinik davranışı çok heterojendir. Prognostik faktörler; serum beta 2 mikroglobulin, C reaktif protein (CRP), LDH belirteçleridir. Diğer kanserlerde olduğu gibi MM'da da TS hastanın özelliklerinden etkilenir: Tümör yükü (evre), biyoloji (sitogenetik anormallik) ve tedaviye yanıt vermesi (11).

Uluslararası evreleme sistemi (ISS) Durie Salmon Evreleme sisteminin yerini almıştır (12). Revize ISS'de kromozomal anormallik ve LDH düzeyi algoritmaya eklenmiştir (13). Myelomun Mayo Düzeni ve Risk Uyarlanmış Tedavi sitogenetik anormalliklere dayanarak riski sınıflandırır (14). Kromozom 13'ün uzun kol delesyonu, kromozom t(4,14) yüksek hastalık riskine sahiptir. 17p13 delesyonu tümör süpresör protein 53 mutasyonu ile sonuçlanır, kötü prognozla ilişkilidir (14).

Son 20 yılda hastaların sağ kalımında belirgin uzamaya rağmen hastaların sadece %10-15'i genel popülasyonla kıyaslandığında beklenen sağkalım süresine ulaşır (15).

Prognozu ve uygun tedaviyi belirlemek için MM'u diğer plazma hücre neoplazmlarından ayırt etmek gerekir. Tüm hastalarda başlangıç tanısallı çalışmada öncelikle iyi bir anamnez

ve fizik muayene olmalıdır. Semptomatik ve semptomatik olmayan myelomu ayırt etmek için tanı anında, tedaviye yanıt değerlendirmesi sırasında, takipler sırasında ve relaps anında istenecek tetkikler Tablo 1'de yer almaktadır.

Periferik yaymada: Rulo formasyonu gibi kırmızı kan hücrelerinin anormal dağılım görüntüsü (bozuk para yığını şeklinde) artmış serum proteine bağlıdır (16). Artmış BUN ve kreatinin azalmış böbrek fonksiyonunu gösterirken LDH ve beta 2 mikroglobulin tümör hücrelerinin özelliğini yansıtır.

Serum ve idrar analizi: Serum analizi, kantitatif IgG, IgA, IgM düzeylerini, monoklonal protein kantitasyonu için serum protein elektroforezi (SPEP) ve M proteinin tipi için serum immün fiksasyon elektroforez (SIFEP) içerir. İdrar analizinde 24 saatlik idrarda UPEP ve idrar immün elektroforez yöntemleri kullanılır.

Serum hafif zincir analizi: Serum FLC analizi, SPEP ve SIFEP ile birlikte myelom ve benzer plazma hücre bozukluklarını tespit etmede yüksek duyarlılıktadır (17). Ayrıca bu tetkikler MGUS, smoldering myelom, aktif MM, immünglobulin hafif zincir amiloidoz ve soliter plazmositom prognoz saptanmasında da yardımcıdır (17,18). Serum FLC hafif zincir amiloidoz ve hafif zincir myelomun kantitatif takibinde de önemlidir. Tüm bunlara ilave olarak FLC oranına sıkı (stringent) tam remisyona IMWG yanıt kriterlerine göre belgelenmesi için ihtiyaç duyulur (19). Ölçülebilir idrar M protein varlığında hastaların takibinde serum FLC ölçümü 24 saatlik UPEP yerini alamaz. M proteinin nicelik olarak ölçülebildiği an kesin ilişkili nicelermelerden emin olabilmek için seri çalışmalarda aynı testleri kullanmak önemlidir. Kemik iliği değerlendirilmesi: Kemik iliğinde klonal PH'nin  $\geq 10$  olması MM tanısı için majör kriterdir. İmmünohistokimyasal ve/veya akım sitometri monoklonal plazma hücre varlığını doğrulamak ve plazma hücre tutulumunu kesin nicelleştirmek için yapılabilir (20). Anormal PH'nin sitoplazması kapa veya lambda hafif zincir içerir ve bu hafif zincirlerin birinin baskınlığı klonaliteyi gösterir. Myelom hücrelerinin immünofenotipik profilleri prognostik gösterge olabilir (21).

Sitogenetik çalışmalar: MM morfolojik olarak benzer olmasına rağmen hastalığın alt tipleri genetik ve moleküler düzeyde tanımlanır. Tanı anında kemik iliğinin floresan *in situ* hibridizasyon ile kromozom analizi yapılır. Delesyon 17p13 myelomda yüksek riski düşündürür. Bazı çalışmalarda t(4;14), t(14;16), t(14;20) kötü prognozu gösterirken t(11;14) daha düşük risktedir. Delesyon 13q FISH çalışmasında en sık görülen anormallik olup metafaz sitogenetiğinde gözleendiğinde negatif prognostik önemi bulunur. Kromozom 1 kısa kolu delesyonu, uzun kolu amplifikasyonu gösterir (22). 1q21'in kazanım/amplifikasyonu ve 1p delesyonu myelomun progresyon riskini artırır. Amplifikasyon relaps hastalıkta yeni tanı hastalıktan daha yüksek insidanda saptanır (23,24).

NCCN MM Panel üyelerine göre PH'nin prognozunu belirlemek için FISH panelinde del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q21 kazanım/amplifikasyon ve 1p delesyonu araştırılmalıdır.

Görüntüleme: Kemik survey görüntülemenin günümüz tetkiklerine göre duyarlılığı düşüktür. Monoklonal plazma hücre bozukluğu olan hastalarda FDG PET ile beraber ya da sadece BT osteolitik lezyonları tespit etmede duyarlıdır. Tüm vücut düşük doz BT ile kemik survey duyarlılığı uzun kemiklerde farklı olmamakla birlikte pelviste ve omurgada düşük doz BT daha duyarlıdır (25,26). Yine tüm vücut düşük doz BT, kafatası ve kaburgayı kemik surveyine göre çok daha iyi gösterir (27).

FDG PET-BT, kemik surveyde negatif tespit edilen kemik lezyonlarını bulur (28,29). Tüm vücut PET-BT omurga dışında ekstremitelerde kemik hastalığı saptanmasında yararlıdır. Başlangıç tanısında NCCN paneli tüm vücut düşük doz BT veya FDG PET-BT önerir. Bu görüntülemeler mevcut değilse uzun kemiklerin kemik surveyi de ölçülebilir. Tomografide myelom hastalarında kemik lezyonlarını tespit için kontrast ajanlar gerekli değildir.

### İlave Tanısal Tetkikler

MR görüntüleme smoldering myelomu MM'dan ayırt etmede önemli olabilir. NCCN paneline göre eğer tüm vücut düşük doz BT veya FDG PET-BT negatifse tüm vücut MR kontrast madde olmadan smoldering myelomu MM'dan ayırabilir.

Plazmositom varsa doku biyopsisi doğrulamak için gerekebilir. Serum vizkozite özellikle yüksek M protein varlığında ölçülmelidir. Allojeneik nakil düşünülen hastalara HLA tiplendirmesi yapılmalıdır.

### Klinik ve Sitogenetik Özellikler

Klinik ve laboratuvar değerlendirmeye göre hasta MGUS, soliter plazmositom, smoldering myelom (asemptomatik hastalık) veya aktif hastalık tanısı alır.

IMWG, bir veya daha fazla osteolitik lezyonun kemik grafisinde, tüm vücut MR veya tüm vücut FDG PET'te tespit edilmesinin kemik hastalığı için kriterleri oluşturduğunu açıklamıştır (8). IMWG tarafından tanımlanan myelom tanımlayıcı biyobelirteçler IMWG SLİM özellikleri aracılığıyla tespit edilir. SLİM, bir veya daha fazla özelliği içerir: 1) Kemik iliğinde klonal PH  $\geq$ %60, 2) tutulu/tutulu olmayan FLC  $\geq$ 100, tutulu FLC  $\geq$ 100mg/L, 3) MR görüntüleme ile birden fazla fokal lezyon (nonosteolitik) olması (8). Tüm bu myelom tanımlayıcı olay SLİM-CRAB'i oluşturur.

Smoldering (asemptomatik) hastalar için IMWG kriterleri Tablo 2'de sıralanmıştır. Spesifik biyobelirteçlere dayanarak IMWG'nin güncellenmiş myelom tanı kriterleri son organ hasarı oluşmadan tedavi başlanmasını sağlamış olup tüm vücut FDG PET-BT ve MR görüntüleme (8) gibi hassas görüntüleme kriterleri ile tanı konulmasını sağlamıştır. Güncel bir çalışmada 421 smoldering myelom hastasının laboratuvar ve klinik bulguları analiz edilmiş, 2 g/dL üzeri monoklonal protein, FLC oranı 20'nin üzerinde ve klonal PH'nin %20'nin üzerinde olması progresyon için önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu özelliklerden 2 veya daha fazlasını taşıyan hastaların progresyona kadar geçen zamanı (TTP) 29 ay bulunmuştur (30).

Aktif MM ISS göre evrelenebilir (31). Revize edilmiş ISS'te beta 2 mikroglobulin ve albümine ek olarak LDH ve FISH ile tespit edilen yüksek risk kromozomal anormallikler t(4;14), t(14;16), 17p delesyonu yer alır (32). Yüksek riskli kromozomal anormalliği olmayan hastalar standart risk kabul edilir. Trisomiler veya t(11,14), t(6,14) varlığı SMM'da progresyon için orta riskteyken, MM'da standard risk grubunda olup çoğunlukla kemik tutulumu ile birlikte. t(4,14), 1q kazanımı SMM'da yüksek risk, MM'da orta risk, t(14,20), t(14,16), trisomiler+lg ağır zincir translokasyonları SMM'da progresyon için standard risk, MM'da yüksek risk, izole monozomi 13 veya 14 SMM'da standard risk grubunda iken MM 'da prognoz üzerine etkisi net değildir. Normal sitogenetiğe sahip hastalarda SMM'de progresyon riski düşük, MM'da iyi prognoza sahiptir (33). Prognozu ve uygun tedaviyi belirlemek için MM'u diğer plazma hücre neoplazmlarından ayırt etmek gerekir.

Tüm hastalarda başlangıç tanısıl çalışma öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene olmalıdır. Semptomatik ve semptomatik olmayan myelomu ayırt etmek için gerekli laboratuvar tetkikler sonuçlanıp MM tanısı konduğu an hastalığın ISS evrelemesine, sitogenetik sonuçlarına göre risk ve prognoz belirlenerek tedavi planı yapılır, indüksiyon, konsolidasyon, erken ya da geç otolog kök hücre nakli ve sonrası lenalidomid bazlı ya da bortezomib bazlı konsolidasyon tedavisine karar verilir.

## KAYNAKLAR

1. Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I, Gozzetti A, Niesvizky R, Yadlapati S, Jayabalan DS, Robak P, Pika T, Andersen KT, Rasche L, Mađry K, Woszczyk D, Raźny M, Usnarska-Zubkiewicz L, Knopińska-Postuszny W, Wojciechowska M, Guzicka-Kazimierczak R, Joks M, Grosicki S, Ciepluch H, Rymko M, Vesole DH, Castillo JJ. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21-40 years versus 41-60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol.* 2016;175:884-891.
2. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orłowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. 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;389:519-527.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Feraud JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
4. Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, Crusoe E, Silva Dias AL, Vij R, Fiala MA, Caers J, Rasche L, Nooka AK, Lonial S, Vesole DH, Philip S, Gangatharan S, Druzd-Sitek A, Walewski J, Corso A, Cocito F, Vekemans MC, Atilla E, Beksac M, Leleu X, Davila J, Badros A, Aneja E, Abildgaard N, Kastiris E, Fantl D, Schutz N, Pika T, Butrym A, Olszewska-Szopa M, Usnarska-Zubkiewicz L, Usmani SZ, Nahi H, Chim CS, Shustik C, Madry K, Lentzsch S, Swiderska A, Helbig G, Guzicka-Kazimierczak R, Lendvai N, Waage A, Andersen KT, Murakami H, Zweegman S, Castillo JJ. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol.* 2016;91:575-580.
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmman JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113:5412-5417.
6. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356:2582-2590.
7. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23:2210-2221.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, Leleu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.

9. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016:e418-e423.
10. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A; European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100:1254-1266.
11. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011;12:617-619.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-3420.
13. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863-2869.
14. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Fonseca R, Sher T, Kyle RA, Lin Y, Russell SJ, Kumar S, Bergsagel PL, Zeldenrust SR, Leung N, Drake MT, Kapoor P, Ansell SM, Witzig TE, Lust JA, Dalton RJ, Gertz MA, Stewart AK, Rajkumar SV, Chanan-Khan A, Lacy MQ; Mayo Clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:360-376.
15. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, Miguel JS, Goldschmidt H, Hajek R, Turesson I, Lahuerta JJ, Attal M, Barlogie B, Lee JH, Kumar S, Lenhoff S, Morgan G, Rajkumar SV, Durie BGM, Moreau P. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J*. 2018;8:123.
16. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21-33.
17. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harsousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215-224.
18. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, zur Hausen A, Veelken H, Wäsch R, Engelhardt M. 'Light-chain escape-multiple myeloma'-an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:477-484.
19. Durie BG, Harsousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadoro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467-1473. Erratum in: *Leukemia*. 2006;20:2220. Erratum in: *Leukemia*. 2007;21:1134.
20. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111:3941-3967.

21. Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, Mateo G, Montalbán MA, Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, Orfao A, San Miguel JF; GEM (Grupo Español de MM) cooperative study group; PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative study group. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica*. 2009;94:1599-1602.
22. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, Zhang Y, Sinha R, Feng B, Stewart JP, Zhan F, Khatry D, Protopopova M, Protopopov A, Sukhdeo K, Hanamura I, Stephens O, Barlogie B, Anderson KC, Chin L, Shaughnessy JD Jr, Brennan C, Depinho RA. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006;9:313-325.
23. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR, Hollmig K, Zangari M, Pineda-Roman M, van Rhee F, Cavallo F, Burington B, Crowley J, Tricot G, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*. 2006;108:1724-1732.
24. Rosiñol L, Carrió A, Bladé J, Queralt R, Aymerich M, Cibeira MT, Esteve J, Rozman M, Campo E, Montserrat E. Comparative genomic hybridisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;130:729-732.
25. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, Drake M, Rajkumar SV, Oestergaard B, Abildgaard N, Hinge M, Plesner T, Suehara Y, Matsue K, Withofs N, Caers J, Waage A, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Lentzsch S, Durie B, Terpos E. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017;7:e599.
26. Hinge M, Andersen KT, Lund T, Jørgensen HB, Holdgaard PC, Ormstrup TE, Østergaard LL, Plesner T. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica*. 2016;101:e415-e418.
27. Princewill K, Kyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest*. 2013;31:206-211.
28. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, Salizzoni E, Canini R, Cavo M, Fanti S. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:525-531.
29. Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Patriarca F, Bellò M, Rambaldi I, Tacchetti P, Hillengass J, Gamberi B, Pantani L, Magarotto V, Versari A, Offidani M, Zannetti B, Carobolante F, Balma M, Musto P, Rensi M, Mancuso K, Dimitrakopoulou-Strauss A, Chauviè S, Rocchi S, Fard N, Marzocchi G, Storto G, Ghedini P, Palumbo A, Fanti S, Cavo M. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia*. 2016;30:417-422.
30. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Dingli D, Fonder AL, Hayman SR, Hobbs MA, Gonsalves WL, Hwa YL, Kapoor P, Leung N, Go RS, Lin Y, Kourelis TV, Warsame R, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Kumar SK. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018;8:59.
31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-3420. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005;23:6281.

32. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863-2369.
33. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1086-1107.

Dr. Sevgi Işık<sup>1</sup>  
Dr. Beyhan Durak Aras<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik  
Anabilim Dalı, Eskişehir

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Translasyonel Tıp Uygulama  
Araştırma Merkezi, Eskişehir

E-posta:

bdurak@ogu.edu.tr

**Anahtar Sözcükler**

Multipl myeloma, Sitogenetik, MKH

## MULTİPL MYELOMDA FISH- İLERİ GENETİK UYGULAMALAR VE GENETİK TEMELLİ MKH

### ÖZET

Multipl myeloma (MM), belirgin genetik heterojenite ve karmaşık sitogenetik değişiklikler ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Hastalığın biyolojisini, prognozunu ve tedavi yanıtını belirlemede genetik anomalilerin tespiti kritik öneme sahiptir. MM’de üç ana genetik bozukluk grubu tanımlanmaktadır: Kromozomal translokasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ve gen mutasyonları. Bu anomalilerin değerlendirilmesinde konvensiyonel sitogenetik (KS), FISH, mikroarray ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri kullanılmaktadır. KS, tüm genomun değerlendirilmesine olanak tanısa da düşük mitotik indeks nedeniyle sınırlıdır. FISH ise özellikle belirlenmiş yüksek riskli anomalilerin (del17p/TP53, 1q artışı, 1p32 kaybı, IGH translokasyonları gibi) tespiti için güncel kılavuzlar tarafından zorunlu tutulmaktadır. Mikroarray, genom çapında CNV’leri ve LOH analizinde daha yüksek çözünürlük sağlarken dengeli translokasyonları gösteremez. NGS yöntemleri ise hem mutasyonel profilin belirlenmesinde hem de gelecekte rutin pratikte kullanılabilecek geniş kapsamlı genomik analizlerde önemli bir potansiyele sahiptir. Tedavi yanıtı değerlendirmesinde minimal kalıntı hastalığının (MKH) saptanması önemli olup, yeni nesil flow sitometri ve NGS tabanlı yöntemler en yüksek duyarlılığa sahip tekniklerdir. FDA onaylı clonoSEQ gibi NGS tabanlı yaklaşımlar MRD takibinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ayrıca likit biyopsi ve tek hücre dizileme gibi yeni teknolojilerin MKH değerlendirmesinde gelecekte yer alması beklenmektedir. Bu bölümde, MM’nin tanı, risk sınıflaması, takip ve nüks dönemlerinde hangi genetik testlerin uygulanması gerektiğine ilişkin güncel uluslararası kılavuz önerileri özetlenmiş; klasik ve ileri genetik tekniklerin avantajları, sınırlılıkları ve klinik uygulamalardaki rolleri kapsamlı biçimde ele alınmıştır.

### GİRİŞ

Multipl myeloma (MM) genetik açıdan oldukça kompleks ve heterojen bir neoplazmdir. MM’de tekrarlayan genetik anomalilerin prognostik önemleri bilinmektedir. Bu anomalilerin hepsi tedavi hedefi olmasa da, anomalilerin tespit edilmesi daha etkili ilaç seçimi ve bunların

kombinasyonların belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. MM'de saptanan genetik anomaliler 3 grupta toplanabilir; translokasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ve nokta mutasyonları. Bu anomalilerin tespit edilmesinde ise konvansiyonel sitogenetik (KS), flouresan *in situ* hibridizasyon (FISH), array'e dayalı yöntemler ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri kullanılmaktadır (1).

### 1. Konvansiyonel Sitogenetik

KS tüm genomun analizine imkan vermesi açısından avantajlı bir yöntem olmakla beraber, MM'de mitotik indeksin düşük olması ve kemik iliğinde az sayıda plazma hücresinin (PH) olması bu yöntemin sınırlayıcı özellikleri arasındadır (2). Klonal kromozomal anomaliler MM hastalarının %30'unda saptanmaktadır. Kemik iliği hücre kültürlerinin uzun süre (72 saat) yapılması ve kültüre stimule edici ajanların (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, interleukin-4 veya 6 gibi sitokinler) eklenmesi ile anomalili metafaz oranı artmakta ve anomalili klon saptama oranı %50'ye çıkmaktadır (2,3).

### 2. Flouresan *In Situ* Hibridizasyon

MM genetik açıdan oldukça heterojen bir hematolojik malignite olup, sayısal ve yapısal kromozom anomaliler oldukça sıklıkla saptanmaktadır (4,5). Bu anomalilerin saptanmasında FISH yöntemi oldukça fayda sağlamaktadır. Ancak FISH çalışmaları yapılmadan önce morfoloji, immünofenotipleme veya PH'lerinin ayrıştırılması ile malign hücrelerin seçilmesi ve tanımlanması gerekmektedir. Avrupa Myeloma Network interfaz FISH çalışmalarındaki teknik sorunların çözülmesini amaçlayan bazı önerilerde bulunmuştur;

- FISH analizleri için gönderilen materyal ilk aspiratın bir parçasını içermelidir. Ya da iğne yeniden konumlandırılarak aspirasyon gerçekleştirilmelidir.
- Örnekler laboratuvara uzun işlemlerin yapılmasına imkan verecek şekilde uygun zamanda gönderilmelidir.
- En önemlisi PH ayrıştırılmalıdır.
- FISH analizlerinde cut-off değerleri füzyon ya da break apart problemleri için %10, sayısal anomaliler için %20 olmalıdır.
- Daha etkili sonuçlar için bazı problemlerin kombinasyonu yapılabilir.
- Uzman laboratuvarlarda tek bir deneyimli analiz yapan kişi yeterlidir.
- En az 100 PH değerlendirilmelidir.
- Raporlar oldukça açık ve net olmalıdır. Ayrıca PH'nin yüzdesi ve tanımlanma yöntemi raporda belirtilmelidir (6).

Laboratuvarlara FISH testi için gönderilecek materyalin ilk aspirat örneğini içermesi PH yükü açısından oldukça önemlidir. Daha sonraki aspirat örneklerinde periferik kan kontaminasyon oranı çok daha yüksektir. PH'lerinin ayrıştırılması flow sitometri yöntemi, immünomagnetik boncuklar yardımıyla ya da görüntüleme sistemlerinin kullanılması gibi yöntemler ile gerçekleştirilebilmekte olup, tercih laboratuvarlara bırakılmaktadır (6). PH'lerini ayırt etmek için tipik olarak en iyi markerlar CD38, CD138 ve CD45'tir. Ek olarak CD19, CD56, CD117, CD20, CD28, CD27 ve CD81 ekspresyonları sitoplazmik immünglobulin (Ig) hafif zincir restriksiyonu ile birlikte normal PH'den net bir ayırım sağlamaktadır ve tanıda kullanılmak üzere, bu konuda EuroFlow konsorsiyomu standart bir panel (7) oluşturmuşlardır. İnterfaz FISH uygulamasından önce muhakkak CD38+ PH ayırımının ya da Ig hafif zincir boyamasının yapılması gerekmektedir (8).

Geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada PH ayrımının yapılmasının evrensel olmadığı gözlenmiş olup, bu durumda teşhis için çok daha fazla sayıda hücre analizinin gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. Ancak iki farklı çalışma yöntemi arasında benzer sonuçlar elde edildiğine dair bir veri elde edilememiştir. Laboratuvarlar arasındaki FISH sonuçlarının farklı olması sadece PH ayrımının yapılıp yapılmadığına bağlı olmadığı, aynı zamanda PH ayrımının yöntemine de bağlı olduğu bilinmektedir. KS ve FISH yöntemlerinin prognostik ve terapötik karar aracı olarak rutinde kullanılması sebebiyle, Uluslararası Myelom Topluluğu, MM tanılı hastalarda bu analizler için standart bir metodoloji ve yorumlama kılavuzunun tasarlanmasına ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (9).

MM morfolojik olarak birbirine benzer alt tipler içerse de, genetik açıdan oldukça heterojen bir hastalıktır. Prob seçimleri de MM'de risk sınıflandırmasında yer alan anomalileri hedeflemelidir. Yüksek risk sınıflandırmasında yer alan genetik anomaliler;

- Delesyon 17p ve/veya TP53 gen mutasyonları,
- Kromozom 1q artışı ve/veya del(1p32) anomalilerinin eşlik ettiği t(4;14), t(14;16) veya t(14;20),
- 1q artışlarının eşlik ettiği monoallelik del(1p32) veya biallelik del(1p32) (10),
- MYC translokasyonlarıdır (11).

Genişletilmiş bir panelde kromozom 12 ve 13 anomalileri, t(11;14), t(14;20) anomalilerini ve poliploidi için bir marker hedeflenebilir (6,8,12). Hiperdiploid karyotipe sahip hastalar, diğer anöploidi gösteren hastalara göre daha iyi tedaviye yanıt ve uzun sağkalım süreleri göstermektedirler. Ancak, tüm trizomiler hayatta kalma üzerinde aynı etkiye sahip değildir; özellikle, kromozom 3 ve 5'in trizomileri daha iyi prognosis ile ilişkilendirilmektedir. Hipodiploid karyotip gösteren hastalar ise agresif klinik özellikler göstermektedirler. Yeni ilaçların piyasaya sürülmesi de bu sonucu değiştirmemiştir (1). Kromozom 17'de yer alan TP53 geninin delesyonu heterozigosite kaybına yol açtığı düşünüldüğü için kötü prognosis ile ilişkilendirilmektedir. En sık gözlenen IGH translokasyonları t(14;16), t(11;14), t(4;14) ve t(14;20) olup, kötü prognostik etkiye sahiptirler. Ancak t(11;14)'ün daha düşük risk ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Delesyon 13q ise yaygın gözlenen bir anomali olup, ancak KS ile tespit edilemediğinde negatif prognostik etki ile ilişkilendirilmektedir. Yine 1p delesyonları ve 1q artışları da yüksek progresyon riski ile ilişkilidir ve relaps olgularında insidansları artış göstermektedir (Tablo 1) (13).

Analizler için tek bir tecrübeli kişi yeterli iken, PH ayrımı yapılmadan gerçekleştirilen FISH çalışmalarında ya da düşük oranda PH elde edildiğinde analizleri en az iki kişinin yapılması önerilmektedir (6).

### 3. İleri Genetik Uygulamalar

KS MM örnekleri için genellikle yetersiz kalmaktadır ve hastalığın ilk agresif evresinde bilgi verici olabilmektedir. FISH yöntemi ise sadece yaygın anomalilerin tespit edilmesinde kullanılabilir. Single nucleotid polimorfizm-mikroarray ise sitogenetikten daha yüksek çözünürlükte (<200 kb) ve hedefe yönelik bir yöntem olan FISH'ten daha uygun bir maliyet ile tüm genomdaki delesyon, kromotripsis, amplifikasyon ve kompleks CNV'leri tespit edebilmektedir. Ayrıca kanserde önemli bir mekanizma olan hereozigosite kayıplarını (LOH) da tespit edebilmektedir. Bu yöntemin bir diğer avantajı ise ayrıştırılan CD138+ PH'lerinden elde edilen DNA ile de analize imkan sunmasıdır. Avantajlarının yanı sıra dengeli kromozom anomalilerinin tespit edilememesi ise bu yöntemin dezavantajıdır. Örneğin; MM'de sıklıkla gözlenen dengeli IGH translokasyonlarının tespiti mikroarray yöntemi ile mümkün değildir (3).

Sonuç olarak, birden fazla FISH testi yapmaktan daha uygun maliyetli olması sebebiyle mikroarray kullanımı gün geçtikçe artış göstermektedir. Ancak KS ile ploidi seviyesinin daha net belirlenebilmesi ve klonite heterojenliğinin tespit edilebilmesi sebebiyle KS çalışmalarının da yapılması önerilmektedir. Teknolojinin ilerlemesi ile NGS çalışmaları ile ileride yeni hedef tedaviler ve ek tanısız ve prognostik belirteçler belirlenecektir. Ancak günümüzde NGS rutin bir laboratuvar testi olmasa da, KS, FISH ve mikroarray, MM hastalarında sitogenetik profillemenin en güvenilir yöntemleri olarak kabul edilmektedirler (3).

NGS yöntemleri son yıllarda onko-hematolojik alanlarda yeni biyolojik belirteçlerin belirlenmesini sağlamıştır. Günümüzde 300 baz çiftine kadar okuyabilmektedirler ve çift uç okuyan platformlar kimerik DNA moleküllerini tespit edebilmektedirler. Günümüzde birçok dizileme projesi sadece mutasyonları değil, tüm genom translokasyonlarını CNV'lerini tespit etmeyi amaçlamaktadır. Böylelikle daha yüksek doğruluk, daha düşük maliyet ve daha yüksek verim sağlanacağından FISH'in yerini alma potansiyeline sahiptir (3).

Dizileme tüm genom (WGS), kodlanan bölgeler (tüm ekzon, WES) veya araştırılması istenen bölgeleri hedef alarak gerçekleştirilebilir. Hali hazırda klinik önemi bilinen mutasyonlar, CNV'leri ve bilinen *IGH/IGK/IGL* yeniden düzenlemeleri hedefleyen bir panelin oluşturulması MM hastaları için en uygun maliyetli çözümdür. Ancak bunlar dışında önemli olabilecek diğer anomalilerin tespiti gözden kaçırılabilir. Öte yandan, WGS çalışmaları ile tüm genomdaki anomaliler saptanabilir, ancak WGS çalışmalarında daha yüksek maliyet ve analiz süresine ihtiyaç duyulmaktadır (14). Tanı anında kötü prognostik önemi olduğu bilinen kromozomal anomaliler ve hipodiploidi/hiperdiploidi NGS ile tespit edilebilir. Ayrıca son zamanlarda Ig lambda translokasyonlarının kötü prognoz ile ilişkilendirilmesi ve IMiD'lere (*immunomodulatory drugs*) direnç göstermelerinin keşfi (15), NGS yöntemleri gibi tarafsız, tam bir genom yaklaşımının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Tüm bunlara ek olarak, epigenetik mekanizmaların (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kodlamayan RNA ekspresyonları gibi) MM patogenezinde ve prognozundaki önemi ortaya çıkmaktadır ve NGS yine tüm bunların analizine imkan sunmaktadır (3).

Sonuç olarak, yakın gelecekte NGS platformu MM'nin geniş genetik bulgular ile rutin yönetimine imkan sağlayacaktır. İleride, maliyet açısından, yapılan FISH çalışmalarından daha uygun olacağı öngörülmektedir. FISH'ten daha uzun sürede sonuç verilecek olması dezavantaj gibi gözlense de, çok az hastada MM tedavisi acildir (3).

#### 4. Genetik Temelli Minimal Kalıntı Hastalığı

Son yıllarda MM için etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile daha yüksek tedavi yanıtı ve daha uzun sağkalım süreleri elde edilmiştir. Kalıntı hastalığın klinik nüksü tetikleyebilmesi sebebiyle tam yanıt elde edilen hastalarda minimal kalıntılı hastalığı (MKH) değerlendirmek oldukça önemlidir.

Moleküler biyoloji teknikleri klonal PH'leri için Ig gen yeniden düzenlenmelerini marker olarak kullanır. Bu moleküler ayak izi tanıda dizilenebilir ve tedaviden sonra takip edilebilir. Allel spesifik oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu umut verici sonuçlar vermiştir ancak uygulanabilirliği %40-60 oranında belirlenmiştir. Çünkü Ig hipermutasyon sonrası ve hastaya spesifik ajanlardan sonra Ig yeniden düzenlenmesi saptanamamaktadır. NGS yöntemleri ise bunun üstesinden gelmiştir ve uygulanabilirliği %90-92 olarak belirlenmiştir (16).

Yeni nesil flow ve NGS yüksek sensitiviteye sahiptirler ve iki teknik arasında MKH saptanmasında %80-85 konkordans gözlenmektedir (17,18). Her iki yöntem içinde kullanılacak kemik iliği örneğinin uygunluğu oldukça önemlidir. Heterojen bir infiltrasyon ve periferik kan seyreltmesi MKH takibi açısından önemli bir problem olabilir (8). Ancak flowsitometri çalışmaları için taze örneğe ihtiyaç duyulurken, NGS için dondurulup, saklanmış örneklerin kullanılabilir olması bir avantajdır. NGS yönteminin dezavantajı ise sonuçların daha geç alınması ve çalışma için çok sayıda örneğe ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca analizlerde yaşanan zorluk da dezavantajları arasında sayılabilir (17). Her iki yöntem ile ektramedüller hastalık takibi yapılmadığı için görüntüleme çalışmaları ile birlikte değerlendirilmelidir (8). Standardizasyon eksikliği ve hala ticari olarak kullanımındaki sınırlamalar NGS yönteminin en temel kısıtlayıcı özellikleri arasında yer almakta olup, standardizasyon ihtiyacı olmasının altını çizmek gerekmektedir (8). Adaptive Biotechnologies (clonoSEQ) tarafından geliştirilen NGS bazlı immün reseptör repertuar profili yöntemi şu anda FDA tarafından, MM'li hastalardan alınan kemik iliğinde, MKH tayini için onaylanan tek yöntemdir (19).

MKH takibinde likit biyopsi örneklerinin de kullanılması gündeme gelmektedir. Bu örneklerin kullanılmasının, rutin takipte tekrarlanabilir örnek alınmasının sağlanması, toplam tümör yükünün tespit edilebilmesi ve erken tedavi için heterojen genetik değişiklikler hakkında kapsamlı bilgi sunabilmesi açısından faydalı olabileceği belirtilmektedir. Ancak MKH takibinde kandaki serbest DNA'nın (cfDNA) kullanılabilmesi için hem kemik iliği hem de cfDNA örneklerinde, farklı yöntemler ile karşılaştırmalı olarak değerlendirme yapan çalışmalara ihtiyaç söz konusudur (19).

Tek hücreli RNA dizileme (scrNA-seq) yöntemi spesifik gen mutasyonlarına, ek varyantlarına ve ortak yenidoğan düzenlemelere dayalı olarak dirençli veya hassas hücre popülasyonlarının tanımlanmasına göre uygun hedefli tedavileri seçmek için kullanılabilir. Bu sebeple MKH takibinde kullanılabilir özelliktedir. Ancak rutin klinik uygulamaya girebilmesi için çeşitli zorlukların üstesinden gelinmesi gerekmektedir. Hastalar ve merkezler arasında doğruluk ve tekrarlanabilirliği sağlamak için hem numune hazırlamada hem de biyoinformatik analizde, iş akışının standardizasyonu ve basitleştirilmesi gerekmektedir (19).

Özet olarak, MM'nin tanı, yanıt değerlendirme, takip ve nüks dönemlerindeki genetik testlere ilişkin güncel öneriler Tablo 1'de yer almaktadır (20).

**Tablo 1. MM'nin tanı, yanıt değerlendirme, takip ve nüks dönemlerindeki genetik testlere ilişkin güncel öneriler**

| Kemik iliğinden genetik testler  | Tanı anında                | Yanıt değerlendirme  | Takip dönemi                           | Relaps dönemi   |
|--|----------------------------|--|--|---|
| <b>NGS veya NGF (plazma hücre tespiti için)</b>                            | Zorunlu                    | Zorunlu (tam yanıtli hastalarda MRD negatifliğinin konfirmasyonu için) | MRD negatif hastalarda her 12 ayda bir | Zorunlu   |
| <b>Karyotip ve FISH [t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(11;14), 1q21/1p32]</b> | Zorunlu                    | Gerek yok  | Gerek yok                              | Del17p, 1q artışı, 1p32 kaybı olan hastalarda zorunlu |
| <b>TP53 mutasyonları için NGS</b>  | Zorunlu                    | Gerek yok  | Gerek yok                              | TP53 mutasyonu olan hastalarda zorunlu                |
| <b>İleri teknolojiler; gen ekspresyon profileme, NGS</b>                   | Sadece klinik çalışmalarda | Sadece klinik çalışmalarda   | Sadece klinik çalışmalarda             | Sadece klinik çalışmalarda                            |

## KAYNAKLAR

- Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic abnormalities in multiple myeloma: prognostic and therapeutic implications. *Cells*. 2021;10:336.
- Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol*. 1996;94:217-227.
- Saxe D, Seo EJ, Bergeron MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2019;41:5-14.
- Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33:225-236.
- Neuse CJ, Lomas OC, Schliemann C, Shen YJ, Manier S, Bustoros M, Ghobrial IM. Genome instability in multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34:2887-2897.
- Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, Dalva K, Fabris S, Testi AM, Jarosova M, Hodgkinson C, Collin A, Kerndrup G, Kuglik P, Ladon D, Bernasconi P, Maes B, Zemanova Z, Michalova K, Michau L, Neben K, Hermansen NE, Rack K, Rocci A, Protheroe R, Chiecchio L, Poirel HA, Sonneveld P, Nyegaard M, Johnsen HE; European Myeloma Network. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012;97:1272-1277.
- van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, Rawstron A, Asnafi V, Lécrovisse Q, Lucio P, Mejstrikova E, Szczepański T, Kalina T, de Tute R, Brüggemann M, Sedek L, Cullen M, Langerak AW, Mendonça A, Macintyre E, Martin-Ayuso M, Hrusak O, Vidriales MB, Orfao A; EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26:1908-1975.

8. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, Dold SM, Gay F, Corre J, Beguin Y, Ludwig H, Larocca A, Driessen C, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Gramatzki M, Zweegman S, Einsele H, Cavo M, Goldschmidt H, Sonneveld P, Delforge M, Auner HW, Terpos E, Engelhardt M. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018;103:1772-1784.
9. Yu Y, Brown Wade N, Hwang AE, Nooka AK, Fiala MA, Mohrbacher A, Peters ES, Pawlish K, Bock C, Van Den Berg DJ, Rand KA, Stram D, Conti DV, Auclair D, Colditz GA, Mehta J, Haiman CA, Terebelo H, Janakiraman N, Singhal S, Chiu B, Vij R, Bernal-Mizrachi L, Zonder JA, Huff CA, Lonial S, Orłowski RZ, Cozen W, Ailawadhi S. Variability in cytogenetic testing for multiple myeloma: a comprehensive analysis from across the united states. *JCO Oncol Pract*. 2020;16:e1169-e1180.
10. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, Raab MS, Weinhold N, Gutierrez NC, Paiva B, Neri P, Weisel K, Maura F, Walker BA, Bustoros M, Stewart AK, Usmani SZ, Hillengass J, Chng WJ, Keats JJ, Martinez-Lopez J, Sperling AS, Touzeau C, Zhan F, Raje NS, Cavo M, Bolli N, Ghobrial IM, Dhodapkar MV, Jagannath S, Spencer A, Parekh S, Bahlis NJ, Lonial S, Sonneveld P, Bergsagel L, Orłowski RZ, Morgan G, Mateos MV, Rajkumar SV, San Miguel JF, Anderson KC, Moreau P, Kumar S, Prósper F, Munshi NC. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2025;43:2739-2751. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025;43:2553.
11. Shaji K. Kumar NSCea. NCCN Guidelines Verson 3.2026 Multiple Myeloma. 2025.
12. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP; Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. Consensus guidelines on the diagnosis of multiple myeloma and related disorders: recommendations of the myeloma canada research network consensus guideline consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20:e352-e367.
13. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046.
14. Bolli N, Genuardi E, Ziccheddu B, Martello M, Oliva S, Terragna C. Next-generation sequencing for clinical management of multiple myeloma: ready for prime time? *Front Oncol*. 2020;10:189.
15. Barwick BG, Neri P, Bahlis NJ, Nooka AK, Dhodapkar MV, Jaye DL, Hofmeister CC, Kaufman JL, Gupta A, Auclair D, Keats JJ, Lonial S, Vertino PM, Boise LH. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun*. 2019;10:1911.
16. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in multiple myeloma: progress and challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16:162-171.
17. Medina A, Puig N, Flores-Montero J, Jimenez C, Sarasquete ME, Garcia-Alvarez M, Prieto-Conde I, Chillon C, Alcoceba M, Gutierrez NC, Oriol A, Rosinol L, Bladé J, Gironella M, Hernandez MT, Gonzalez-Calle V, Cedena MT, Paiva B, San-Miguel JF, Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Orfao A, Gonzalez M, Garcia-Sanz R. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020;10:108.
18. Mina R, Bonello F, Oliva S. Minimal Residual disease in multiple myeloma: ready for prime time? *Cancer J*. 2021;27:247-255.
19. Anderson KC, Auclair D, Adam SJ, Agarwal A, Anderson M, Avet-Loiseau H, Bustoros M, Chapman J, Connors DE, Dash A, Di Bacco A, Du L, Facon T, Flores-Montero J, Gay F, Ghobrial IM, Gormley NJ, Gupta I, Higley H, Hillengass J, Kanapuru B, Kazandjian D, Kelloff GJ, Kirsch IR, Kremer B, Landgren O, Lightbody E, Lomas OC, Lonial S, Mateos MV, Montes de Oca R, Mukundan L, Munshi NC, O'Donnell EK, Orfao A, Paiva B, Patel R, Pugh TJ, Ramasamy K, Ray J,

- Roshal M, Ross JA, Sigman CC, Thoren KL, Trudel S, Ulaner G, Valente N, Weiss BM, Zamagni E, Kumar SK. Minimal residual disease in myeloma: application for clinical care and new drug registration. *Clin Cancer Res.* 2021;27:5195-5212.
20. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, van de Donk NWCJ, Zamagni E, Rodriguez-Otero P, Perrot A, Driessen C, Bila J, Laane E, Dytfeld D, Touzeau C, Beksac M, Raab MS, Cavo M, Mohty M, Spencer A, Ludwig H, Einsele H, San-Miguel J, Sonneveld P. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2025;22:680-700.

Dr. Ali Balci  
Dr. Bengisu Kandemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,  
İzmir

**E-posta:**

alibalciradyolog@yahoo.com  
bengisukandemir@gmail.com

**Anahtar Sözcükler**

Bilgisayarlı tomografi, Manyetik  
rezonans görüntüleme, Multipl  
myelom, Osteolitik lezyon, PET-BT

## MULTİPL MYELOMDA GÖRÜNTÜLEME (BT VE MR TEMELLİ)

### ÖZET

Multipl myelomun görüntülenmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır ve her birinin kendine özgü avantajları vardır. Direkt radyografide karakteristik bulgu zimba deliği tarzı lezyonlardır. Vertebralarda patolojik çökme fraktürleri de görülebilir, ancak bu yöntem düşük duyarlılığa sahiptir. Bilgisayarlı tomografi (BT), osteolitik lezyonları direkt grafiden daha erken saptar; ayrıca fraktür riskini değerlendirmede ve ekstramedüller plazmositomları göstermede etkilidir. Lezyonları metastazlardan ayırmada da yol gösterici bir yöntemdir. Tüm vücut düşük doz BT (WBLDCT), kontrast gerektirmeden tüm iskelet sistemini değerlendirebilmesi nedeniyle multipl myelomda standart tarama yöntemidir. Kompresyon fraktürlerini ve nöral baskıyı göstermede yararlıdır, ayrıca MPR (multiplanar reformatting) görüntüleri benign ve malign fraktürlerin ayırımında yardımcı olur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise kemik iliği tutulumunu göstermede altın standart kabul edilir. Kemik yıkımı olmadan erken infiltrasyonu ortaya koyar, kompresyon fraktürlerinin benign-malign ayırımında ve kord basısının değerlendirilmesinde üstündür. Tedavi yanıtının takibinde de en değerli yöntemdir. PET-BT, tek seferde tüm vücut değerlendirme imkânı sunar ve kemik tahribatını göstermede yüksek duyarlılık sağlar. Aynı zamanda metabolik olarak aktif ve inaktif lezyonların ayırımını yapar ve tedavi yanıtının izlenmesinde değerlidir. PET-MRG ise morfolojik ve metabolik bilgiyi birleştirerek tanı, evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllük sağlayabilir. Son olarak, tüm vücut difüzyon ağırlıklı MRG (DW-WBMRI), kemik iliği tutulumunu göstermede en duyarlı yöntemlerden biridir. Kontrast madde gerektirmeden ve iyonizan radyasyon olmadan uygulanabilmesi de önemli avantajlarındandır.

### GİRİŞ

Multipl myelom (MM), plazma hücrelerinin anormal çoğalması ve bunun sonucunda kan ve idrarda monoklonal immünooglobulinlerin artışı ile karakterize malign plazma hücreli diskraziler sınıfında yer alan malign bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak asemptomatik premalign evre olan, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (*monoclonal*

*gammopathy of undetermined significance*), sessiz seyreden myelom (*smoldering multipl myeloma*) ve semptomatik MM şeklinde sınıflandırılır (1).

Klinik bulgular hastalığın tutulum yerine göre değişmekle birlikte en yaygın semptom kemik ağrısıdır. Bununla birlikte anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, immün yetmezlik, hipervizkozite sendromu ve nörolojik semptomlar da hastalığın klinik bulguları arasındadır.

MM en sık metastatik kemik lezyonları ile karışır. Bu iki hastalığın tanı ve tedavi süreci birbirinden farklı olduğundan birbirinden ayırımı önem taşımaktadır. Radyolojik görüntüleme, diğer hastalıklardan ayırımında ve MM'nin evrelendirilmesinde önemli rol almaktadır (2). Ayrıca erken tanı geri dönüşü olmayan organ hasarının engellenmesinde ve tedavi sürecinin erken başlamasında önemlidir. Tanıda dijital radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET)- BT başlıca yer alan görüntüleme yöntemleridir.

## EPİDEMIYOLOJİ

MM tüm dünyada görülen kanserlerin yaklaşık %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10-15'ini oluşturur (3).

En son Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) istatistiklerine göre, 2018 yılında dünya genelinde tahmini 160.000 MM olgusu görülmüştür ve bu rakam tüm kanser tanılarının %0,9'una karşılık gelmektedir. Bu olguların insidans erkeklerde 2,1/100.000 ve kadınlarda 1,4/100.000'dir. Bu da hastalığın erkeklerde yaklaşık 1,5 kat daha fazla görüldüğünü göstermektedir. Hastalık siyah ırkta 2 kat daha sık görülmektedir.

MM yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Hastalık tanı yaşı ortalama olarak erkeklerde 71, kadınlarda 74'tür. Kırk beş yaşından önce başlaması son derece nadir olup olguların yaklaşık %2'sini oluşturur. Bu veriler bize yaşlanmanın hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (4).

## PATOFIZYOLOJİ

MM kemik iliğinde plazma hücrelerinin anormal çoğalması ile karakterizedir. Anormal çoğalan hücreler kemik iliğinde birikerek sağlıklı B lenfositlerin yerini alır ve anormal immünoglobulinleri üretir. Bu da kemik iliğini bozarak anemi, trombositopeni ve lökopeniye yol açar. Anormal myelom hücreleri büyüme faktörleri aracılığıyla (IL-6, IL-1 $\beta$ , VEGF, G-CSF, IFN ve IL-10 gibi) anjiyogenezin indüklenmesine neden olur, hem humoral hem de hücrel immüniteyi baskılar ve proliferasyonunu sürdürür (5).

MM patogenezinde multipl kromozomal anormallikler görülebilir. Özellikle 13q delesyonu, t(4;14) translokasyonu ve MYC amplifikasyonu hastalık patofizyolojisinde önemli yer oluşturur. *Stromal derived factor 1 alfa* (SDF 1 alfa), kemik iliği stromal hücrelerinden üretilerek prekürsör osteoklast hücreleri üzerinde yer alan CXCR4 reseptörü aracılığı ile etkisini gösterir. SDF 1 alfa, myelom hücrelerinin migrasyonunda ve osteoklastik aktivitenin artmasında etkilidir (6).

Myelom hücreleri RANK-RANKL (*receptor activator of nuclear factor kB ligand*) reseptör etkileşimini bozarak osteoklast aktivasyonunu artırır ve osteoblastik aktiviteyi baskılar, bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu artar ve osteoliz meydana gelir. Sonuç olarak hastalarda kemik yıkımı hızlanır, kemiklerde patolojik fraktürler görülür ve hiperkalsemi ortaya çıkar (5). MM en sık vertebraları, kranyumu, pelvisi ve uzun kemikleri (femur, humerus) etkiler.

## GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

### DİREKT RADYOGRAFI

MM'nin karakteristik radyografik bulgusu osteolitik kemik lezyonlarıdır. Kemiklerde yuvarlak, belirsiz sınırlı radyolüsent alanlar şeklinde görülür. Kranyumda görülen osteolitik lezyonlar tipik olarak zimba deliği şeklinde görülür (7).

Hastalarda osteopeni ve buna sekonder patolojik çökme fraktürleri görülebilir. Vertebra korpuslarının çökmesi sonucu direkt radyografide "balık ağzı" deformitesi izlenebilir (8). X-ray'e göre 4 tutulum paterni bulunmaktadır. Bunlar; soliter lezyon (plazmositoma), diffüz myelomatozis, diffüz osteopeni ve osteosklerotik MM'dir (POEMS). POEMS sendromu polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişikliklerini içerir.

Evrelemede Durie ve Salmon sistemi kullanılır.

|              |   |
|--------------|---|
| Evre IA      | Lezyon yok veya 5 mm'den küçük tek lezyon |
| Evre IB      | 5'ten az fokal lezyon                     |
| Evre II A/B  | 5-20 fokal lezyon                         |
| Evre III A/B | 20'den fazla fokal lezyon                 |

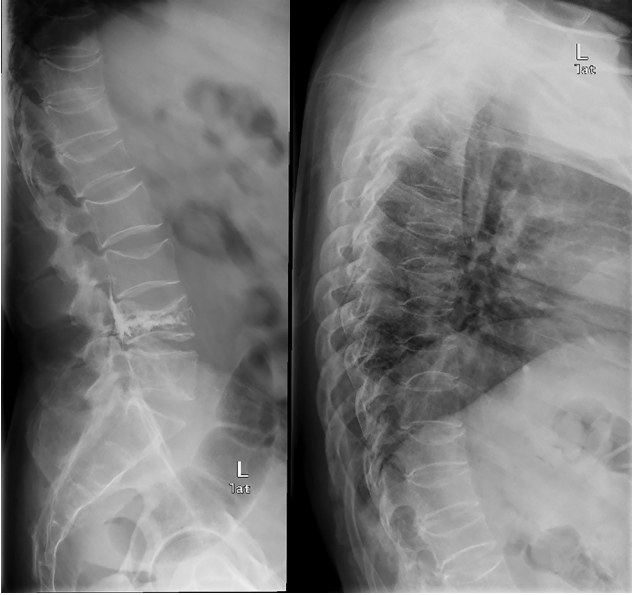
Önceki dönemlerde, bunun dışında çeşitli evreleme sistemleri ve tanı kılavuzları konvansiyonel radyografiyi standart görüntüleme yöntemleri arasında tanımlamıştır. Ancak, örneğin; European Myeloma Network veya the European Society for Medical Oncology tarafından yapılan güncel tavsiyeler, konvansiyonel radyografiyi giderek daha fazla terk etmektedir. Bunun en önemli sebebi, direkt radyografide osteolitik lezyonların görülebilmesi için trabeküler kemiğin yaklaşık %30-50'sinin tahrip olması gerektiğidir (9).



Şekil 1. 48 yaş kadın hastada kranyumda osteolitik zimba deliği lezyonları



Şekil 2. Aynı hastada pelviste litik lezyonlar görülmekte



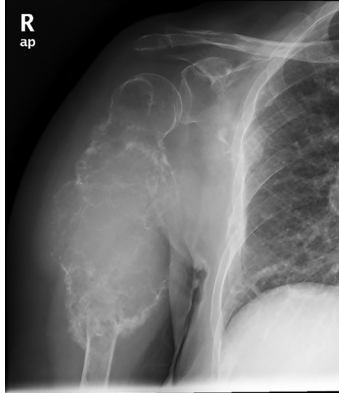
Şekil 3. 59 yaş erkek hastada vertebralarda görülen patolojik kompresyon fraktürleri ve L4 vertebra korpusunda kifoplastiye bağlı sement materyali



Şekil 4. 66 yaş kadın hastada ekstremitelerde izlenen yaygın litik lezyonlar



Şekil 5. 63 yaş erkek hastada alt ekstremitelerde litik lezyonlar

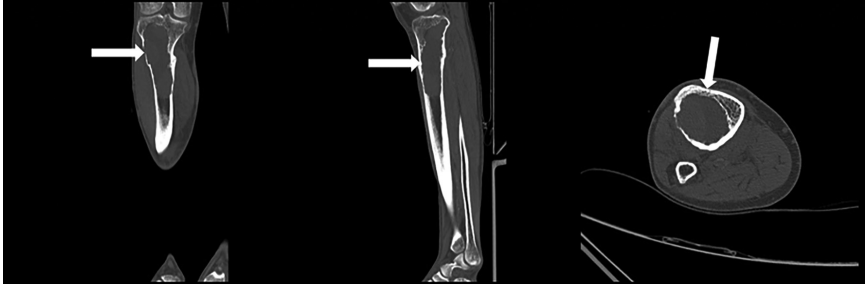


Şekil 6. 69 yaş kadın hastada sağ humerus proksimalinde düzensiz sınırlı litik ekspansil tutulum

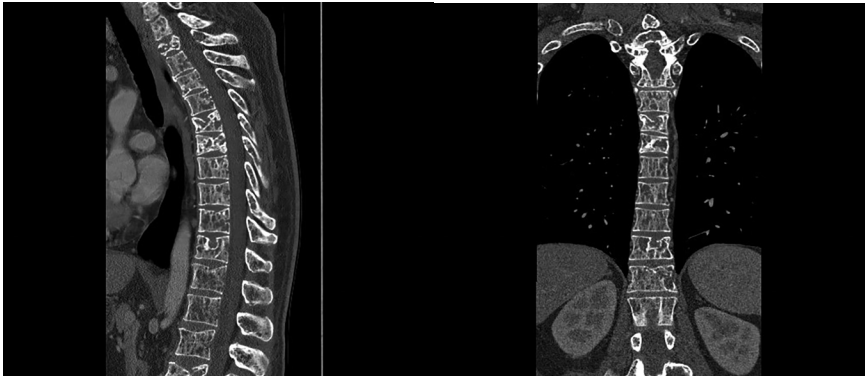
## BİLGİSAYARLI TOMOGRAFI

BT'nin en önemli avantajları konvansiyonel radyografide görülmeyen kemik lezyonlarını tespit etmesi, tüm iskelet sistemini ve yumuşak dokuları hız ve yüksek doğrulukta değerlendirilmesidir (10). BT fraktür riskinin değerlendirilmesinde, çökme fraktürünü tanımlamada konvansiyonel radyografiden daha üstün bir tetkiktir (11). Ayrıca direkt radyografi bulguları kemik trabekülasyon hasarı %30-50'lere ulaştığında ortaya çıkarken BT bu hasarı direkt radyografiye göre çok daha erken evrede göstermesi nedeniyle avantajlıdır (11). BT'nin ana rolü kemik tahribatını göstermek olsa da, yetişkinlerde genellikle yağlı kemik iliğinin yerini alan plazma hücresi infiltrasyonu da tespit edilebilir. Uzun kemiklerde nodüler veya yaygın infiltrasyonun saptanmasının prognostik önemi olduğu kanıtlanmıştır (12).

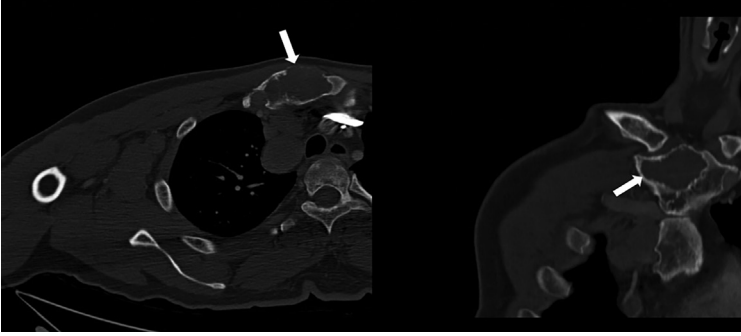
BT'de litik lezyonlar ve bu lezyonları oluşturan intramedüller yumuşak doku kitleleri görülür. Hastalığın ekstramedüller yayılımında yumuşak dokularda izlenen plazmositomlar da BT ile değerlendirilebilir. Genellikle bu lezyonlar ekstraosseöz dokulara invazyon gösteren genellikle homojen yumuşak doku kitlesi şeklinde izlenir. BT plazmositomların tespiti ve karakterize edilmesinde önemli role sahiptir.



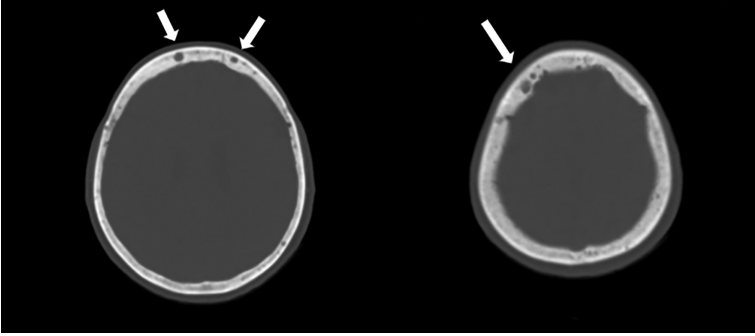
**Şekil 7.** 43 yaş erkek hastada, sırasıyla; koronal, sagittal ve aksiyel BT kesitlerinde, tibia proksimal kesiminde kortikal devamsızlığın da eşlik ettiği intramedüller yumuşak doku lezyonu



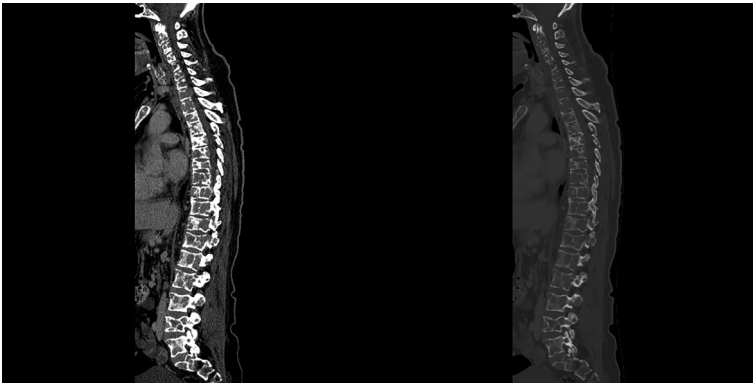
**Şekil 8.** 43 yaş erkek hastada vertebralarda, sagittal ve koronal BT kesitlerinde yaygın litik lezyonlar



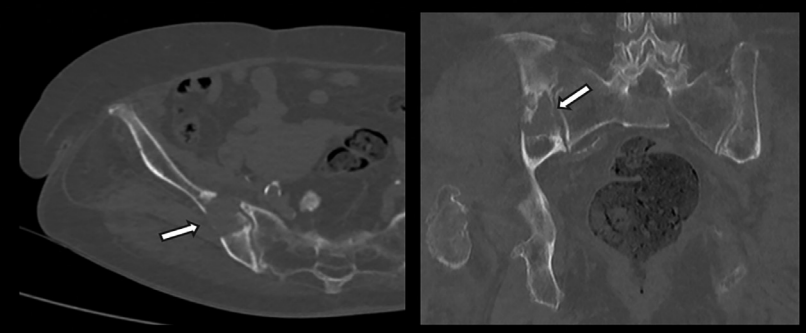
Şekil 9. 42 yaş erkek hastada, aksiyel ve koronal BT kesitlerinde düzensiz sınırlı intramedüller yumuşak doku lezyonu (oklar)



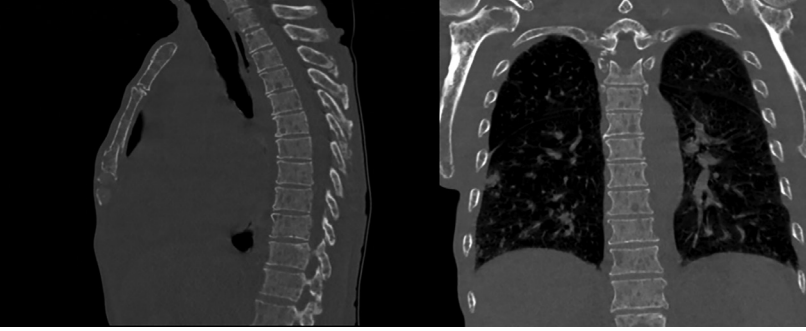
Şekil 10. 52 yaş kadın hastada, aksiyel BT kesitlerinde kranyumda litik lezyonlar (oklar)



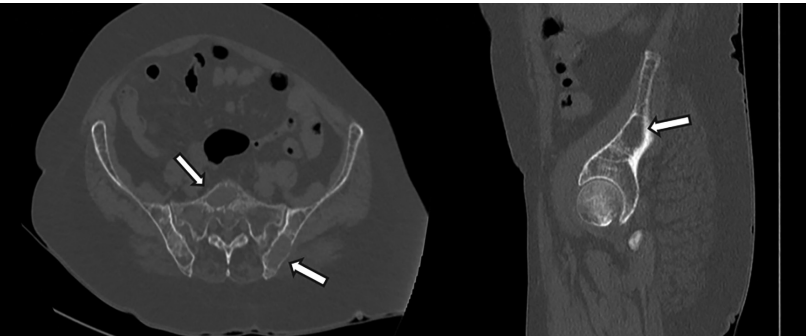
Şekil 11. Aynı hastanın vertebral kolonunda, sagittal kesitte yaygın litik lezyonlar



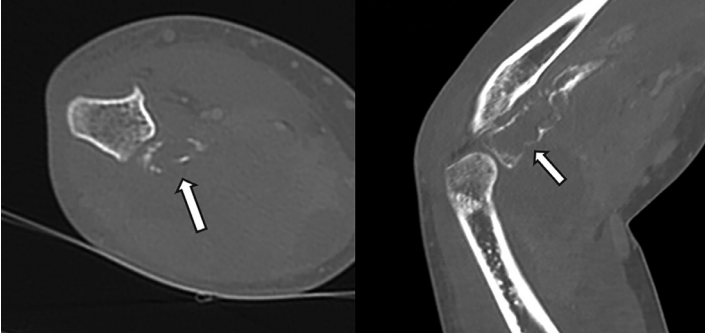
**Şekil 12.** 92 yaş kadın hastada, aksiyel ve koronal BT kesitlerinde sağ iliak kanatta myelom tutulumu ile uyumlu litik lezyon



**Şekil 13.** 63 yaş erkek hastada, sagittal ve koronal BT kesitlerinde, vertebral kolonda ve sternumda yaygın myelom tutulumu. Korpus sterni inferior kesiminde patolojik fraktür ile uyumlu görünüm



**Şekil 14.** 58 yaş kadın hastada, aksiyel ve sagittal BT kesitlerinde, sakrum ve sol iliak kanatta myelom tutulumuna sekonder litik lezyonlar



**Şekil 15.** 52 yaş kadın hastada, aksiyel ve sagittal BT kesitlerinde, radius proksimal kesiminde myelomu ile uyumlu litik lezyon

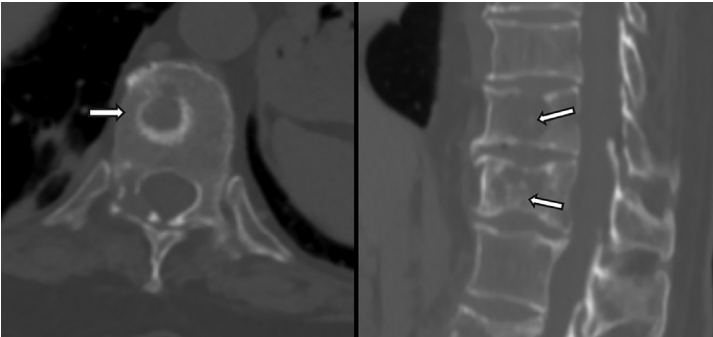
### BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE MULTİPL MYELOM VE METASTATİK LEZYONLARIN AYRIMI

MM ve litik metastazlar birbiri ile karışabilen hastalıklar olmakla birlikte bazı spesifik BT bulguları iki hastalık arasında ayırım yapmamıza yardımcı olabilir.

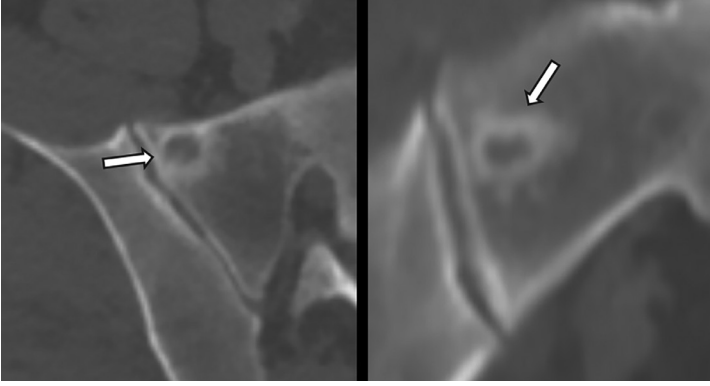
Bunlar başta lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alanlar olmak üzere, perilezyonel skleroz, lezyon iç yapısı, kontur özellikleri gibi değişkenlerdir.

Perilezyonel skleroz varlığı, silik konturlu olma özelliği, heterojen iç yapı metastatik lezyonlarda, MM lezyonlarına göre anlamlı olarak daha sık oranda izlenmiştir (13).

Yapılan çalışmalar, lezyon içerisinde kemik dansitesinde alanların metastaz hastalarında, MM hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir (13). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada myelom hastalarına ait lezyonlarda yeni kemik formasyonunun izlenmediği, trabeküler yapının korunmadığı, osteolitik metastazlarda ise korunmuş trabekülasyon bölgelerinin ve rezidüel kortikal alanların bulunduğu gösterilmiştir (14).



**Şekil 16.** 63 yaş meme ca tanılı kadın hastada, aksiyel ve sagittal BT kesitlerinde, vertebral kolonda perilezyonel skleroz ve içerisinde yüksek dansiteli alanlar barındıran metastatik lezyonlar



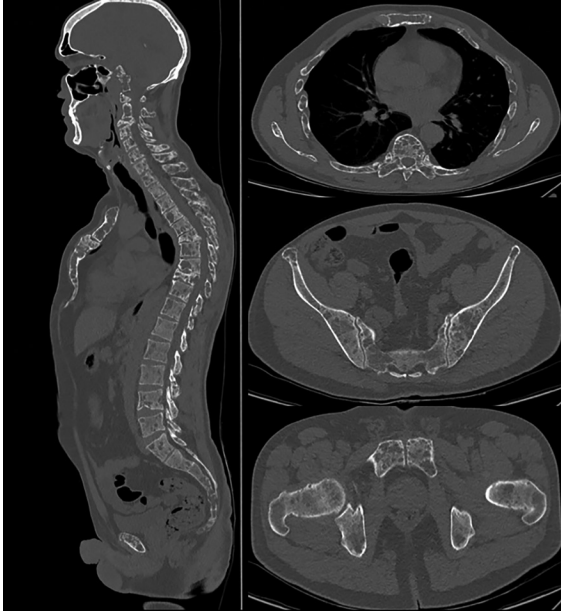
**Şekil 17.** 45 yaş anjiyosarkom tanılı erkek hastada, koronal ve aksiyel BT kesitlerinde, sakrum sağ yarımında perilezyonel sklerozun görüldüğü düzensiz sınırlı metastatik lezyon

## TÜM VÜCUT DÜŞÜK DOZ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFI

Tüm vücut düşük doz BT (WBLDCT) incelemeleri herhangi bir hazırlık veya kontrast madde olmaksızın gerçekleştirilir. Omurgadaki ışın sertleşmesinden kaynaklanan çizgi artefaktları nedeniyle görüntünün kalitesinin düşmesini önlemek için üst ekstremiteler eller birleştirilerek karın üzerine konmalıdır. Tarama kranyum tepesinden proksimal tibia metafizine uzanmalıdır (15). WBLDCT, vertebrada MPR görüntülerini de kullanarak kompresyon fraktürlerini tanımlamada ve nöral bası riskini değerlendirmede önerilir. MPR görüntüleri aynı zamanda benign osteoporotik kompresyon fraktürlerini malign olanlardan ayırt etmekte de kullanılır (MRG vertebral kompresyon fraktürünün ayırıcı tanısında altın standarttır). Benign vertebra fraktürlerinde genellikle osteoporotik striasyonlar, spinal kanala retropulsiyon gösteren kemik fragmanı, paraspinal yumuşak dokuda ekspansiyon ve intervertebral vakum fenomeni gibi bulgular görülebilir. Malign vertebra fraktürlerinde ise, vertebra gövdesinde ve pediküllerde belirgin osteolize ek olarak paravertebral veya epidural aralıkta fokal yumuşak doku kitleleri izlenebilir (16).



**Şekil 18.** Tüm vücut düşük doz BT için doğru hasta pozisyonu. İnceleme kranyum tepe noktasından tibia metafizine dek yapılmalıdır



Şekil 19. 51 yaş erkek hastada WBLDCT’de yaygın myelom tutulumu

## MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

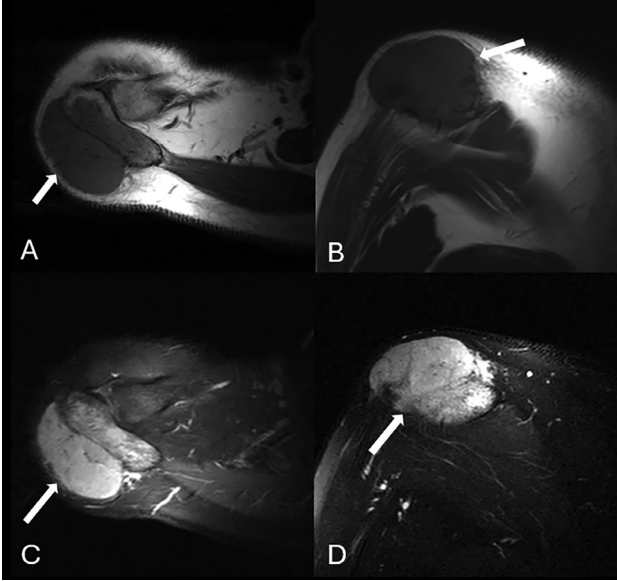
MRG MM’de kemik iliği tutulumunu göstermede altın standarttır. Ayrıca kemik yıkımı belirginleşmeden kemik iliği infiltrasyonunu erken evrelerde gösterebilmektedir. Buna ek olarak MRG hastalık yükü tespit etmede de oldukça değerlidir. Kemik iliğindeki yağ içeriği, artmış plazma hücre infiltrasyonu nedeniyle azaldığı için T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal kaybı izlenir. T2 ağırlıklı ve STIR sekanslı görüntülerde ise yüksek sinyal intensitesi gözlenir. Kemik iliği tutulumu fokal, diffüz (homojen ve inhomojen) ve yamasal ya da kombinasyonları (tuz biber paterni) şeklinde görülebilir (17).

Kemik dokularda izlenen osteolitik lezyonlarda T1 ağırlıklı görüntülerde düşük, T2 ve STIR görüntülerde yüksek sinyal intensitesindedir. Kompresyon kırığı olan düzeyde vertebrada T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal kaybı izlenirken T2 ve STIR sekanslarında ise yüksek sinyal gözlenir. Ayrıca vertebral kompresyon kırıklarına sekonder hastalarda spinal kord basısı görülebilir. MRG kord basısının şiddetini detaylı olarak değerlendirir (18).

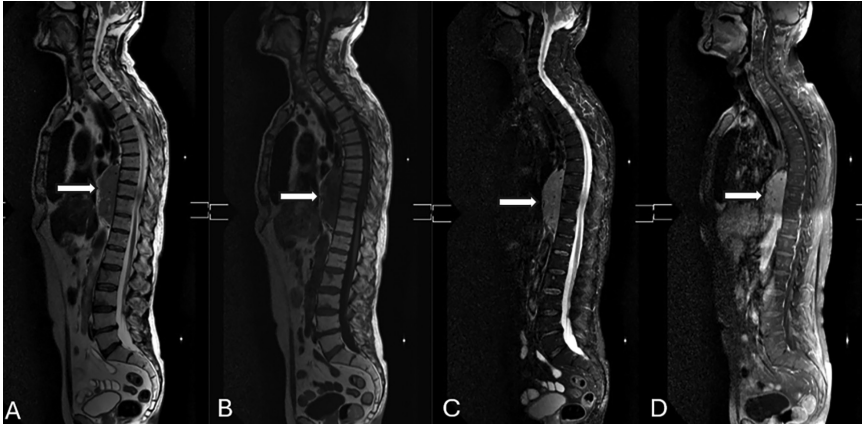
Ekstraosseöz dokulara yayılım gösteren plazmositomlar da T1 ağırlıklı görüntülerde düşük, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesinde izlenir. Post-kontrast görüntülerde plazmositomlar homojen kontrastlanma gösterir (19).

MRG tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Hastalığın MRG sinyalindeki değişiklikler, tedaviye yanıt ile korelasyon gösterebilir. Lezyonlarda izlenen sinyal anormalliklerinin tamamen ortadan kalkması, kontrastlanma olmadan sebat eden sinyal değişiklikleri, ya da periferik rim şeklinde kontrastlanmanın eşlik ettiği sebat eden anormal sinyal değişiklikleri MRG’de izlenen tam yanıt bulguları arasında sayılabilir. Diffüz tutulum paterninin alacalı bir şekil alması ya da fokal tutulum haline dönüşmesi, kısmi yanıt olarak değerlendirilir. Myelom lezyonlarının normal yağlı kemik

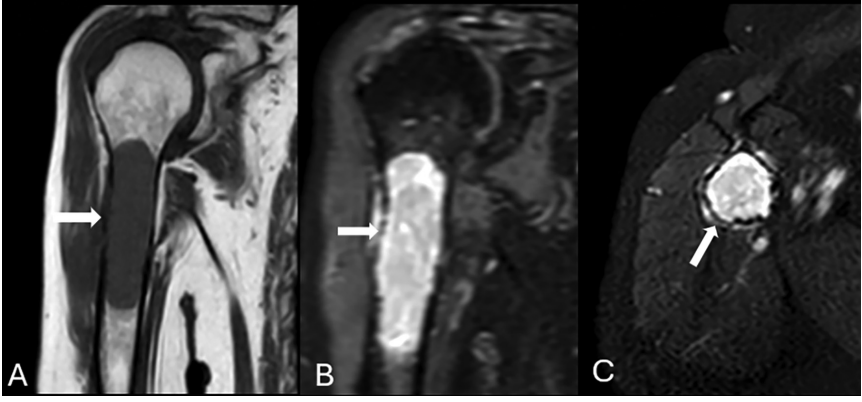
iliği sinyaliyle yer değiştirmesi ya da yağlı metamorfoz olarak isimlendirilen periferik bir yağ riminin ortaya çıkması da tedaviye olumlu yanıtı gösteren bulgulardır. Bu durum MRG kadar iyi olmamakla birlikte BT’de de görülebilir (20).



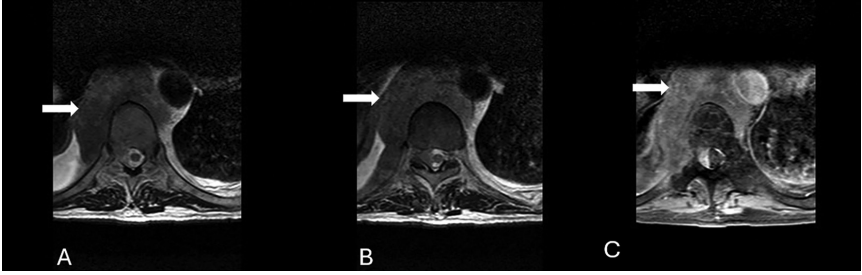
**Şekil 20.** 57 yaş erkek hastada, aksiyel ve koronal MRG kesitlerinde sağ akromiyoklavikular eklem komşuluğunda ekstraosseöz dokulara uzanım gösteren, T1’de düşük sinyal intensitesinde (A, B), yağ baskılı serilerde (C, D) yüksek sinyal intensitesinde myelom tutulumu



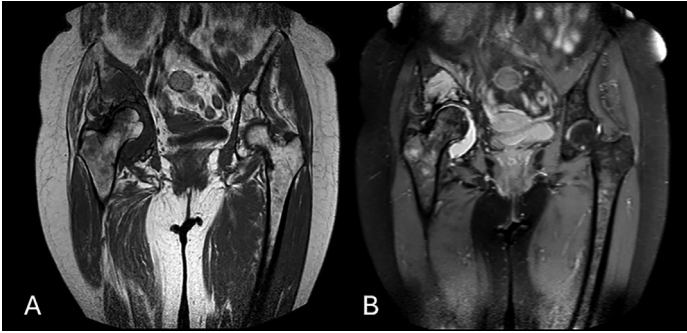
**Şekil 21.** 60 yaş erkek hastada, sagittal MRG kesitlerinde torakal vertebralarda komşuluğunda T1’de (B) düşük sinyalli T2 ve yağ baskılı serilerde (A, C, D) yüksek sinyal intensitesinde yumuşak doku lezyonu (oklar)



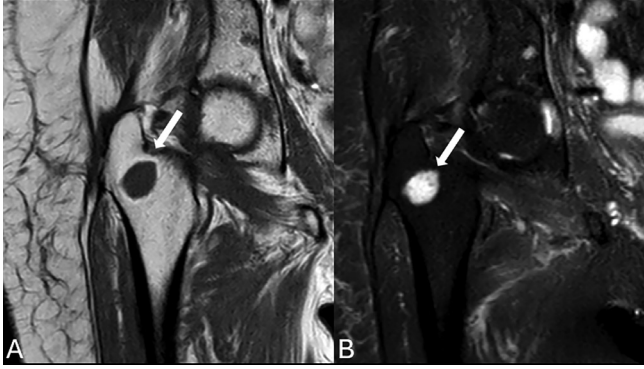
**Şekil 22.** 68 yaş kadın hastada, koronal ve aksiyel MRG kesitlerinde, sağ humerus proksimal kesiminde T1 ağırlıklı sekansa hipointens (A), T2 yağ baskılı sekanslarda hiperintens myelom tutulumu (B, C) (oklar)



**Şekil 23.** 60 yaş erkek hastada, aksiyel MRG kesitlerinde paravertebral alanda T1 ağırlıklı görüntülerde (A, B) düşük sinyalli, T2 ağırlıklı görüntülerde (C) yüksek sinyal özelliklerinde plazmositom (oklar)



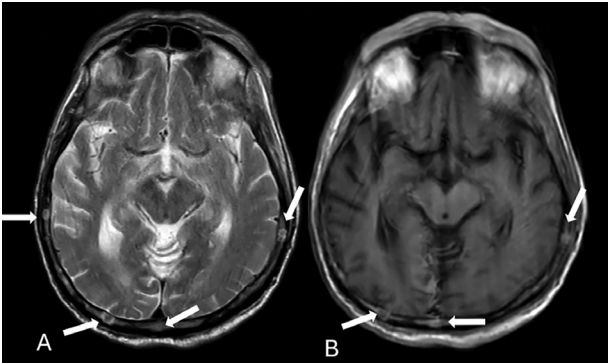
**Şekil 24.** 62 yaş erkek hastada, koronal MRG kesitlerinde, her iki alt ekstremitede ve pelviste T1'de (A) düşük sinyalli yağ baskılı sekansa yüksek sinyal intensitesinde (B) yaygın myelom tutulumu



**Şekil 25.** 85 yaş kadın hastada, koronal MRG kesitlerinde sağ femur intertrokanterik alanda T1 ağırlıklı sekansta hipointens (A), T2 yağ baskılı sekansta hiperintens görünümde myelom tutulumu (B) ile uyumlu lezyonlar (oklar)



**Şekil 26.** 69 yaş kadın hastada, koronal MRG kesitlerinde, sağ humerus proksimalinde T1’de hipointens (A), yağ baskılı ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (B, C) litik ekspansil myelom tutulumu (oklar)



**Şekil 27.** 58 yaş erkek hastada, aksiyel MRG kesitlerinde, T2 ağırlıklı seride hiperintens (A), post-kontrast T1 ağırlıklı seride (B) kontrastlanma gösteren myelom tutulumu ile uyumlu lezyonlar (oklar)

## POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

18F-FDG PET-BT birçok farklı tümörde standart bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. PET-BT tek seferde tüm vücudu değerlendirebilir ve hastalığın boyut ve yayılımını değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (21). 18F-FDG PET-BT MM'de kemik tahribatını göstermede %80-100 aralığında bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (22). PET'in bir diğer avantajı da ilgili alandan SUV ölçümü yaparak tutulum miktarını nicel olarak değerlendirebilmesi ve bu sayede hastanın takibi sırasında objektif bir değerlendirme imkânı sunmasıdır (21).

Tüm bunlara ek olarak 18F-FDG PET-BT'nin en önemli avantajı, metabolik olarak aktif ve inaktif lezyonlar arasında ayırım yapılabilmesi ve bu sayede hastalık yükü ve aktivitesinin dökümanite edilebilmesidir. Bu da hastalara verilen tedavinin yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir unsur oluşturur (23).

Öte yandan PET-BT incelemesi diffüz kemik iliği infiltrasyonunda ve kraniyal lezyonları göstermede kısıtlıdır. PET-BT'nin yüksek maliyetli olması, ayrıca birçok farklı inflamatuvar patolojide yanlış pozitif, yüksek doz steroid kullanımı ve hiperglisemi gibi durumlarda yanlış negatif sonuçlar verebilmesi kullanım kısıtlılıkları arasında sayılabilir (24).

## POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ-MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

PET-MRG, kas-iskelet sistemi hastalıklarının tanı ve değerlendirmesinde kusursuz bir görüntüleme yöntemi olma potansiyeline sahiptir. MRG yüksek rezolüsyon ile ilgilenen alan ile ilgili detaylı bilgi verebilme özelliğine sahiptir. PET ise moleküler ve fizyolojik değişiklikler hakkında kantitatif bilgi sağlaması açısından oldukça değerlidir. PET-MRG kombinasyonu bu iki yöntemi birleştirerek kas iskelet sistemi hastalıklarının tanısında, progresyonunda ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllük sağlayabilir (25).

## TÜM VÜCUT DİFÜZYON AĞIRLIKLILIK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (DW-WBMRI)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ile yapılan WBMRI, kemik iliği görüntülemesi için en duyarlı incelemedir. Geleneksel MRG ile kıyaslandığında, WBMRI kullanılan sekanslar ve kontrast madde olmaksızın gerçekleştirilmesi sebebiyle inceleme süresini kısaltmaktadır. Ayrıca, diğer inceleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında WBMRI, hastaları, iyonizan radyasyon maruziyetine bırakmaması nedeniyle avantajlıdır (26).

WBMRI henüz klinik pratikte tam olarak yaygınlaşmamış olmakla birlikte, kılavuzlara girmesi ile ilgili halihazırda birçok çalışma yürütülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Raza S, Leng S, Lentzsch S. The critical role of imaging in the management of multiple Myeloma. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12:168-175.
2. Edahiro T, Ureshino H, Yoshida T, Fukushima N, Ichinohe T. Challenging diagnosis of lytic bone lesions between multiple myeloma and bone metastasis of primary breast cancer. Cureus. 2023;15:e48880.
3. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:470-476.
4. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, Kota V, Ajebo GH. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. Med Sci (Basel). 2021;9:3.

5. Tamura H. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2018;107:278-285.
6. Zannettino AC, Farrugia AN, Kortesisid A, Manavis J, To LB, Martin SK, Diamond P, Tamamura H, Lapidot T, Fujii N, Gronthos S. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. *Cancer Res.* 2005;65:1700-1709.
7. Rossi UG, Ierardi AM, Cariatì M. Multiple myeloma: lytic bone lesions of the skull. *Acta Neurol Taiwan.* 2021;30:81-82.
8. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications. *Cells.* 2022;11:2308.
9. Kosmala A, Bley T, Petritsch B. Imaging of multiple myeloma. *Rofo.* 2019;191:805-816.
10. Martí-Bonmatí L, Ramirez-Fuentes C, Alberich-Bayarri Á, Ruiz-Llorca C. State-of-the-art of bone marrow imaging in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:540-550.
11. Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: current concepts. *World J Orthop.* 2014;5:272-282.
12. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood.* 2019;133:644-651.
13. Mutlu U, Balci A, Özsan GH, Özkal S, Şeyhanlı A, Özgül HA. Computed tomography characteristics of multiple myeloma and other osteolytic metastatic bone lesions. *Acta Radiol.* 2021;62:1639-1647.
14. Rothschild BM, Hershkovitz I, Dutour O. Clues potentially distinguishing lytic lesions of multiple myeloma from those of metastatic carcinoma. *Am J Phys Anthropol.* 1998;105:241-250.
15. Pierro A, Posa A, Astore C, Sciandra M, Tanzilli A, Petrosino A, Del Balso MS, Fraticelli V, Cilla S, Iezzi R. Whole-body low-dose multidetector-row CT in multiple myeloma: guidance in performing, observing, and interpreting the imaging findings. *Life (Basel).* 2021;11:1320.
16. Mouloupoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta JD, Roche CL, Lentzsch S, Moreau P, Cavo M, Miguel JS, Dimopoulos MA, Rajkumar SV, Durie BGM, Terpos E, Delorme S. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J.* 2018;8:95.
17. Mena E, Turkbey EB, Lindenberg L. Modern radiographic imaging in multiple myeloma, what is the minimum requirement? *Semin Oncol.* 2022;49:86-93.
18. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer HP, Delorme S. Multiple myeloma guidelines and their recent updates: implications for imaging. *Rofo.* 2019;191:998-1009.
19. Amini B, Yellapragada S, Shah S, Rohren E, Vikram R. State-of-the-art imaging and staging of plasma cell dyscrasias. *Radiol Clin North Am.* 2016;54:581-596.
20. Baffour FI, Glazebrook KN, Kumar SK, Broski SM. Role of imaging in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2020;95:966-977.
21. Sachpekidis C, Goldschmidt H, Dimitrakopoulou-Strauss A. Positron emission tomography (PET) radiopharmaceuticals in multiple myeloma. *Molecules.* 2019;25:134.
22. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt M, Usmani SZ, Vesole DH, San-Miguel J, Kumar SK, Richardson PG, Mikhael JR, da Costa FL, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orłowski RZ, Chng WJ, Einsele H, Lonial S, Barlogie B, Anderson KC, Rajkumar SV, Durie BGM, Zamagni E. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017;18:e206-e217.
23. Lecouvet FE, Vekemans MC, Van Den Berghe T, Verstraete K, Kirchgessner T, Acid S, Malghem J, Wuts J, Hillengass J, Vandecaveye V, Jamar F, Gheysens O, Vande Berg BC. Imaging of treatment

- response and minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art WB-MRI and PET/CT. *Skeletal Radiol.* 2022;51:59-80.
24. Sachpekidis C, Goldschmidt H, Dimitrakopoulou-Strauss A. Positron emission tomography (PET) radiopharmaceuticals in multiple myeloma. *Molecules.* 2019;25:134.
25. Kogan F, Broski SM, Yoon D, Gold GE. Applications of PET-MRI in musculoskeletal disease. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48:27-47.

## KLİNİK ANLAMLI MONOKLONAL GAMMOPATİLER

### ÖZET

Bir plazma hücresi veya B-hücre klonu kontrolsüz çoğalarak monoklonal bir immüoglobulin veya immüoglobulin fragmanının (hafif veya ağır zincirler) aşırı üretimine yol açar. Bu moleküller yaşamsal organlarda birikerek veya biyolojik aktivite göstererek çeşitli dokularda hasar oluşturabilir. Birikim veya hasarın tipine ve yerine bağlı olarak histolojisi, klinik bulguları, prognozu ve tedavileri değişkenlik gösteren çeşitli hastalıklara neden olabilirler. Günümüzde bu hastalıklar klinik anlamlı monoklonal gammopatiler (*monoclonal gammopathies of clinical significance*) başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamayla birlikte altta yatan plazma hücre klonunun anti-myelom ajanlar kullanılarak gecikmeden baskılanması kalıcı organ hasarını engelleyebilir.

### GİRİŞ

#### A. RENAL ANLAMLI MONOKLONAL GAMMOPATİLER

Renal anlamlı monoklonal gammopatiler (MGRS) terimi, 2012 yılında Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu tarafından, MGUS olarak izlenen ancak altta yatan monoklonal proteine atfedilebilen böbrek hasarı gösteren hastalar için tanımlanmıştır (1). MGRS tanımı 2017 yılında nefrotoksik monoklonal immüoglobulin üreten ve bir malignitenin tedavisi için önceden tanımlanmış hematolojik kriterleri karşılamayan klonal proliferatif bir bozukluk olarak yeniden düzenlenmiştir. MGRS ile ilişkili lezyonlar, *immüofloresan* çalışma bulgularına ve *elektron mikroskopideki* birikimin yapısına göre sınıflandırılmıştır (Şekil 1). Cast nefropatisi bu sınıflamada yer almaz ve cast nefropatisi dışında bu hastalıklara bağlı böbrek yetmezliğinin varlığı *myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilmez* (2).

Temel olan hasar mekanizması böbrekte monoklonal proteinlerin anormal birikim veya aktivitesidir. Bu monoklonal proteinler hafif zincirler, ağır zincirler veya immüoglobulinler olabilir. Birikim proteinlerin biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak böbreğin glomerülleri, tübüleri, damarları veya interstisyumu içinde olabilir. En sık gözlenenler AL amiloidoz ve monoklonal immüoglobulin birikim hastalığı olup tüm renal kompartmanlarda birikim gözlenebilir. Daha nadir izlenen immünotaktoid glomerülofrit, monoklonal immüoglobulin birikimi olan proliferatif glomerülofrit ve C3 glomerülopatide hasar genellikle glomerüle sınırlıdır. Hafif zincir proksimal tübülopatide ise proksimal tübüle sınırlı lezyon mevcuttur.

Dr. Utku İltar

Dr. Ozan Salim

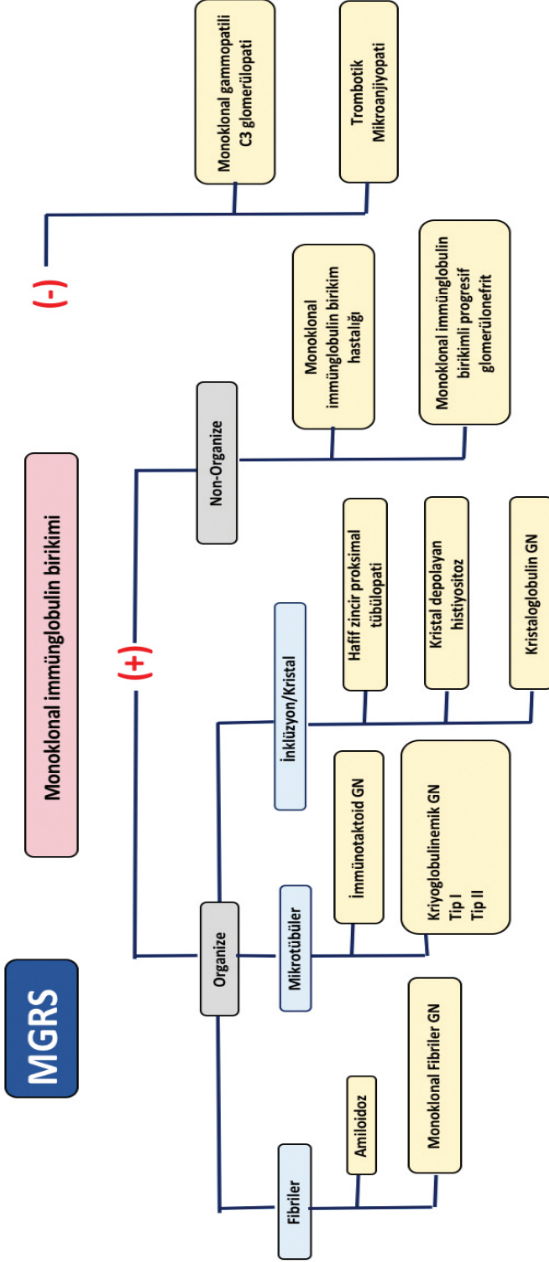
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

E-posta:

utq\_07@hotmail.com

Anahtar Sözcükler

Monoklonal gammopati, Deri,  
Böbrek, Nöropati



**Şekil 1.** Renal anlamlı monoklonal gammopatiler (MGRS)

Birikimin yapısal özelliklerine göre ayrıca organize ve non-organize olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Ancak bazı MGRS olgularında, böbrek içinde görünür birikim yoktur. Organize birikim gözlenen lezyonlar ayrıca fibriler, mikrotübüler veya kristal inklüzyonlar olarak kategorize edilirler

GN: Glomerulonefrit

MGRS, membranöz nefropati ve anti-glomerüler bazal membran antikorü (Goodpasture's) hastalığı gibi normalde monoklonal gammopati ile ilişkili olmayan böbrek hastalıklarını da taklit edebilir (3,4). Bu hastalıklarda normalde poliklonal antikorlar tarafından hedeflenen antijen monoklonal immüoglobulin tarafından hedeflediğinde benzer bir tablo ortaya çıkabilir.

Böbrekte monoklonal protein birikiminin gösterilmesi MGRS tanısını koydurur. MGRS şüphesi varlığında kontrendike olmadıkça *böbrek biyopsisi gereklidir* ve genellikle güvenlidir. Böbrek biyopsisi yapılan 1993 hastada majör kanama oranı, monoklonal gammopatisi olan ve olmayanlar arasında benzer bulunmuştur (5).

Böbrekte monoklonal protein birikiminin varlığı, monoklonal proteinin üretiminden sorumlu bir plazma hücresi, B-hücresi veya lenfoplazmasitik klonun varlığına işaret eder. Bir sonraki basamak bu klonun varlığının gösterilmesi olmalıdır. Bu açıdan hastadan serum protein elektroforezi ve immünofiksasyonu, serum serbest hafif zincir testleri, 24 saatlik idrardan protein elektroforezi ve immünofiksasyonu çalışmalıdır. Dolaşımdaki monoklonal protein, tespit edilirse, böbrekte biriken monoklonal protein tipiyle eşleşmelidir. Ayrıca kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Tüm bu testler ile bir klon saptanamamış ise veya IgM monoklonal protein mevcut ise altta yatan olası bir B-hücre klonuna yönelik ek olarak görüntüleme (pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi veya bilgisayarlı tomografi) yapılması önerilir. Genel olarak, MGRS'li hastaların yaklaşık yüzde 40'ında bir klon gösterilemez (6).

MGRS ile ilişkili böbrek hastalıkları, böbrek transplantasyonundan sonra çoğu hastada tekrarlar ve hızlı bir allogreft kaybına neden olabilir. Bu nedenle, transplantasyon öncesinde tam bir hematolojik yanıtın elde edilmesi bu hastalarda önemlidir (7,8,9).

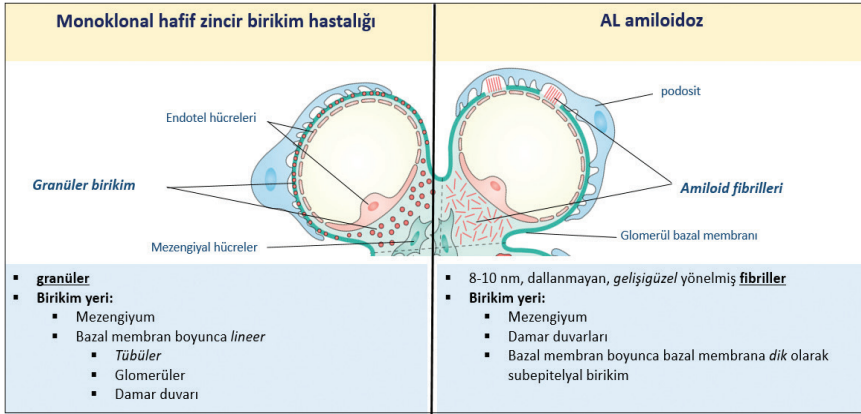
### 1. Hafif Zincir Amiloidoz

Hafif zincir amiloidozda böbrek tutulumu hastaların yaklaşık %70'inde görülür ve çoğunlukla asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom (%50) ile kendini gösterir. AL amiloidoz olgularının yaklaşık yüzde 75'i *lambda* ve kalanı kappa hafif zincirlerinin değişken bölgesinden kaynaklanan fragmanlardan meydana gelir. AL amiloid mezangiyum, glomerüler bazal membranları ve damar duvarları içinde amorf bir hiyalin madde olarak bulunur. Mezangiyal tutulum diffüz veya nodüler olabilir. Böbreğin tüm segmentlerinde amiloid birikimi olabilir, ancak glomerüler birikim baskındır. Amiloid, kongo kırmızısı ile pozitif boyanır ve polarize ışık altında karakteristik bir elma yeşili çift kırılma gösterir. İmmünofloresan boyama, genellikle lambda pozitifdir. Elektron mikroskopisi, rastgele dağılan dallanmayan 8-10 nm fibrilleri gösterir. Amiloid birikimi, bazal membran boyunca membranöz nefropatiye benzer şekilde subepitelyal çıkıntılar olarak gözlenebilir.

Biyopsi ile kanıtlanmış renal amiloidozlu hastaların klinik özellikleri Mayo Klinik'te 84 hastanın retrospektif olarak gözden geçirilmesi ile değerlendirilmiştir. Ortanca tanı yaşı 61 olup %62'si erkektir. Ortanca serum kreatinin değeri 1,1 mg/dL'dir. Hastaların çoğunda (%86) ortalama idrar proteini 7 g/gün olan nefrotik sendrom mevcuttur. Sonunda diyaliz gereksinimi olan hasta oranı %42 olup diyalize başladıktan sonra ortalama sağkalım 1 yıldan azdır. Genel olarak, kalp tutulumu hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir ve kötü bir prognoza işaret eder (10,11,12,13).

## 2. Hafif Zincir Birikim Hastalığı

AL amiloidoza kıyasla hafif zincir birikim hastalığında dokuda birikim hemen hemen her zaman *kappa* hafif zincirlerinden oluşur; fibriler değil granülerdir ve Kongo kırmızısını bağlamazlar. Hafif zincir birikim hastalığında böbrekteki birikim glomerüllerdeki birikimden daha belirgin olabilen sıklıkla tübüler bazal membranında ve Bowman kapsülündedir (Şekil 2) (14). Klinik tablo birikim yerine göre değişir. Glomerüler birikimi baskın olan hastalar nefrotik sendrom (AL amiloidoza benzer) ile, tübüler birikimi baskın olan hastalar böbrek yetmezliği ve nispeten hafif bir proteinüri ile prezente olurlar. Hastalığın ayırt edici özelliği, mezengial matrikste genişleme ve mezengial nodüllerin gelişmesidir. İmmünofloresan ile bazal membranda genellikle *kappa* pozitif ve karakteristik olarak lineer bir boyanma gözlenir. Elektron mikroskopisi ile glomerül, tübül ve damar duvarının bazal membranında ve mesangium içinde granüler birikim gözlenir (15,16,17).



Şekil 2. AL amiloidoz ve hafif zincir birikim hastalığında glomerüler birikim paterni

## 3. Hafif Zincir Proksimal Tübülopati

Bazı hastalarda hafif zincirler glomerüler filtrasyon hızında bir azalma olmadan sadece tübüler disfonksiyona neden olur. Tübüler disfonksiyonun en belirgin olduğu yer, hafif zincirlerin reabsorbsiyonunun yapıldığı ve metabolize edildiği yer olması nedeniyle hafif zincirlerin birikim gösterdiği *proksimal tübüller*dir. Bu tabloya neden olabilen hafif zincirlerin tübüler hücrelerdeki lizozomlarda yer alan proteazlar tarafından parçalanmaya dirençli biyokimyasal özelliklere sahip değişken bölgeye sahip oldukları gösterilmiştir. Hafif zincirlerin değişken bölge fragmanlarının birikimi ve sonrasında hücre içi kristal oluşumu muhtemelen tübüler fonksiyondaki bozulmadan sorumludur. Hafif zincirlerin lizozomal yıkımı NF-kB yolunu aktive ederek oksidatif strese neden olan bir enflamasyona, apoptoza ve fibroze yol açabilir. Bu lezyon histolojik olarak fırçamsı kenar kaybı ve hücrelerde vakuolizasyon ve nekroz ile karakterizedir. Bu hafif zincirlerin yaklaşık yüzde 90'ı *kappa*dir. Proksimal tübül hücrelerinde çubuk veya eşkenar dörtgen şekilli hipereozinofilik ve periyodik asit Schiff (PAS) negatif kristallerin varlığı ile karakterize edilir. Tübüler disfonksiyonun klinik belirtileri arasında normoglisemik glikozüri, aminoasidüri, proksimal renal tübüler asidoz, hipopüsemik ve hipofosfatemi gibi *Fanconi sendromunun* bulguları yer alır (18,19).

#### 4. Monoklonal İmmüoglobulin Birikimi Olan Proliferatif Glomerülonefrit

Monoklonal immüoglobulin birikimi olan proliferatif glomerülonefrit, immün kompleks glomerülonefriti taklit eden monoklonal gammopati ile ilişkili bir böbrek hastalığıdır. Hastalar nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği ve hematüri ile prezente olurlar. Böbrek biyopsisinde, çoğu hasta membranoproliferatif glomerülonefritin veya endokapiller glomerülonefritin histolojik özelliklerine sahiptir. İmmüofloresan, tek bir hafif zincir alt tipi ve tek bir ağır zincir alt tipi (genellikle IgG3 kappa) ile boyanan glomerüller birikim gösterir. Hafif zincir birikim hastalığının aksine, buradaki birikim glomerüllerle sınırlıdır (ekstraglomerüller veya ekstrarenal tutulum olmadan) ve intakt bir monoklonal Ig içerir. Elektron mikroskopisi, granüler, non-organize birikim gösterir. Ancak, hastaların sadece %20'sinde serumda monoklonal protein saptanabilir. Multipl myelom hastaların sadece az bir kısmında mevcuttur veya zaman içinde gelişir (20,21,22).

#### 5. Monoklonal Gammopati ile İlişkili C3 Glomerülopati

Monoklonal immüoglobulin birikimi MGRS ilişkili her renal lezyonda yoktur. En iyi örneği monoklonal gammopati ilişkili C3 glomerülopatidir. C3 glomerülopati, alternatif kompleman yolunun aşırı aktivasyonu ile karakterize bir grup glomerülonefriti kapsar. Prezantasyonu asemptomatik hematüriden hızla ilerleyen glomerülonefritle uyumlu fulminan böbrek yetmezliğine kadar değişebilir. C3 glomerülopatinin elektron mikroskopuna dayalı olarak ayrılmış 2 ana histolojik alt tipi dens deposit hastalığı ve C3 glomerülonefrittir. C3 glomerülonefrit, monoklonal gammopatili C3 glomerülopatinin en yaygın tipidir. C3 glomerülopatisi olan >50 yaş hastaların %60-80'inde tanı anında monoklonal gammopati mevcuttur. Ancak, C3 glomerülopatili hastalarda böbrekte anlamlı bir immüoglobulin birikimi yoktur. Monoklonal proteinler, kompleman faktör H, faktör I ve kompleman reseptörü 1 gibi kompleman bileşenlerine yönelik otoantikolar olarak hareket ederek alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonuna ve C3 glomerülopatiyeye neden olur (23,24,25). Bu tablo, monoklonal proteinin bir C3 nefritik faktör olarak hareket etmesiyle de meydana gelebilir (26,27). Bu mekanizmaların her ikisi de, anlamlı bir immüoglobulin birikimi olmaksızın komplemanların (C3 gibi) birikimiyle sonuçlanır. Tipik olarak kompleman düzenleyici peptitlerde hiçbir mutasyon tanımlanmaz.

#### 6. Fibriler Glomerülonefrit

Fibriler glomerülonefritli olgularının çoğunda glomerüller Ig birikimi poliklonaldır ve monoklonal gammopati ile ilişkisi yoktur. Fibriler glomerülonefritli olguların %20'sinden azında bir monoklonal birikim mevcuttur. Yapısal olarak birikim, çapları 9 ila 26 nm arasında değişen rastgele yönlendirilmiş fibrillerden oluşur (28).

#### 7. İmmünotaktoid Glomerülopati

İmmünotaktoid glomerülopati, içi boş mikrotübüllerin organize şekilde paralel fokal odaklar gösterdiği bir formdur. İmmünotaktoid glomerülopati olgularının %67'sine kadar bir monoklonal gammopati ile ilişkili monoklonal gammopati vardır. Glomerüller hasarın en yaygın iki morfolojik tipi, birikimin esas olarak subepitelyal boşlukta bulunduğu membranöz glomerülonefrit ve subendotelyal bölgede yer aldığı membranoproliferatif glomerülonefrittir. İmmüofloresanda, glomerüller birikim, her zaman olmasa da genel olarak IgG (en yaygın olarak IgG1) ve C3 için boyanır ve hafif zincir kısıtlaması sergiler (29,30,31).

## 8. Monoklonal Kriyoglobulinemi

Tip I kriyoglobulinemi, multipl myelomlu hastalarda glomerüler hastalığın nadir bir nedenidir. Glomerüler tutulum, tip I kriyoglobulinemisi olan hastaların %30'unda görülür. Bu durumda, monoklonal immünoglobulin, böbrek biyopsisinde intralüminal "trombüs" ile membranoproliferatif bir patern oluşturabilen kriyopresipitatlar oluşturur. Birikim esas olarak subendotelyal alanda ve intrakapiller lümende görülür ve oliguların yarısından fazlasında organize (fibriler, mikrotübüler) formdadır. İmmüno Floresanda glomerüler birikim monoklonal hafif ve ağır zincirlerden (en yaygın olarak IgG kappa) ve komplemandan oluşur. Tip II kriyoglobulinemik glomerülo nefritte ise glomerüler birikim tipik olarak IgM için olduğundan daha parlak boyama sergiler. Tip II kriyoglobulinemi myelomda nadirdir, ancak B-hücreli lenfoproliferatif bozukluklarda, özellikle Waldenström makroglobulinemisinde daha yaygındır (32,33).

## B. NÖROLOJİK ANLAMLI MONOKLONAL GAMOPATİLER

Nöropatisi mevcut olan hastalarda monoklonal gammopati görülme oranı %3-5 olup bu oran nedeni belirlenememiş nöropatisi mevcut olgularda %10'a kadar yükselmektedir (34). Elli yaşın üzerindeki genel popülasyonda zaten %3-4 oranında monoklonal gammopati mevcuttur ve bu nedenle nöropatisi mevcut olup monoklonal gammopati saptanan her hastada M proteini nöropatinin nedeni olarak değerlendirilmemelidir. Monoklonal gammopati ilişkili nöropatisi olan hastayı, ilişkili olmayıp tesadüfen monoklonal gammopati ve nöropati birlikteliği olan hastadan ayırt etmek zor olabilir. Ne yazık ki bu ayırımı yapılabilecek özel testler yoktur.

*Nedeni bilinmeyen* nöropatisi mevcut olup monoklonal gammopati saptanan hastalar özellikle değerlendirilmelidirler. M proteinlerinin prevalansı 50 yaş altındaki kişilerde %0,3 iken yaşla birlikte artış gösterip 85 yaş üzerindeki kişilerde %7,5 kadar yüksek olduğundan, *hasta ne kadar gençse, nöropati ve monoklonal gammopati birlikteliğinin nedensel olma olasılığı artar*. Aksine hasta ne kadar yaşlı ise tesadüfi olması daha muhtemeldir. Ayrıca, nöropati ile M proteini arasında nedensel bir ilişki olma olasılığı IgM izotipinde IgG veya IgA izotiplerine göre çok daha yüksektir (35).

Nörolojik önemi olan monoklonal gammopatiler başlığı altında primer amiloidoz, polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plazma hücre bozukluğu ve deri değişiklikleri sendromu (POEMS), kriyoglobulinemi, kronik ataksik nöropati, oftalmopleji, immünoglobulin M paraproteini, soğuk aglutininler ve disialosil antikorları (CANOMAD) ve M proteinli distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati (DADS-M) yer almaktadır. İlk üçü, multi-sistem etkileri olan hastalıklardır, son ikisi ise esas olarak sinir sistemine izole etkisi olan hastalıklardır (36).

Bunlardan POEMS sendromu ve primer amiloidoz nöropati ile ilişkisi iyi bilinen, tanı kriterleri ve tedavileri net olarak tanımlanmış multisistem etkileri olan hastalıklardır. Maligen plazma hücre hastalıkları içerisinde ayrıca yer verilmiştir.

### 1. POEMS Sendromu

POEMS terimi polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plazma hücre bozukluğu ve deri değişikliklerinin İngilizce baş harflerinden türetilmiştir. Prevalansı milyonda 3 olan nadir bir sendromdur. Ortanca tanı yaşı 50'dir ve erkekte biraz daha fazla görülür. Monoklonal bir plazma hücre hastalığı ve periferik nöropati olmazsa olmaz tanı kriterleri olan multisistemik bir hastalıktır. Hafif zincir izotipi hemen hemen her zaman *lambda*dır. M proteini genellikle *IgG* veya *IgA*'dır. Patogenezi belirsizdir ancak

enflamatuvar sitokinler [örneğin; vasküler endotel büyüme faktör, interlökin (IL) 6] hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (37).

Nöropati genellikle hastanın klinik tablosuna yön verir (38). Semptomlar genellikle haftalar ile aylar arasında gelişir. Periferik nöropati *motor tutulumu baskındır* ancak ilk başvuruda duyuşsal semptomlar, sıklıkla ağrı ile birlikte. Karıncalanma, parestezi ve soğukluk hissini içerir. Motor semptomlar duyuşsal semptomları takip eder. Tutulum distalde ve simetrik olarak başlar, proksimale yayılım gösterir. Hastaların yarısından fazlasında şiddetli güçsüzlük meydana gelir ve motor ağırlıklı *kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati* ile uyumlu olarak merdiven çıkamama, sandalyeden kalkamama veya nesnelere sıkıca tutamama ile sonuçlanır. Progresiftir ve hastalar tekerlekli sandalyeye mahkûm hale gelebilir (39,40).

Fizik muayenede ekstremiteleri tutan simetrik sensorimotor nöropati saptanır. Kas zayıflığı, duyu kaybından daha belirgindir. Dokunma, basınç, titreşim ve eklem pozisyonu duyuları sıklıkla etkilenir. Daha nadiren sıcaklık ayırımı ve nosisepsiyon kaybı meydana gelir. Kranial sinirler etkilenmez.

Elektromiyografik çalışmalarda sinir iletiminde yavaşlama, uzamış distal latanslar ve bileşik kas aksiyon potansiyellerinde ciddi azalma gözlenir (37). Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati ile kıyaslandığında sinir iletimindeki yavaşlama orta segmentlerde distale göre daha baskındır ve birleşik kas aksiyon potansiyeli alt ekstremitelerde daha fazla azalmıştır. İletim bloğu nadiren bulunur (41). İğne elektromiyografisinde distal fibrilasyon potansiyelleri bulunur. Demiyelinizasyon ile birlikte aksonal dejenerasyon gözlenir. Demiyelinizasyon sinir gövdesinde uçlara göre baskındır ve aksonal dejenerasyon alt ekstremitelerde daha fazladır (40). Genellikle CIDP veya DADS-M'de görülenden daha şiddetli aksonal kayıp (motor amplitüdlerinde azalma ve fibrilasyon potansiyellerinde artış) olan demiyelinizan bir patern gözlenir. Vasküler endotelial büyüme faktörü patogeneizde rol oynayabilse de, nöropatinin altta yatan nedeni bilinmemektedir (42). Sural sinir biyopsisi genellikle hem aksonal dejenerasyon hem de demiyelinizasyon gösterir; şiddetli endonöral ödem ve epinöral perivaskülerizasyon izlenebilir (37). Tedavi sonrasında diğer semptom ve bulgular yanında nöropatide belirgin düzelme gözlenir (43).

## 2. Amiloid Nöropatisi

Miks duyuşsal ve motor periferik nöropati (% 20) ve/veya otonom nöropati (%15) AL amiloidozunun belirgin bir özelliğidir. Diğer birçok nedene bağlı periferik nöropatide olduğu gibi uyuşma, parestezi ve ağrı semptomları sıklıkla görülür. Periferik sinirlerin, özellikle karpal tünel içindeki median sinirin sıkışması, daha lokalize duyuşsal değişikliklere neden olabilir. Bağırsak veya mesane disfonksiyonu semptomları ve ortostatik hipotansiyon bulguları otonom sinir sistemi hasarına bağlı meydana gelebilir. AL amiloidozdaki nöropati genellikle aksonal bir patern içerirken monoklonal gammopati (IgM) ilişkili periferik nöropati, demiyelinizan karakterlidir. Monoklonal gammopati (IgM) ilişkili periferik nöropatisi olan hastalarda uzun stabil süreç mevcut iken AL amiloid nöropatisi olan hastalarda klinik seyir hızlı bir bozulma gösterir (44).

## 3. DADS-M

IgM monoklonal gammopati, monoklonal gammopati ile ilişkili nöropatilerin yaklaşık %60'ını oluşturur (35). Distal, edinsel, demiyelinizan ve simetrik bir nöropati mevcuttur (DADS-M). Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropatinin daha yavaş ilerleyen, distal ve duyuşsal-baskın bir varyantı olarak kabul edilir. Genellikle 60-80 yaş erkekleri

etkiler ve öncelikle büyük duysal sinir liflerini etkileyerek duysal *ataksiye* neden olan distal, simetrik bir nöropati ile kendini gösterir (45). Motor tutulum meydana gelebilir ve tipik olarak distalde ve hafiftir. Hastalar tipik olarak proksimal uzuvlar, gövde ve yüz korunarak alt ekstremitelerde simetrik duysal veya duysal motor işlev bozukluğu ile başvurur. Üst uzuvların tutulumu daha sonra ortaya çıkabilir. Kranial sinir tutulumu nadirdir, ancak olabilir. Anti-MAG antikorları hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur; bununla birlikte, anti-MAG antikorları olan veya olmayanlarda nöropatinin şiddeti veya tipinde fark yoktur (46). Buna karşılık, IgM dışı (IgG veya IgA) monoklonal gammopati mevcut hastalarda, daha yaygın olan sensorimotor aksonal periferik nöropatiden klasik kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropatiye kadar nöropati fenotiplerinin tümü görülebilir (47). Ayrıca, IgG MGUS'lu hastalarda klinik olarak nöropati yokken nöral antijenlere karşı antikorların olduğu görülmüştür. Bu nedenlerle, POEMS sendromu veya AL amiloidoz eşlik etmiyorken, nöropatisi olan bir hastada IgM dışı monoklonal gammopati eşlik ediyorsa, bu birlikteliğin nedensel değil de tesadüfi olması daha muhtemeldir (35). Tanı bir dışlama tanısıdır. Kalıtsal nöropatiler, diyabet, alkolizm ve uyuşturucu kullanımı gibi olası diğer nedenler ekarte edilmelidir. Monoklonal IgM'li DADS (DADS-M), özellikle anti-MAG ile ilişkili olduğunda, genellikle kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiden farklı değerlendirilir çünkü standart tedavilere dirençlidir. Tedaviler arasında IV immünooglobulin (IVIG) ve rituksimab bulunur.

#### 4. CANOMAD

CANOMAD, disialosil gangliosid epitoplara yönelik monoklonal IgM varlığında ortaya çıkan ve duysal ataksi ile seyreden kronik nöropati ile karakterize sendromdur (48,49,50,51). En sık hedeflenen gangliosidler (GD1b, GD3, GT1b ve GQ1b) özellikle dorsal kök ganglionlarının nöronlarında ve okülomotor sinirlerde lokalize disialosil gruplarını içerenlerdir (52). Okülomotor ve bulbar kaslarda motor güçsüzlük gelişebilir. Soğuk aglutininler gözlenebilir. Arefleksi ve yürüme bozukluğu geliştirir. Distal ekstremiteler ve perioral paresteziler tipiktir. Ağırıklı olarak distal demiyelinizan bir nöropati olan anti-MAG ilişkili nöropatinin aksine, elektrofizyolojik çalışmalar ve sinir biyopsileri hem aksonal hem de demiyelinizan patern gösterir. Hastanın klinik tablosunu belirleyen ciddi duysal ataksinin gözlemlendiği kronik progresif nöropatidir ve hastada maluliyete neden olabilir (53). En etkili tedaviler IVIG, rituksimab ve plazmaferezdir (51).

Monoklonal gammopati ile ilişkili periferik nöropatisi olan hastalarda klinik uygulamaya rehberlik edecek veriler sınırlıdır. Tedaviyi düşünürken, nöropati ve M proteinlerinin çoğunun tesadüfen birarada olabileceğini bilmek önemlidir. Elde edilecek kar zarar oranına göre tedavi kararı verilmelidir. Eğer periferik nöropati tedavi yan etkilerini göze alacak kadar şiddetli ve ilerleyici karakterdeyse tedavi düşünülmelidir.

#### C. KUTANÖZ-ANLAMLI MONOKLONAL GAMMOPATİ

Kutanöz anlamlı monoklonal gammopati terimi, bilinen ve bilinmeyen birçok mekanizma yoluyla monoklonal gammopati ile deri lezyonları arasındaki ilişkiyi vurgulamayı amaçlayan yeni bir kavramdır (54,55). Monoklonal gammopati ile ilişkilendirilen ve son yıllarda sayısı giderek artan çok sayıda deri ve mukoza belirtisi bulunmaktadır (Tablo 1) (54).

**Tablo 1. Kutanöz anlamlı monoklonal gammopatiler ve oluşum mekanizmaları**

| 1. İmmüoglobulin veya immüoglobulin ilişkili proteinlerin birikimi  |  |
|---|--|
| <b>Ekstravasküler</b><br>- Amiloidoz, hafif veya ağır zincir birikim hastalığı<br>- Makroglobulinoderma<br>- Foliküler hiperkeratotik spiküller                         | <b>Vasküler</b><br>- Kriyoglobulinemi        |
| 2. Monoklonal proteinin biyolojik aktivite göstermesi   |  |
| - Ksantoderma (sarı renkli deri) ve ksantotrijiya (sarı saç)<br>- Ksantomlar ve nekrobiyotik ksantogranulomlar<br>- Edinsel C1 inhibitör eksikliği (edinsel anjiyoödem) |  |
| 3. Anormal sitokin salımı   |  |
| - POEMS sendromu<br>- Schnitzler sendromu   |  |
| 4. Karmaşık ve/veya bilinmeyen mekanizmalar   |  |
| - Skleromiksödem<br>- Edinsel cutis laxa<br>- Clarkson sendromu (idiyopatik sistemik kapiller kaçak sendromu)   | • TEMPI sendromu<br>• Nötrofilik dermatozlar |

## 1. İMMÜNOGLOBULİN VEYA İMMÜNOGLOBULİN İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN BİRİKİMİ

### 1.1. Ekstravasküler Birikim

#### 1.1.1. Primer Amiloidoz

Ekstravasküler birikimin tipik örneğidir. Deri ve mukozada amiloid birikimi sık görülür. Önemli bir deri bulgusu kolay berelenmeye bağlı purpurik lezyonlar ve ekimozdur (56). Amiloid birikimi nedeniyle kan damarının kırılabilirliğinden kaynaklanır, tutulan deri bölgeleri nazikçe sıvazlandığında veya küçük bir travmaya maruz kaldığında kolayca purpurik lezyonlar oluşur. Valsalva manevrası veya minör travma ile periorbital bölgede ortaya çıkan purpura (rakun gözleri), hastaların sadece az bir kısmında mevcuttur, ancak AL amiloidozunun oldukça karakteristik bir özelliğidir (57). Deride mumsu kalınlaşma, deri altı nodüller veya plaklar gözlenebilir. Bu lezyonlar amiloidin dermiste birikimi sonucu meydana gelir. Deri biyopsisi tanıya olanak sağlar. Sistemik amiloidozlu hastaların %50'den fazlasında normal görünen deriden biyopsi ile amiloid birikimi gösterilebilir (58). Deri altı yağ dokunun infiltrasyonu genellikle asemptomatiktir ancak biyopsi için uygun bir alandır. Dilde amiloid birikimine bağlı büyüme (makroglossi), sertleşme, ağrı ve hareket kısıtlılığı meydana gelebilir. Depo hastalıklarında izlenen alopesi, tırnak bozuklukları gibi belirtiler görülebilir. Konjestif kalp yetmezliği veya nefrotik sendrom gelişmiş olan hastalarda ödem genellikle mevcuttur.

#### 1.1.2. Makroglobulinoderma

Waldenström makroglobulinemi seyrinde dermiste monoklonal IgM birikimi sonucu gelişir. Prognostik önemi yoktur. Deri renginde, pembe veya kırmızı, yarı saydam papüllerle ayırt edilir. Merkezinde çöküklük veya kurut bulunabilir. Sıklıkla ekstremitelerde ekstensör yüzeylerinde yerleşim gösterir. Sağlıklı görünen deride de monoklonal IgM

birikimi gösterilebilir. Papül oluşumu olasılıkla travma gibi anatomik nedenlerle daha yoğun bir birikimin sonucudur (54).

### 1.1.3. Folliküler Hiperkeratotik Spiküller

Foliküler hiperkeratotik spiküller, genellikle yüzde, özellikle burunda ve bazen de gövde ve ekstremitelerde bulunan küçük, deri renginden sarımsıya, hiperkeratotik dikenlerle karakterize nadir bir deri lezyonudur. Etkilenen hastaların çoğu orta ve ileri yaşlıdır. Hastalık sıklıkla multipl myelom veya kriyoglobulineminin paraneoplastik kutanöz belirtisi olarak bildirilmektedir. Az sayıda olgu bildirilmiş olup genellikle IgG monoklonal gammopati ilişkilidir. Etiyolojisi kesin değildir ve hastalığın patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler vardır. Paraprotein ve kriyoglobulinlerin foliküler infundibulumda çökelerek foliküler tıkaçlara ve dikensi oluşuma neden olduğu bildirilmiştir (59,60,61,62).

## 1.2. Vasküler Birikim

### 1.2.1. Kriyoglobülinemi

Kriyoglobulinemi (KG) mevcut hastalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte semptomatik olan çoğu hastada deri bulguları mevcuttur. Bu bulgular kriyoglobulinemi tipiyle yakından ilişkilidir. Tip I KG raynaud fenomeni, dijital iskemi, livedo retikülaris ve purpura gibi klasik olarak hiperviskozite ve/veya tromboza ilişkin bulgular gösterir. Buna karşın miks kriyoglobulinemilerde çoğunlukla kutanöz vaskülitte bağlı palpabl purpura gözlenir. Tutulu alanın patolojik değerlendirmesinde küçük damarların lümeninde eozinofilik materyal birikimi izlenir ve damar duvarının enflamasyonuyla ilişkili olarak bu birikim genellikle intima tabakasına uzanır. PAS ile boyanabilir. Kriyoglobülinemi olgularının %90'dan fazlasında altta yatan bir neden mevcuttur ve temel tedavi altta yatan bu hastalığın tedavisidir (32,63).

## 2. MONOKLONAL PROTEİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTE GÖSTERMESİ

### 1.1. Edinsel C1 İnhibitör Eksikliği (Edinsel Anjiyoödem)

Oldukça nadir bir tablodur ve kesin insidansı bilinmemektedir. Klinik özellikleri benzer olsa da kalıtsal anjiyoödem aksine edinsel C1 inhibitör eksikliğinde aile öyküsü yoktur, klinik bulgular erişkin ve ileri yaş başlangıçlıdır. Genellikle altta yatan bir hastalık saptanır ve bunların büyük kısmını lenfoproliferatif hastalıklar ve monoklonal gammopatiler oluşturur. Anjiyoödem dermisin derin tabakaları, subkutan doku ve mukozaları etkiler. Dudaklar, göz kapakları, dil, genital bölge, palmoplantar alan sık görülen yerleşim yerleridir. Bazen laringeal tutulum sonucu hayatı tehdit eden nefes darlığı gelişebilir. Gastrointestinal sistem mukozasında yol açtığı ödeme bağlı şiddetli karın ağrısı gelişebilir. Genellikle deri renginde ödemli plaklar gelişir. Mevcut ürtiker, papül ve plaklar birkaç saat veya 24 saat içinde gerilerken anjiyoödem gerilemesi 72 saate kadar uzayabilir. Anjiyoödemde kaşıntıdan daha çok ağrı şikayeti bulunur (64,65).

En önemli tanı kriteri serum C4 düzeyinin düşük bulunmasıdır ve tarama testi olarak kullanılır. C1 inhibitörün düzeyi ve fonksiyonu düşüktür. Kesin patogenezi bilinmemektedir. Bradikininin üretimi normalde C1 inhibitör tarafından düzenlenmektedir. C1 inhibitör eksikliğinde seviyesi artan bradikinin, vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak anjiyoödem gelişiminde temel rol oynamaktadır. Edinsel C1 inhibitör eksikliği tanılı çoğu hastada C1 inhibitör proteinine karşı otoantikör mevcuttur. Bu otoantikörler C1 inhibitörün normal çalışmasını engelleyerek fonksiyonel bir eksikliğine neden olur.

Bazı durumlarda ise antikorlar veya neoplastik doku, klasik kompleman yolağının aktivasyonuna neden olarak işlev gören C1 inhibitörün tükenmesine yol açar (66,67,68).

## 2.2. Ksantoderma (Sarı Deri) ve Ksantotrijiya (Sarı Saç)

“Ksantoderma”, Yunanca “sarı deri” anlamına gelen bir terimdir ve deride herhangi bir sarı ila sarı-turuncu maküler renk değişikliğini tanımlar. B2 vitamini olarak da bilinen riboflavin, birçok fizyolojik süreçte önemli rolü olan sarı-turuncu bir bileşiktir. Sağlıklı bireylerde bu bileşik dokuların sararmasına neden olmaz ve fazlası idrarla atılır. Literatürde monoklonal IgG lambda antinflavin antikorları ve dolaşımdaki riboflavin-antikor kompleksinin neden olduğu akut ksantoderma ile prezente multipl myelom olguları bildirilmiştir. Normal sklera renge karşı, deri ve saç tellerinde sarı renk gelişmektedir (69,70).

## 2.3. Ksantomlar ve Nekrobiyotik Ksantogranulomlar

### 2.3.1. Diffüz Normolipemik Yassı Ksantom

Ksantomlar, sıklıkla lipid metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda lipit yüklü köpüksü hücrelerin deri ve tendonlarda birikimi ile ortaya çıkan ve deride papül, plak veya nodül ile kendini gösteren bir grup hastalıktır. Diffüz normolipemik yassı ksantom, hiperlipidemi yokken yüz, boyun ve üst gövdede simetrik bir yassı ksantom ile karakterize, ksantomların nadir bir alt tipidir. Sıklıkla monoklonal gammopati, multipl myelom, kronik myelomonositik lösemi, myelodisplastik sendrom ve lenfoproliferatif bozukluklar gibi hematolojik bozuklukları olan hastalarda gelişir. Ksantomlar hematolojik hastalık tanısından önce gelişebilir. Antikorlar ve lipoproteinler arasında etkileşim sonucunda immün kompleks oluşumu makrofajlar içinde lipid birikimine yol açarak deride birikim ile sonuçlanır. Klinik olarak simetrik, sarı veya turuncu renkli yassı yamalar veya deriden hafifçe kabarık ksantomatöz plaklar izlenir. Bu lezyonlar başta periorbital bölge (ksantelezm) olmak üzere yüz, boyun, gövde ve fleksural alanlarda yerleşme eğilimindedir. Tanı klinik ve histopatolojik bulgularla konur. Hastaların serum lipid düzeyleri normaldir. Monoklonal Ig'ler sıklıkla IgG tipindedir. Küçük lezyonlara cerrahi eksizyon veya destrüksiyon uygulanabilir. Altta yatan hastalığın mevcut olduğu olgularda altta yatan hastalığın tedavisi ile deri lezyonlarında düzelme görülmüştür (71,72,73).

### 2.3.2. Nekrobiyotik Ksantogranulomlar

Nekrobiyotik ksantogranülom, sarı-turuncu, kırmızımsı-kahverengi veya morumsu sertleşmiş papüller ve infiltratif plaklara ilerleyen nodüller ile karakterize bir non-Langerhans histiyositoz formudur. Periorbital deri en sık tutulan bölgedir. Hastalarda oküler, kardiyak veya solunum sistemi gibi deri dışı tutulum olabilir. Hastaların yaklaşık yüzde 80'inde monoklonal gammopati mevcuttur. En sık görülen monoklonal immüoglobulin izotipi immüoglobulin G'dir. Multipl myelom, hastaların yüzde 14'ünde görülen en sık ilişkili malignitedir. Tedavisi zorludur ve tedavi seçeneklerine ilişkin veriler sınırlıdır (74,75,76).

## 3. ANORMAL SİTOKİN SALINIMI

### 3.1. POEMS Sendromu

POEMS sendromunun minör tanı kriterleri içerisinde yer alan deri değişikliklerinin görülme oranı %60'ın üzerindedir. Sıklık sırasına göre hiperpigmentasyon, hemanjiyom, hipertrikoz, akrosiyanoz, beyaz tırnak, sklerodermoid değişiklikler, Raynaud fenomeni, hiperemi/eritem, flushing ve çomak parmak yer alır (37,77).

### 3.2. Schnitzler Sendromu

Schnitzler sendromu kronik ürtikeryal döküntüye monoklonal gammopatinin (genellikle IgM kappa) eşlik ettiği enflamatuvar bir hastalıktır. Ek olarak ateş, kemik ağrısı, artralji, lenfadenopati, hepatosplenomegali, osteo sklerotik kemik lezyonları, enflamasyona sekonder kronik hastalık anemisi, lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, AA amiloidoz izlenebilir. Tanı için özel bir testi yoktur, klinisyenin kronik ürtikerli ve serumunda IgM monoklonal gammopati mevcut olan hastalarda şüphe duymasını gerektirir. Bu hastaların tanınması önemlidir çünkü IL-1 yolağının bloke edilmesine çok iyi yanıt verir ve IL-1 reseptör antagonisti anakinra ilk basamak tedavide yer alır. Ayrıca, IL-1 reseptör antagonistine yanıtın tanı kriteri olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Hastaların %15-20'sinde Waldenström hastalığı başta olmak üzere bir lenfoproliferatif hastalık gelişmektedir ve prognozu belirlemektedir (55,78,79,80).

## 4. KARMAŞIK VE/VEYA BİLİNMEYEN MEKANİZMALAR

### 4.1. Skleromiksödem

Skleromiksödem, genellikle monoklonal gammopati ile birlikte ortaya çıkan yaygın, papüller ve sklerodermoid deri döküntüsü ile karakterize nadir görülen kronik seyirli bir hastalıktır (1). Etkilenen hastalarda histolojik incelemede mûsin birikimi, artmış fibroblast proliferasyonu ve fibrozis gösteren çok sayıda mumsu, sert papül ve plaklar gelişir. Monoklonal gammopati hemen hemen tüm olgularda bulunur ve %80 IgG tipidir. Skleromiksödem patogenezi bilinmemektedir. Eşlik eden monoklonal gammopatinin ve altta yatan plazma hücre klonunun katkısı tartışmalıdır. Genellikle deriye sınırlı olmakla birlikte sistemik tutulum izlenebilir. Sistemik belirtiler kardiyovasküler, gastrointestinal, pulmoner, kas-iskelet, böbrek veya sinir sistemlerini içerebilir ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir (81,82,83).

### 4.2. Edinsel Cutis Laxa

Cutis laxa, klinik olarak gevşek sarkık bir deri ve histolojik olarak dermal elastik doku kaybı ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Hastada erken yaşlanmış bir görünüme neden olur. Organ tutulumu gelişmesi durumunda kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal ve ürolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Çok daha nadir olan edinsel formları multipl myelom, önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati ve ağır zincir birikim hastalığı ile birliktelik gösterebilir (84,85).

### 4.3. İdiyopatik Sistemik Kapiller Kaçak Sendromu (Clarkson Sendromu)

İdiyopatik sistemik kapiller kaçak sendromu, ciddi hipotansiyon, ödem, hipoalbuminemi ve hemokonsantrasyon atakları ile karakterize nadir bir hastalıktır. Atak sırasında, vasküler endoteldeki bozukluk proteinden zengin plazmanın interstisyel alana sızmasına neden olur. İlk olarak 1960 yılında Clarkson ve ark. (86) tarafından tanımlanmıştır. Atakların şiddeti ve sıklığı değişir ve ölümcül olabilir. Ataklar arasında her şey normaldir. Nedeni bilinmemektedir, ancak birçok hastada bir monoklonal gammopati ile birliktelik mevcuttur (>%90). Olguların %90'nda IgG izotipi izlenir. Dermatolojik bulguları oldukça değişkendir. Purpura, subkutan infiltrasyon, livedo, güneşe açık alanlarda döküntü ve eritemli papüller görülebilir (86,87,88).

### 4.4. TEMPI Sendromu

TEMPI sendromu telenjiyektazi, eritrositoz ve yüksek eritropoetin, monoklonal gammopati, perinefrik sıvı birikimi ve intrapulmoner şant ile karakterize plazma

hücreli neoplazi ilişkili paraneoplastik bir sendromdur. Telenjiyektaziler genellikle yüz, gövde ve kollarda bildirilmiştir. IgG-k daha fazla bildirilmiş olsa da belli bir izotip ön plana çıkmamıştır. Anti-myelom tedaviler ile yanıtlar belirgin ve hızlıdır (Şekil 3). Tüm TEMPI bulguları tedavi ile düzelebilmektedir. Relaps açısından en duyarlı belirteç serum eritropoetin seviyesindeki artıştır, bunu monoklonal gammopatinin tekrar belirmesi ve sonrasında telenjektazilerin ortaya çıkışı takip eder (89,90).



**Şekil 3.** 10 yıldır mevcut olup zamanla yaygınlaşan telenjiyektazileri olan ve 58 yaşında TEMPI sendromu tanısı alan hastanın bortezomib temelli tedavi rejimi sonrasında lezyonlarında dramatik bir düzelme gözlenmiştir (94)

#### 4.5. Nötrofilik Dermatozlar

Nötrofilik dermatozlar, enfeksiyon veya vaskülit olmaksızın, esas olarak nötrofillerden oluşan yoğun epidermal, dermal veya hipodermal infiltrasyona bağlı deri lezyonları ile karakterize bir grup hastalıktır. Deri bulguları değişkendir ve vezikülopüstüller, plaklar, nodüller veya ülserasyonlar gelişebilir. Lezyonlar lokalize veya yaygın olabilir. Bazı olgularda deri dışı tutulum olabilir. Başlıca nötrofilik dermatozları sweet sendromu, piyoderma gangrenozum, nötrofilik ürtikeryal dermatoz, eritema elevatum diutinum, sneddon-wilkinson hastalığı oluşturur. Nötrofilik dermatoz olgularının çoğu idiyopatik olarak kabul edilmekle birlikte, nötrofilik dermatozlu hastalarda görülen üç ana hastalık gurubunu neoplaziler, otoenflamatuvar hastalıklar ve otoimmün bağ dokusu hastalıkları oluşturmaktadır. Neoplaziler içerisinde en sık myeloproliferatif hastalıklar ve monoklonal gammopatiler izlenir. Genellikle IgA izotipi izlenir (91,92,93).

#### KAYNAKLAR

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal

- gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-4295.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548.
  3. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:397-406.
  4. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM, Boils CL, Cossey LN, Messias NC, Silva FG, Wang YH, Godken N, Walker PD. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int*. 2014;86:154-161.
  5. Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S, Booth J, Howie AJ, Ghonemy T, Rajabali S, Roberts D, White L, Khan S, Morgan M, Cockwell P, Hutchison CA. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1977-1980.
  6. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: an onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1681-1691.
  7. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:147-153.
  8. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2010;77:721-728.
  9. Herrmann SM, Gertz MA, Stegall MD, Dispenzieri A, Cosio FC, Kumar S, Lacy MQ, Dean PG, Prieto M, Zeldenrust SR, Buadi FK, Russell SJ, Nyberg SL, Hayman SR, Dingli D, Fervenza FC, Leung N. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2032-2036.
  10. Howie AJ, Brewer DB. Optical properties of amyloid stained by Congo red: history and mechanisms. *Micron*. 2009;40:285-301.
  11. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, Herrera Hernandez L, Vrana JA, Theis JD, Quint PS, Dogan A, Nasr SH. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1515-1523.
  12. Shiiki H, Shimokama T, Yoshikawa Y, Toyoshima H, Kitamoto T, Watanabe T. Renal amyloidosis. Correlations between morphology, chemical types of amyloid protein and clinical features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;412:197-204.
  13. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Greipp PR, Kumar SK, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3132-3137.
  14. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Femand JP, Gibbs S, Gillmore JD, Herrera GA, Jaccard A, Jevremovic D, Kastritis E, Kukreti V, Kyle RA, Lachmann HJ, Larsen CP, Ludwig H, Markowitz GS, Merlini G, Mollee P, Picken MM, Rajkumar VS, Royal V, Sanders PW, Sethi S, Venner CP, Voorhees PM, Wechalekar AD, Weiss BM, Nasr SH. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45-59.
  15. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, Leung N. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:231-239.

16. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1154-1163.
17. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1482-1492.
18. Kapur U, Barton K, Fresco R, Leehey DJ, Picken MM. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:1368-1372.
19. Messiaen T, Deret S, Mougnot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, Makdassi R, Meeus F, Pourrat J, Touchard G, Vanhille P, Zaoui P, Aucouturier P, Ronco PM. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:135-154.
20. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2055-2064.
21. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, Aucouturier P, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004;65:85-96.
22. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremonic D, Herrmann SS, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:770-782.
23. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinuzzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, Delmas Y, Le Quintrec M, Guerrot D, Jourde-Chiche N, Ribes D, Ronco P, Bridoux F, Frémeaux-Bacchi V. Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018;2:2260.
24. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Törnroth T, Seppälä JJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1992;175:939-950.
25. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999;163:4590-4596.
26. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJ, Nasr SH, Zhang Y, Vrana JA, Leung N, Cornell LD, Sethi S. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:506-514.
27. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerrot D, François A, Le Quintrec M, Javaugue V, Ribes D, Vrigneaud L, Arnulf B, Goujon JM, Ronco P, Touchard G, Bridoux F. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129:1437-1447.
28. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, Fervenza FC. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:775-784.
29. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A, Preud'Homme JL, Touchard G. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int.* 2002;62:1764-1775.
30. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63:1450-1461.
31. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, Leung N, Cosio FG, Sheikh SS, Amir AA, Vrana JA, Theis JD, Dogan A, Sethi S. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4137-4146.

32. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, Lacraz A, Diot E, Hermine O, de Saint-Martin L, Cathébras P, Leblond V, Modiano P, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Saadoun D, Cacoub P. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:61-68.
33. Nasr SH, Markowitz GS, Reddy BS, Maesaka J, Swidler MA, D'Agati VD. Dysproteinemia, proteinuria, and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69:772-775.
34. Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology*. 1981;31:1480-1483.
35. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:838-850.
36. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:380-388.
37. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101:2496-2506.
38. Keddie S, Foldes D, Caimari F, Baldeweg SE, Bomsztyk J, Ziff OJ, Fehmi J, Cerner A, Jaunmuktane Z, Brandner S, Yong K, Manji H, Carr A, Rinaldi S, Reilly MM, D'Sa S, Lunn MP. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2020;95:e268-e279.
39. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, Mandrekar J, Suarez GA, Dyck PJ, Dyck PJ. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:480-486.
40. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:476-479.
41. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve*. 2002;26:189-193.
42. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, Gallia F, Nozza A. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. *Neurology*. 2009;72:1024-1026.
43. Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, Dyck PJ, Mandrekar J, D'Souza A, Mauermann ML. Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology*. 2015;84:1981-1987.
44. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med*. 1998;104:232-237.
45. Filosto M, Cotelli M, Todeschini A, Broglio L, Vielmi V, Rinaldi F, Gregorelli V, Benelle M, Padovani A. Clinical spectrum and evolution of monoclonal gammopathy-associated neuropathy: an observational study. *Neurologist*. 2012;18:378-384.
46. Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol*. 1991;30:54-61.
47. Di Troia A, Carpo M, Meucci N, Pellegrino C, Allaria S, Gemignani F, Marbini A, Mantegazza R, Sciolla R, Manfredini E, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Sci*. 1999;164:64-71.
48. Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. *Muscle Nerve*. 2014;49:629-635.
49. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, Fuhr P, Ford H, Hahn A, Renaud S, Katifi HA, Ponsford S, Reuber M, Steck A, Sutton I, Schady W, Thomas PK, Thompson AJ, Vallat JM, Winer J. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124:1968-1977.

50. Traub R, Qarni T, Cohen AD, Karam C. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2024;70:173-179.
51. Lopate G, Choksi R, Pestronk A. Severe sensory ataxia and demyelinating polyneuropathy with IgM anti-GM2 and GalNAc-GD1A antibodies. *Muscle Nerve*. 2002;25:828-836.
52. Kusunoki S, Chiba A, Tai T, Kanazawa I. Localization of GM1 and GD1b antigens in the human peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 1993;16:752-756.
53. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, Simon L, Tard C, Rossi C, Morel G, Lagrange E, Magy L, Créange A, Michaud M, Franques J, Echaniz-Laguna A, Antoine JC, Baron M, Arnulf B, Puma A, Delmont E, Maisonnobe T, Leblond V, Roos-Weil D. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood*. 2020;136:2428-2436.
54. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:45-52.
55. İltar U, Alpsoy E. Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance. *Turkiye Klin J Hematol-Special Top*. 2018;11:178-184.
56. Wettle C, Springinsfeld G, Lipsker D. Cutaneous haemorrhage induced by minimal trauma as a sign of light chain-associated amyloidosis. *Br J Haematol*. 2012;159:383.
57. Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. *N Engl J Med*. 2007;356:2406.
58. Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1978;88:781-785.
59. Bork K, Böckers M, Pfeifle J. Pathogenesis of paraneoplastic follicular hyperkeratotic spicules in multiple myeloma. Follicular and epidermal accumulation of IgG dysprotein and cryoglobulin. *Arch Dermatol*. 1990;126:509-513.
60. Caccetta TP, Dessauvagie B, McCallum D, Kumarasinghe SP. Multiple minute digitate hyperkeratosis: a proposed algorithm for the digitate keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e49-e55.
61. Requena L, Sarasa JL, Ortiz Masllorens F, Martín L, Piqué E, Olivares M, Fariña MC, Prieto E, Pacho E, Gómez Octavio J. Follicular spicules of the nose: a peculiar cutaneous manifestation of multiple myeloma with cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:834-839.
62. Braun RP, Skaria AM, Saurat JH, Borradori L. Multiple hyperkeratotic spicules and myeloma. *Dermatol*. 2002;205:210-212.
63. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:252-262.
64. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:669-690.
65. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206-215.
66. Cugno M, Zanichelli A, Fioeni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*. 2009;15:69-78.
67. Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 1987;316:1360-1366.
68. Frémeaux-Bacchi V, Guinépain MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Blouin J, Cherin P, Laurent J, Piette JC, Fridman WH, Weiss L, Kazatchkine MO. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med*. 2002;113:194-199.

69. Merlini G, Bruening R, Kyle RA, Osserman EF. The second riboflavin-binding myeloma IgG lambdaDOT. I. Biochemical and functional characterization. *Mol Immunol.* 1990;27:385-394.
70. Farhangi M, Osserman EF. Myeloma with xanthoderma due to an IgG lambda monoclonal anti-flavin antibody. *N Engl J Med.* 1976;294:177-183.
71. Marcoval J, Moreno A, Bordas X, Gallardo F, Peyrí J. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:439-442.
72. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, Rybojad M, Asli B, Malphettes M, Galicier L, Vignon-Pennamen MD, Harel S, Cordoliani F, Fuzibet JG, Oksenhendler E, Clauvel JP, Brouet JC, Fermand JP. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood.* 2011;118:3777-3784.
73. Lynch MC, Wood L, Anderson BE, Clarke LE. JAAD Grand Rounds. Asymptomatic dermal plaques. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:922-924.
74. Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol.* 2009;145:279-284.
75. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joel Z, Noe MH, Imadojemu S, Micheletti RG, Vleugels RA, Wanat KA, Rosenbach M, Mostaghimi A. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Dermatol.* 2020;156:270-279.
76. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol.* 1992;128:94-100.
77. Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A, Lohse CM, el-Azhary RA. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol.* 2013;52:1349-1356.
78. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseau A, Perrin F, Bernier C, Kyndt X, Puechal X, Weiller PJ, Decaux O, Ninet J, Hot A, Aouba A, Astudillo L, Berthelot JM, Bonnet F, Brisseau JM, Cador B, Closs-Prophette F, Dejoie T, de Korwin JD, Dhote R, Fior R, Grosbois B, Hachulla E, Hatron PY, Jardel H, Launay D, Lorleac'h A, Pottier P, Moulis G, Serratrice J, Smail A, Hamidou M. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1035-1041.
79. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JC, Netea MG, van der Meer JW. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:542-544.
80. Jain T, Offord CP, Kyle RA, Dingli D. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica.* 2013;98:1581-1585.
81. Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:37-43.
82. Yeung CK, Loong F, Kwong YL. Scleromyxoedema due to a plasma cell neoplasm: rapid remission with bortezomib, thalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol.* 2012;157:411.
83. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, Fausti V, Cozzani E, Cribier B, Metzke D, Calonje E, Kanitakis J, Kempf W, Stefanato CM, Marinho E, Parodi A. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:66-72.
84. Gupta A, Helm TN. Acquired cutis laxa associated with multiple myeloma. *Cutis.* 2002;69:114-118.
85. Riveros CJ, Gavilán MF, França LF, Sotto MN, Takahashi MD. Acquired localized cutis laxa confined to the face: case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2004;43:931-935.
86. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med.* 1960;29:193-216.
87. Dhir V, Arya V, Malav IC, Suryanarayanan BS, Gupta R, Dey AB. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med.* 2007;46:899-904.



88. Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, Papo T, Soubrier M, Ruivard M, Malizia G, Tieulié N, Rivière S, Ninet J, Hatron PY, Amoura Z; Capillary Leak Syndrome Registry. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med.* 2011;154:464-471.
89. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood.* 2020;135:1199-1203.
90. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome—a novel multisystem disease. *N Engl J Med.* 2011;365:475-477.
91. Callen JP. Neutrophilic dermatoses. *Dermatol Clin.* 2002;20:409-419.
92. Szalat R, Monsel G, Le Goff W, Battistella M, Bengouffa D, Schlageter MH, Bouaziz JD, Arnulf B, Vignon M, Lesnik P, Saussine A, Malphettes M, Lazareth A, Vignon-Pennamen MD, Bagot M, Brouet JC, Fermand JP, Rybojad M, Asli B. The spectrum of neutrophilic dermatoses associated with monoclonal gammopathy: Association with IgA isotype and inflammatory profile. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:809-820.
93. Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2015;22:23-29.
94. Undar L, Atas U, Iltar U, Salim O, Yucel OK, Alpsoy E. Long-term complete clinical and hematological response with bortezomib: the report of a case with TEM(P)I syndrome and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22:702-707.

Dr. Utku İltar  
Dr. Ozan Salim

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

E-posta:  
utq\_07@hotmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Monoklonal gammopati,  
Paraprotein, Klinik

## ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMMOPATİ

### ÖZET

Önemi belirsiz monoklonal gammopati klonal premalign bir plazma hücre diskrazisidir. Elli yaş üzeri popülasyonun yüzde 3'ünden fazlasında görülür ve her yıl için yaklaşık %1 oranında malign progresyon riski mevcuttur. Çeşitli semptom ve bozuklukların değerlendirilmesi sırasında tesadüfi bir bulgu olarak saptanır. Önemi belirsiz monoklonal gammopatili (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*; MGUS) hastaların ortanca sağkalımı, aynı yaştaki kontrollerine göre çok az kısadır. MGUS'lu hastalarda tedavi gerekmez ancak malign progresyon açısından izlemi yapılmalıdır.

### GİRİŞ

#### Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati

Önemi belirsiz monoklonal gammopati (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*; MGUS), klinik olarak asemptomatik olan premalign klonal bir plazma hücre veya lenfoplazmositer hücre bozukluğudur. İlk olarak 1960 yılında Waldenström (1) tarafından "esansiyel hiperglobulinemi" veya "benign monoklonal gammopati" olarak tanımlanmıştır ancak, bu olguların multipl myelom (MM), Waldenström makroglobulinemisi (WM), hafif zincir amiloidoz geliştirme risklerinin olduğu gözlemine dayanarak, Kyle (2) 1978'de MGUS terimini tanımlamıştır. O günlerden bu yana, MGUS'un epidemiyolojisinde, biyolojisinde, hastalıklar ile ilişkisi ve doğal seyrinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

MGUS'un ortanca tanı yaşı 70 olup, insidans ve prevalansı yaş ile birlikte artar (3,4). Genel popülasyonda görülme oranı 50 yaş altında %0,3, 50 yaş üstünde %3,2, 70 yaş üstünde %5,3 ve 85 yaş üzerinde %7,5'tir (3,4,5). Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Afrikalılar ve Afrikalı Amerikalılarda beyaz Amerikalılara kıyasla iki ila üç kat daha fazla görülür (6).

MGUS diğer plazma hücre hastalıklarından yıllar önce tespit edilebilir. Tanı öncesi serum numunelerinin analizinin yer aldığı çalışmalar her MM olgusunun öncesinde bir MGUS sürecinin olduğunu göstermiştir (7,8). MM'nin yanı sıra immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu ve WM'nin zorunlu bir öncüsü olarak kabul edilir (7,9). Yıllarca

asemptomatik kalabilir. Yirmi bir bin dört yüz altmış üç kişiyle yapılan popülasyona dayalı bir prevalans çalışmasında, 70 yaşında MGUS tanısı konan bireylerin yarısından fazlasının en az 10 yıldır ve yaklaşık dörtte birinin ise 20 yıldır bir M proteini taşıdığı bildirilmiştir (10).

Genellikle bir klinik semptom ve bulgu (örneğin; hemolitik anemi, deri döküntüleri, hiperkalsemi veya yüksek eritrosit sedimentasyon hızı) için tetkik sürecinde tesadüfen saptanır (11). MGUS nispeten yüksek bir prevalansa sahip olduğu için ve belirli klinik semptomları olan hastalarda serum immünoelektroforezi yapıldığından, gerçek patojenetik bir ilişkiyi tesadüfi birliktelikten ayırt etmek genellikle zordur. Tanım olarak MGUS demek için hastalarda monoklonal proteine atfedilebilecek bir semptom veya bulgu olmaması gereklidir.

En sık görülen premalign bozukluklardan birisi olan MGUS'un MM'ye veya daha az oranda diğer lenfoproliferatif bozukluklara progresyon riski yıllık ortalama %1'dir. Üç farklı alt tipi vardır (Tablo 1) (12). IgM dışı MGUS [immünooglobulin (Ig) G, IgA veya IgD] en yaygın alt tiptir ve MM'nin prekürsörü olan kemik iliğindeki monoklonal plazma hücrelerinden kaynaklanır. IgM MGUS, genellikle monoklonal lenfoplazmositik hücrelerden kaynaklanır ve WM başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıkların prekürsürüdür. Nadiren IgM MGUS, IgM myeloma ilerleyebilir. IgM MGUS, MGUS olgularının yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur. IgM MGUS ayrı ele alınacak olur ise malign progresyon riski yılda yaklaşık %1,5'tir (13). Hafif zincir MGUS ise üretilen M proteininin Ig ağır zincir bileşeni olmayan farklı bir MGUS alt tipidir. Hafif zincir MGUS hafif zincir MM'nin öncüsüdür ve progresyon riski diğerlerinden daha düşüktür (yıllık %0,27) (14, 15). Şimdiye kadar hafif zincir MGUS için malign progresyonu öngören bir faktör tanımlanmamıştır. Hafif zincir seviyesinin yüksek olmasının daha fazla progresyon riski taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir. Ayrıca AL amiloidoza veya hafif zincir birikim hastalığına neden olabilir.

Paraprotein alt tipine göre MGUS tanılı olguları sırasıyla; IgG (%55), izole hafif zincir (%19), IgM (%14), IgA (%9), biklonal (%3) ve IgD (<%1) oluşturur (3,16). Hafif zincir MGUS 50 yaş ve üstü popülasyonun yaklaşık %0,8'inde gözlenir ve bunların %74'ü kappa hafif zincir tipidir (14). MGUS'taki M protein miktarı genellikle küçüktür. Toplum temelli büyük bir çalışmada, monoklonal protein olguların %63,5'ünde <1,0 g/dL ve %4,5'inde  $\geq 2,0$  g/dL olarak bildirilmiştir (3). Biklonal gammopatili hastalar monoklonal gammopatili hastalarla aynı klinik spektruma sahiptir ve aynı şekilde takip edilir (17).

Sitogenetik ve kemik iliği mikroçevre değişiklikleri dahil olmak üzere MGUS'un gelişiminde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Interfaz floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ile MGUS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde kromozomal anöploid (özellikle hiperdiploidi) gözlenir (18,19). Kalan %50 hastada kromozomal translokasyonlar gözlenir ve sıklıkla Ig'nin ağır zincir bileşeninden sorumlu bölgeleri içerir. En yaygın translokasyon, kromozom 14 üzerindeki Ig ağır zincir lokusu ile kromozom 11 üzerindeki Cyclin D1'i kodlayan gen arasındaki bir translokasyon olan t(11;14)(q13;q32)'tür ve MGUS'lu hastaların %25'inde gösterilmiştir (20). Diğer translokasyonları ise *FGFR-3* ve *MMSET* genlerini etkileyen t(4;14), *siklin D3* genini etkileyen t(6;14), *siklin D1* genini etkileyen t(14;16) *cmf* geni ve *mabB* genini etkileyen t(14;20) oluşturur. Kemik iliği örneklerinde plazma hücresinin az olması ve proliferasyon hızının düşük olması nedeniyle MGUS'lu hastalarda konvansiyonel sitogenetik normal saptanır. Ancak, daha duyarlı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar, MGUS'ta kromozomal anormalliklerin çok yaygın olduğunu göstermiştir (21). Hiperdiploidi ve IgH translokasyonları dahil olmak üzere FISH ile tespit edilen kromozomal anomaliler MGUS'u MM'den ayırt etmek için kullanılmaz.



Tablo 1. MGUS tanı kriterleri ve progresyon riski

| MGUS alt tipi            | Tanı kriterleri  | Yıllık progresyon riski | Progresyon şekli  |
|--------------------------|--|-------------------------|---|
| <b>IgM MGUS</b>          | Her 3 kriter sağlanmalıdır: <ul style="list-style-type: none"><li>Serum IgM monoklonal protein &lt;3 g/dL</li><li>Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyonu &lt;%10</li><li>Alta yatan lenfoproliferatif bozukluğa bağlanabilecek anemi, konstitusyonel semptom, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali yok</li></ul>  | %1,5                    | Waldenstrom makroglobulinemisi, AL amiloidoz, nadiren IgM multipl myeloma |
| <b>IgM dışı MGUS</b>     | Her 3 kriter sağlanmalıdır: <ul style="list-style-type: none"><li>Serum monoklonal protein (IgM olmayan tip) &lt;3 g/dL</li><li>Klonal kemik iliği plazma hücre oranı &lt;%10</li><li>Plazma hücre hastalığına bağlı böbrek yetmezliği, anemi, litik kemik lezyonları ve hiperkalsemi gibi son organ hasarının olmaması</li></ul>  | %0,5                    | Multipl myeloma, soliter plazmositom, AL amiloidoz                        |
| <b>Hafif zincir MGUS</b> | Tüm kriterler sağlanmalıdır: <ul style="list-style-type: none"><li>Anormal SHZ oranı (&lt;0,26 veya &gt;1,65)</li><li>Tutulu hafif zincir seviyesi artmış (kappa artmışsa SHZ oranı &gt; 1,65 ve lambda artmışsa SHZ oranı &lt;0,26)</li><li>IFE'de ağır zincir ekspresyonu yok</li><li>Plazma hücre bozukluğuna ilişkin diğer lezyonları organ hasarı yok</li><li>Klonal kemik iliği plazma hücre oranı &lt;%10</li><li>İdrar monoklonal protein &lt;500 mg/24 sa</li></ul> | %0,3                    | Hafif zincir myelom ve AL amiloidoz                                       |

MGUS: Önemli beliririz monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy of undetermined significance), Ig: immünoglobulin, IFE: immünifikasyon elektroforezi, SHZ: Serbest hafif zincir, AL: Immünoglobulin hafif zincir

MGUS'tan MM progresyonu öngördürecek güvenilir spesifik bir anomali henüz tanımlanmamıştır (21).

## REGRESYON

MGUS'lu hastaların yaklaşık %2-5'inde ise M proteininin zamanla kaybolduğu görülür (13,16,22). Bu hastaların çoğu düşük konsantrasyonda bir M proteine sahiptir (16). M proteini kaybolan olgular sıklıkla immüno-supresif tedavisi kesilen veya otoimmün hastalık ve enfeksiyon gibi bir hastalık için tedavi başlanmış olgulardır (16,22).

## SEKONDER MGUS

MM seyri sırasında özellikle otolog kök hücre transplantasyonu sonrasında daha önceki paraprotein izotipinden farklı yeni bir izotip ortaya çıkabilir. Bu antite sekonder MGUS olarak adlandırılmıştır ve otolog kök hücre transplantasyonundan sonra MM hastalarının %10-73'ünde ve transplantasyon yapılmayan hastaların %1,6-33'ünde görülür (23,24,25,26,27,28,29). Gereksiz tedaviden kaçınmak için sekonder MGUS'un hastalığın progresyonu veya yeni bir malignite olmadığı bilinmelidir. İmmün sistemdeki yeniden yapılanmanın ifadesi olduğu düşünülmektedir.

Sekonder MGUS'lu hastalarda yanıt kalitesi daha iyidir (27,28,29). Transplant yapılmayan hastalarda sekonder MGUS gelişenlerin gelişmeyenlere göre genel sağkalımı daha iyi bulunmuştur (23). Ancak transplant yapılan hastalarda ise bu sağkalım avantajı bazı çalışmalarda gözlenirken (27,28) diğerlerinde gözlenmemiştir (23,25). Ayrıca allojenik kök hücre nakli sonrasında da sekonder MGUS gelişebilmektedir (30).

## TANISAL DEĞERLENDİRME

### Altta Yatan Monoklonal Gammopatiye Atfedilebilecek Semptomları veya Laboratuvar Anormallikleri Olan Hastalar

Yorgunluk, tekrarlayan enfeksiyonlar ve sırt ağrısı gibi çeşitli semptomlar için ve ayrıca anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, yüksek total protein gibi laboratuvar anormallikleri veya litik kemik lezyonları olan olgular için tanisal değerlendirmenin bir parçası olarak serum protein elektroforezi istendiğinde monoklonal protein saptanır ise olası bir plazma hücre hastalığı varlığı dışlanmalıdır. Bu açıdan tam kan sayımı, biyokimyasal testler (kalsiyum, albümin ve kreatin dahil), kantitatif immünglobulin düzeyleri, serum ve 24 saatlik idrar protein elektroforezi, serum ve idrar immünofiksasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir (SHZ) testleri çalışması önerilir. Ki aspirasyonu ve biyopsisi yanında görüntülemeler yapılabilir.

### Asemptomatik Hastalar

Tanım olarak MGUS, kemik iliği klonal plazma hücre oranının <%10 olması ve görüntülemelerde litik lezyonun olmamasını gerektirmekle birlikte MGUS şüphesi olan tüm hastalarda bu testlere ihtiyaç yoktur (4,31). Açıklanamayan klinik bulguları olmayan düşük riskli MGUS hastalarında görüntüleme ve kemik iliği biyopsisi ertelenebilir. Bin iki yüz on yedi hastayla yapılan bir İtalyan çalışması, kemik ağrısı olmayan hastalarda %10 veya üzerinde plazma hücre infiltrasyonu bulma riskini araştırmıştır (32). Yüzde 10'luk plazma hücre oranı görülme olasılığı IgG izotipi olanlarda M proteini  $\leq 1,5$  g/dL ise %7,3 ve  $\leq 1,0$  g/dL ise %5'tir. IgA izotipi olanlarda M proteini  $\leq 1,5$  g/dL ise %20,5 ve  $\leq 1,0$  g/dL ise %14,0'tür. Ayrıca kemik lezyonu saptama olasılığı hem IgG (M proteini  $\leq 1,5$  ve  $\leq 1$  g/dL için sırasıyla %1,7 ve %2) hem de IgA izotipleri (M protein  $\leq 1,5$  ve  $\leq 1$  g/dL için sırasıyla %6,4 ve %0,0) için çok düşük bulunmuştur. Bu verilerden yola çıkarak,

M proteini  $\geq 1,5$  g/dL olan tüm hastalarda, IgA izotipi olan tüm hastalarda, anormal serum SHZ oranı olan hastalarda (yani kappa/lambda FLC oranı  $< 0,26$  veya  $> 1,65$ ) ve tam kan sayımı, serum kreatinin, serum kalsiyum veya görüntüleme anormallikleri olan tüm hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi endikedir (4,11). Kemik ağrısı veya myelom düşündürür kliniği olmayan IgG-tipi MGUS'lu hastalarda serum M proteini  $< 1,5$  g/dL ve normal serum SHZ oranı mevcut ise kemik iliği değerlendirme ihmal edilebilir (4). Ayrıca, ileri yaş veya komorbiditeler nedeniyle sınırlı yaşam beklentisi mevcut ise, kemik iliği incelemesi ve görüntüleme yapılmayabilir.

Bir risk sınıflama modeline göre 20 yılda öngörülen progresyon oranı, risk faktörü olmayanlarda %7, tek risk faktörü olanlarda %20 ve iki risk faktörü olanlarda ise %30'dur (Tablo 2) (33). Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, tüm vücut görüntülemeyi yalnızca yüksek riskli MGUS olguları için önermektedir. IgM-MGUS genellikle WM'e ilerlediğinden ve WM'de litik lezyon beklenmediği için rutin kemik görüntülemesi önerilmez. Yüksek riskli IgM dışı MGUS'ta, MM'yi ekarte etmek için tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir ancak tüm vücut BT'ye ulaşamıyorsa, konvansiyonel görüntüleme veya tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme alternatifleridir. MGUS'lu hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ilişkili yayınlanmış yeterli veri yoktur. Ancak, tüm vücut BT'sinde osteolitik lezyon şüphesi mevcutsa myelom veya başka bir malign hastalığı ekarte etmek için bir PET/BT ile görüntüleme ve gerekirse biyopsi yapılmalıdır (34).

Tanı anında, sadece MM, WM veya diğer malign hastalıkların varlığı değil, aynı zamanda monoklonal gammopati ile ilişkili diğer bozuklukların varlığı da dışlanmalıdır. AL amiloidozundan şüphelenildiğinde Kİ, yağ veya rektum biyopsisi yapılarak Kongo kırmızısı ile değerlendirilmelidir. Ciddi proteinüri veya böbrek yetmezliği olgularında genellikle böbrek biyopsisi endikedir. İmmünofloresan ve elektron mikroskopik çalışmalar, monoklonal birikimi ve bunların sınıflamasını yapmak için gereklidir (35,36).

**Tablo 2. MGUS progresyonu için skorlama sistemi**

| Değişken   | Kriter   | Puan        |
|--|--|-------------|
| <b>MGUS</b>  |  |             |
| ■ M protein izotipi  | IgA  | 1           |
| ■ M protein miktarı  | $\geq 1,5$ g/dL  | 1           |
| ■ Serum hafif zincir oranı   | $< 0,1$ veya $> 10$                                      | 1           |
| ■ İmmünparalizi  | Tutulu olmayan immüoglobulinlerin normalden düşük olması | 1 veya 2    |
| <b>Hafif zincir MGUS</b>   |  |             |
| ■ Serum hafif zincir oranı   | $< 0,1$ veya $> 10$                                      | 1           |
| ■ İmmünparalizi  | Tutulu olmayan immüoglobulinlerin normalden düşük olması | 1, 2 veya 3 |
| Risk kategorileri: 0 -1, düşük riskli; 2, orta riskli; 3 veya üzeri, yüksek riskli<br>MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gammopatili ( <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> ), Ig: İmmüoglobulin |  |             |

## TARAMA

MGUS'un MM progresyonunu önlemek amaçlı bir tedavi yaklaşımı yoktur. Tedavi önerilmezken bu premalign durumun bilinmesinin ekonomiye ve hastalara psikolojik olarak gereksiz bir yük getirecek olması nedeniyle asemptomatik hastalarda tarama önerilmez (37). Bununla birlikte, iki veya daha fazla birinci derece akrabasında MM veya diğer bir plazma hücre hastalığı olan 50 yaş üstü bireylerde tarama düşünülebilir (38). Ancak MGUS, MM veya WM tanılı hastalarının akrabaları arasında monoklonal gammopatinin erken saptanmasının ek faydası olup olmadığı bilinmemektedir.

## TAKİP

MGUS tanılı hastalarda takibin amacı, malign transformasyonun erken tespit edilmesi sayesinde tedaviye zamanında başlayıp komplikasyonların gelişmeden önlenmesi ve sağkalıma katkı sağlama beklentisidir. MM tanısından önce MGUS tanısıyla takip edilen hastaların takip edilmeyenlere göre %15 daha iyi genel sağkalım gösterdiği bildirilmiştir (39,40,41). Ancak bu görüşü destekleyen prospektif bir çalışma mevcut değildir. Ciddi komplikasyon potansiyelinin olması ve M protein takibinin kolay yapılabilir olması göz önüne alındığında MGUS tanılı hastaların çoğu için rehberlerde yıllık takip önerilmektedir (4,11,37,42). Malign transformasyon riski zamanla kaybolmadığı için genellikle yaşam boyu takip önerilir (43).

Asemptomatik hastalığın tedavisinin sağkalıma katkısı bilinmediği için tedavi sadece semptomatik hastalık geliştiğinde önerilir. Ancak hastaların yalnızca küçük bir kısmı semptomatik hastalığa ilerler. Yani, malign transformasyon için tüm hastalar aynı riskte değildir ve risk sınıflaması yapılmalıdır (Tablo 3) (44). Malign transformasyon olasılığı daha yüksek olan hastalar seçilerek daha yakın takip edilmelidir.

Kontrollerde öykü ve fizik muayene ile malign transformasyonu düşündürür semptom ve bulguların varlığı araştırılır (Tablo 4) (42). Laboratuvar testlerin takipteki rolü tartışmalıdır. MGUS tanısının 6. ayında öykü ve fizik muayeneye ek olarak tüm hastalara SPE ile M protein tayini, serum SHZ testi (veya 24 saatlik idrar protein elektroforezi), tam kan sayımı, serum kreatinin ve kalsiyumunu içerir laboratuvar testleri yapılması önerilir (11,45). Ancak, 6. aydan sonraki kontrollerinde ise yaklaşımlar değişkenlik gösterir. Bazı kaynaklar tüm hastalara yıllık laboratuvar testlerinin yapılmasını önerirken diğerleri ise risk sınıfına göre bir yaklaşım önermektedir. Risk sınıflamasına göre, düşük risk MGUS hastaları (serum M proteini <1,5 g/dL, IgG tipi ve normal serum FLC oranı) 20 yılda

**Tablo 3. Mayo Klinik risk modeli**

| Risk faktör sayısı                           | <b>Rajkumar ve ark. (46) (n=1148)</b> |  |
|--|---------------------------------------|--|
|  |                                       | • Serum M-protein $\geq 1,5$ g/dL      |
|  |                                       | • IgG dışı alttip (IgA, IgM, IgD)      |
|  |                                       | • Anormal SHZ oranı (<0,26 veya >1,65) |
| <b>20 yıllık progresyon riski</b>            |                                       |  |
| 0  |                                       | %5                                     |
| 1  |                                       | %21                                    |
| 2  |                                       | %37                                    |
| 3  |                                       | %58                                    |
| lg: İmmüoglobulin, SHZ: Serbest hafif zincir |                                       |  |

**Tablo 4. Malign transformasyonu düşündüren semptom ve bulgular**

- Kemik ağrısı
- Yorgunluk/genel güçsüzlük
- B semptomlar
- Nörolojik semptomlar (nöropati, baş ağrısı, baş dönmesi, görme/işitme kaybı)
- Kanama
- Amiloidozu düşündüren semptomlar (makroglossi, nefrotik düzey proteinüri, restriktif kardiyomyopati, açıklanamayan yüksek NT-proBNP veya hepatomegali)
- Lenfadenopati, hepatomegali veya splenomegali
- Anemi, yüksek kreatinin, hiperkalsemi
- Serum M protein düzeyinde  $\geq$ %50 artış (mutlak artış  $\geq$ 0,5 g/dL) veya serum M proteini  $\geq$ 3 g/dL
- Tutulu serum SHZ düzeyinde  $\geq$ %50 artış veya SHZ oranı  $\geq$ 100 (tutulu SHZ seviyesi  $\geq$ 10 mg/dL olması şartıyla)
- İdrar M proteini  $\geq$ 500 mg 24 saatte

SHZ: Serbest hafif zincir

sadece %5'lik bir transformasyon riskine sahiptir ve bu hastalarda yalnızca öykü ve fizik muayene ile takip yeterlidir (11,33,43,44). Diğer tüm hastalarda ise yıllık öykü ve fizik muayeneye ek olarak SPE, serum SHZ testi (veya idrar M proteini), tam kan sayımı, serum kreatinin ve kalsiyumu ile değerlendirme önerilir.

Semptomatik hastalığa progresyon bulguları olmadıkça (örneğin; ağrı veya serolojik parametrelerde artış) takipte rutin olarak görüntüleme önerilmez (34). MGUS'tan MM'ye geçiş ani olabilir (45,46). Bu nedenle, hastalara klinik semptomlar ortaya çıkarsa derhal tıbbi değerlendirme yapılması tavsiye edilmelidir. Malign transformasyonu düşündüren bir semptom veya bulgu mevcutsa ve başka türlü açıklanamıyorsa, daha detaylı inceleme (örneğin; kemik iliği veya doku biyopsisi, görüntüleme) yapılmalıdır.

Hafif zincir MGUS'taki malign transformasyon oranı düşük olmasına rağmen (yılda yaklaşık %0,3), böbrek hastalığı gelişimi açısından önemli bir risk vardır (14). Anormal SHZ oranına sahip MGUS'lu hastaların, özellikle lambda SHZ izotipine sahip olanların, NT-proBNP ve idrar albumini ile amiloidoz açısından yıllık test edilmesi uygun bir yaklaşım olabilir (47,48). Ancak rutin olarak bu tür testlerin yapılmasını destekleyen hiçbir veri yoktur.

Malign progresyonu hızlandıran veya tetikleyen dış faktörlerin varlığı bilinmemektedir. Solid organ transplantasyonu öncesi MGUS mevcut olan hastalarda kronik immünosupresyon malign progresyon riskini arttırmaktadır (49).

## KOMPLİKASYONLAR

### Osteoporoz ve Kırık

MGUS'lu hastalarda aksiyel kemiklerde (kafatası, vertebral/pelvis ve sternum/kosta) kırık riskinde artış vardır, ancak periferik kemiklerde (kol ve bacak) risk artmamıştır (50,51). En yüksek risk lomber kemik mineral dansitesi azalmış olanlarda kaydedilmiştir (52). Kırık olan ve olmayan hastalarda malign transformasyon riskinde fark yoktur. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengesizlik ve kemik mikro yapısındaki değişim ile ilişkilendirilmiştir (53,54). Osteoporoz veya kırığı olan hastalarda MM'yi ekarte etmek için daha dikkatli değerlendirilme gereklidir.

MGUS'lu hastalar, çift enerjili X-ışını absorpsiyometri taraması ile osteoporoz ve osteopeni açısından değerlendirilmeli ve yeterli D vitamini ve kalsiyum alımları sağlanmalıdır (59). Profilaktik bifosfonatların MGUS'lu hastalar için faydalı olduğu kanıtlanmamıştır. Bu hastalarda bifosfonatlar, yalnızca kemik mineral yoğunluğu tetkiklerinde osteoporoz veya osteopeni gibi başka bir kullanım endikasyonu varsa kullanılmalıdır.

### **Tromboembolik Hastalık**

Bir çok çalışma, MGUS'lu hastalarda venöz tromboemboli ve arteriyel tromboz insidansında artış olduğunu bildirmiştir (55,56,57,58,59,60,61). Mekanizması bilinmemekle birlikte, MGUS, MM, WM ve sistemik amiloidozlu hastalarda klonal plazma hücre aktivitesine sekonder hiperkoagulasyon olduğu öne sürülmüştür (59,62). MGUS'ta venöz tromboembolizm riski artmasına rağmen mutlak risk düşük olması nedeniyle standart tromboz profilaksisi önerilmez.

### **Sekonder Maligniteler**

MGUS veya MM'li kişilerde sekonder kanser insidansı daha yüksektir (63). MGUS'lu hastalarda yaşına uygun kanser tarama programlarına katılmaları teşvik edilmelidir. Ancak ek kanser taraması önerilmemektedir.

## **KAYNAKLAR**

1. Waldenstrom J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). Harvey Lect. 1960;56:211-231.
2. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med. 1978;64:814-826.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ 3rd. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354:1362-1369.
4. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24:1121-1127.
5. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, Kyle RA, Katzmann JA, Murata K, Costello R, Dispenzieri A, Caporaso N, Mailankody S, Korde N, Hultcrantz M, Therneau TM, Larson DR, Cerhan JR, Rajkumar SV. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10-49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. Blood Cancer J. 2017;7:e618.
6. S Singh J, Dudley AW Jr, Kulig KA. Increased incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in blacks and its age-related differences with whites on the basis of a study of 397 men and one woman in a hospital setting. J Lab Clin Med. 1990;116:785-789.
7. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113:5412-5417.
8. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Blood. 2009;113:5418-5422.

9. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, Roschewski MJ, Baker TP, Abbott KC, Olson SW. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2014;32:2699-2704.
10. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, Dispenzieri A, Kumar S, Katzmann JA, Cerhan JR, Rajkumar SV. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:1071-1079.
11. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, Hajek R, Kleber M, Ludwig H, Morgan G, Musto P, Plesner T, Sezer O, Terpos E, Waage A, Zweegman S, Einsele H, Sonneveld P, Lokhorst HM; European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica.* 2014;99:984-996.
12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
13. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, Plevak Melton LJ. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2003;102:3759-3764.
14. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375:1721-1728.
15. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A, Dührsen U, Assert R, Bokhof B, Erbel R, Mann K, Jöckel KH, Moebus S; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol.* 2012;91:243-248.
16. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346:564-569.
17. Kyle RA, Robinson RA, Katzmann JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases. *Am J Med.* 1981;71:999-1008.
18. Rasillo A, Tabernero MD, Sánchez ML, Pérez de Andrés M, Martín Ayuso M, Hernández J, Moro MJ, Fernández-Calvo J, Sayagués JM, Bortoluci A, San Miguel JF, Orfao A. Fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cancer.* 2003;97:601-609.
19. Brousseau M, Leleu X, Gerard J, Gastinne T, Godon A, Genevieve F, Dib M, Lai JL, Facon T, Zandecki M; Intergroupe Francophone du Myélome. Hyperdiploidy is a common finding in monoclonal gammopathy of undetermined significance and monosomy 13 is restricted to these hyperdiploid patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6026-6031.
20. Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, Nösslinger T, Wieser R, Seidl S, Sagaster V, Gisslinger H, Jäger U, Pfeilstöcker M, Zielinski C, Drach J. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia.* 2004;18:1879-1882.
21. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Dewald GW. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2002;100:1417-1424.

22. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, Gargantini L, Granata S, Valentini M, Morra E. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20:1625-1634.
23. Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR, Dispenzieri A, Kumar S, Lazarus HM, Rajkumar SV. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2011;118:2985-2987.
24. Manson GV, Campagnaro E, Balog A, Kaplan D, Sommers SR, Fu P, Rajkumar SV, Lazarus HM. Secondary MGUS after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in plasma cell myeloma: a matter of undetermined significance. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1212-1216.
25. Hovenga S, de Wolf JT, Guikema JE, Klip H, Smit JW, Smit Sibinga CT, Bos NA, Vellenga E. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma after VAD and EDAP courses: a high incidence of oligoclonal serum Igs post transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:723-728.
26. Alejandro ME, Madalena LB, Pavlovsky MA, Facio ML, Corrado C, Milone G, Bresciani PD, Fraind SA, Pavlovsky S, Pizzolato MA. Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:727-731.
27. Zent CS, Wilson CS, Tricot G, Jagannath S, Siegel D, Desikan KR, Munshi N, Bracy D, Barlogie B, Butch AW. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 1998;91:3518-3523.
28. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, Franke N, Winter A, Chen C, Tiedemann R, Kukreti V. Oligoclonal and monoclonal bands after single autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma: impact on overall survival and progression-free survival. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:2284-2289.
29. Mark T, Jayabalan D, Coleman M, Pearse RN, Wang YL, Lent R, Christos PJ, Lee JW, Agrawal YP, Matthew S, Ely S, Mazumdar M, Cesarman E, Leonard JP, Furman RR, Chen-Kiang S, Niesvizky R. Atypical serum immunofixation patterns frequently emerge in immunomodulatory therapy and are associated with a high degree of response in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2008;143:654-660.
30. Hebart H, Einsele H, Klein R, Fischer I, Bühler S, Dietz K, Jahn G, Berg PA, Kanz L, Müller CA. CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation is associated with the occurrence of various autoantibodies and monoclonal gammopathies. *Br J Haematol.* 1996;95:138-144.
31. Rajan AM, Rajkumar SV. Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* 2013;91:561-562.
32. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, Zappasodi P, Pompa A, Landini B, Cazzola M, Corso A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol.* 2013;91:356-360.
33. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, Rajkumar SV. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378:241-249.
34. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, Joao C, Anderson KC, García-Sanz R, Riva E, Du J, van de Donk N, Berdeja JG, Terpos E, Zamagni E, Kyle RA, San Miguel J, Goldschmidt H, Giralto S, Kumar S, Raje N, Ludwig H, Ocio E, Schots R, Einsele H, Schjesvold F, Chen WM, Abildgaard N, Lipe BC, Dytfeld D, Wirk BM, Drake M, Cavo M, Lahuerta JJ, Lentzsch S. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20:e302-e312.

35. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-4295.
36. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122:3583-3590.
37. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, Drake MT, Fonseca R, Harousseau JL, Joshua D, Lonial S, Niesvizky R, Palumbo A, Roodman GD, San-Miguel JF, Singhal S, Weber DM, Zangari M, Wirtschafter E, Yellin O, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol*. 2010;150:28-38.
38. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131:163-173.
39. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, Björkholm M, Landgren O, Kristinsson SY. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1:168-174.
40. Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:177-186.
41. Goyal G, Rajkumar SV, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Dispenzieri A, Hwa YL, Fonder AL, Hobbs MA, Hayman SR, Zeldenrust SR, Lust JA, Russell SJ, Leung N, Kapoor P, Go RS, Gonsalves WI, Kourelis TV, Warsame R, Kyle RA, Kumar SK. Impact of prior diagnosis of monoclonal gammopathy on outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2019;33:1273-1277.
42. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, D'Sa S, Soutar R, Waage A, Gulbrandsen N, Gregersen H, Low E; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*. 2009;147:22-42.
43. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, Larson DR, Kumar S, Katzmman JA, Dispenzieri A, Therneau TM, Cerhan JR, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood*. 2010;116:2019-2197.
44. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmman JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106:812-827.
45. Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S, Rozman M, Esteve J, Filella X, Bladé J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:428-434.
46. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy—after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Pro*. 1993;68:26-36.
47. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2013;121:5124-5130.

48. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:595-603.
49. Jimenez-Zepeda VH, Heilman RL, Engel RA, Carey EJ, Freeman C, Rakela J, Mulligan DC, Fonseca R, Stewart AK. Monoclonal gammopathy of undetermined significance does not affect outcomes in patients undergoing solid organ transplants. *Transplantation*. 2011;92:570-574.
50. Gregersen H, Jensen P, Gislum M, Jørgensen B, Sørensen HT, Nørgaard M. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006;135:62-67.
51. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Turesson I, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116:2651-2655.
52. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, Fassino V, Diacinti D, Romagnoli E, Minisola S. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006;134:485-490.
53. Politou M, Terpos E, Anagnostopoulos A, Szydlo R, Laffan M, Layton M, Apperley JF, Dimopoulos MA, Rahemtulla A. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*. 2004;126:686-689.
54. Ng AC, Khosla S, Charatcharoenwitthaya N, Kumar SK, Achenbach SJ, Holets MF, McCready LK, Melton LJ 3rd, Kyle RA, Rajkumar SV, Drake MT. Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1a levels in patients with MGUS. *Blood*. 2011;118:6529-6534.
55. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*. 2004;15:1490-1494.
56. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101:558-566.
57. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, Landgren O. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 2008;112:3582-3586.
58. Muslimani AA, Spiro TP, Chaudhry AA, Taylor HC, Jaiyesimi I, Daw HA. Venous thromboembolism in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7:827-832.
59. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Turesson I, Landgren O. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115:4991-4998.
60. Gregersen H, Nørgaard M, Severinsen MT, Engebjerg MC, Jensen P, Sørensen HT. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism. *Eur J Haematol*. 2011;86:129-134.
61. Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, Cimino G, Caravita T, Pisani F, Ciminello A, Torelli F, Villivà N, Bongarzone V, Rago A, Betti S, Levi A, Felici S, Gentilini F, Calabrese E, Leone G; Multiple Myeloma GIMEMA-Latium Region Working Group. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol*. 2013;160:673-679.

62. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, Leebeek FW. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with paraprotein-producing B-cell disorders. Clin Lymphoma Myeloma. 2007;7:462-466.
63. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. Blood. 2012;119:2731-2737.

## SMOLDERİNG MULTIPL MYELOM

### ÖZET

Smoldering multipl myelom (SMM), asemptomatik ve premalign bir plazma hücre hastalığı olup; hastalık seyri ve progresyon riski açısından heterojen özellikler göstermektedir. Progresyon riski çok yüksek hastaların 2014 yılında tanımlanması ve multipl myelom grubuna dahil edilmesinden sonra da hastaların bir bölümünün hiçbir zaman progresyon göstermezken bir kısmının 2 yıllık %50 progresyon riski taşıdığı görülmüştür. SMM hastaları için geleneksel yaklaşım tedavisiz izlem olmuştur fakat hastalık biyolojisi ve patogenezinin daha iyi anlaşılması, yeni ve daha az toksik tedavi seçeneklerinin yaygınlaşması SMM hastalarında progresyon riski yüksek hastaları belirleyecek risk sınıflama sistemlerinin geliştirilmesinin ve uygun hastalarda immünomodulator ilaçlar başta olmak üzere çeşitli ilaç denemelerinin önünü açmıştır.

### GİRİŞ

Smoldering multipl myelom (SMM), monoklonal protein artışı ve kemik iliğinde plazma hücre proliferasyonu ile karakterize asemptomatik premalign bir plazma hücre bozukluğudur. Önemi belirsiz monoklonal gamapati (MGUS) ve multipl myelom (MM) arasındaki bir evreyi tanımlar. SMM hastalarının bazılarında klinik seyir MGUS benzeri iken bazılarında hızlı semptomatik myeloma ilerlediğinden hastaların bireysel olarak prognozlarının belirlenmesi ve hastalık yönetiminin buna göre planlanması önem taşır. Plazma hücre hastalıklarının biyolojisinin ve kemik iliği mikroçevre değişikliklerinin daha iyi anlaşılması, genomik evrim tanımındaki ilerlemeler, bu hastalarda farklı ilerleme modellerinin anlaşılmasında faydalı olmuştur. Semptomatik myeloma ilerleme riski MGUS'ye göre yüksek olan SMM'li hastalar için geleneksel yaklaşım yakın gözlem şeklinde olmuştur. Plazma hücre hastalıklarının tedavisindeki ilerlemeler ve daha az toksik tedavilerin yaygınlaşmaya başlaması ile 2014 yılında çok yüksek ilerleme riskine sahip hastalar belirlenerek MM grubuna dahil edilmiştir. Bu çok yüksek riskli grubun ayrılmasından sonra bile SMM halen heterojen bir hastalıktır. Hastalık biyolojisinin SMM'de aktif myeloma göre daha basit olduğu, güncel tedavilerle ilerleme riski yüksek hastalarda erken dönemde tedavi başlanması ile bu hastalarda daha uzun ve derin yanıtlar hatta kür elde edilebileceği düşüncesi, seçilmiş hastalarda klinik çalışmaların

**Dr. Nilay Ermantaş<sup>1</sup>**

**Dr. Güner Hayri Özsan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
İstanbul Haseki Eğitim Araştırma  
Hastanesi, Hematoloji Kliniği,  
İstanbul

<sup>2</sup>İzmir Tınaz Tepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

**E-posta:**

drnilay@hotmail.com

**Anahtar Sözcükler**

Smoldering multipl myelom, Risk sınıflaması güncel yaklaşımlar, Asemptomatik myelom

yapılmasının önünü açmıştır. Bu nedenle risk sınıflama modelleri geliştirilmekte ve ilerleme riski yüksek hastaların belirlenerek hedef organ hasarı gelişmeden mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

SMM, monoklonal protein (M protein) artışı ve kemik iliğinde plazma hücre proliferasyonu ile karakterize asemptomatik premalign bir plazma hücre bozukluğudur. İlk defa Kyle ve Greipp (1) tarafından 1980 yılında MM tanı kriterlerini karşılayan ama en az 5 yıllık takip boyunca myelom ilişkili semptom gözlenmeyen ve kemoterapi ihtiyacı olmayan 6 hastanın izlemi sonrası tanımlanmıştır.

MGUS'dan M protein konsantrasyonu ve klonal kemik iliği plazma hücre yüzdesinin daha fazla olmasıyla ayrılan SMM'nin semptomatik hastalığa ilerleme riski de MGUS'den yüksektir. MGUS yıllık %1 oranında MM ya da ilişkili maligniteye ilerlerken, SMM hastalarında ilk 5 yıl için ilerleme riski 10 kat daha fazladır. Bu durum hastanın takip ve yönetimini değiştireceğinden, hastaların MGUS'den ayrımını zorunlu kılar.

MM'den ise myelom tanımlayıcı olayların bulunmamasıyla ayrılır. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) ilk olarak 2003 yılında SMM tanı kriterleri konusunda konsensus kararını yayınlamıştır. Buna göre kemik iliği plazma hücre oranı  $\geq 10\%$  ve/veya M protein  $\geq 3$  gr/dL ve/veya 24 saatlik idrarda  $\geq 500$  mg monoklonal hafif zincir olan ve CRAB (hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, litik kemik lezyonları) bulguları olmayan hastalar SMM olarak tanımlanmıştır (2). Daha sonraki gözlemler bu olguların bir bölümünün MGUS benzeri tembel bir seyir gösterdiğini, 1/3'ü hayatları boyunca hiç progresyon göstermezken, bazılarının da hızla aktif semptomatik hastalığa ilerlediğini göstermiştir. Özellikle kemik iliği plazma hücre oranı  $\geq 60\%$  olan, serum serbest hafif zincir oranı (FLCr)  $\geq 100$  (idrarda monoklonal proteini  $>200$  mg/gün olduğunda anlamlıdır) olan ve tüm vücut magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) 1 den fazla fokal odak ( $>5$  mm) saptanan hastalarda tanıdan itibaren 2 yıl içinde aktif hastalığa ilerleme riskinin %80 ve üzerinde olduğu görülmüştür (3). Bu parametreler SLiM kriterleri olarak tanımlanmış ve CRAB bulgularıyla birlikte myelom tanımlayıcı olay grubuna dahil edilmiştir. IMWG, 2014 yılında bu çok yüksek riskli SMM hastalarını da MM grubuna dahil etmiştir (4). Bu olgular tüm SMM hastalarının %5-15'ini oluşturmaktadır.

SMM güncel tanımı Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. SMM güncel tanımı**

|  |
|--|
| 1. Serum monoklonal protein (IgG ya da IgA) $\geq 3$ gr/dL veya idrarda monoklonal protein $\geq 500$ mg/24 h ve/veya klonal plazma hücre oranı %10-59 |
| 2. Myelom tanımlayıcı olay ya da amiloidoz bulunmaması   |
| SMM: Smoldering multipl myelom, IgG: İmmüoglobulin G, IgA: İmmüoglobulin A   |

## EPİDEMİYOLOJİ

SMM'nin epidemiyolojik özelliklerini belirlemek, nadir görülmesi, asemptomatik olması ve son on yılda tanımlamalardaki değişiklikler nedeniyle son derece zordur. SMM insidansı yaşla birlikte artar. Tanı sırasında medyan yaş 62-67 arasındadır. Nadir görülen bir durum olup, insidansı 100.000'de 0,4-0,9 olarak tahmin edilmektedir. Siyah ırk beyaz ırktan daha fazla etkilenmektedir (3).

İzlanda'da ülke genelinde MM öncülleri üzerine yapılan bir çalışmada toplam popülasyonda %0,5 bir SMM oranı bulunmuş ve 70 yaş üzeri bireylerde bu oranın %1,1'e çıktığı belirlenmiştir. Bu durum SMM'nin sanılandan sık olabileceğini düşündürmüştür (5).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

SMM asemptomatiktir ve çeşitli semptom ve laboratuvar anormalliklerinin araştırılması sırasında M proteinin saptanmasıyla tesadüfen tanı konulur. Hastalar aşikar maligniteye ilerleme riski yanında MGUS ilişkili nöropati ve immünglobulin (Ig) birikimli proliferatif glomerulonefrit dahil MM ve AL amiloidoz ile nedensel ilişkili sistemik bozukluklar için de risk altındadır. Venöz ve arteriyel tromboz, enfeksiyonlar, osteoporoz ve kemik kırıkları riskinde artış olabilir.

## LABORATUVAR TETKİKLERİ

Hemogram, serum kreatinin ve kalsiyum incelmeleri, serum protein elektroforezi, serum immünoфикasyon elektroforezi, 24 saatlik idrar protein elektroforezi, idrar immünoфикasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir düzeyleri, tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografi (PET)-BT, fokal myelom tanımlayıcı lezyonun gözden kaçırılmadığından emin olmak için, BT veya PET-BT çekilen ve negatif saptanan yüksek riskli hastalarda omurga ve pelvisin MRG incelemesi ya da tüm vücut MRG incelemesi, kemik iliği incelemesi, yüksek riskli sitogenetik anormallikler için fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) ve multiparametrik akım sitometrik (MFC) inceleme ile hücre fenotiplendirilmesi gerekli tetkikleri oluşturur.

## PATOGENEZ

Diğer plazma hücre hastalıklarında olduğu gibi SMM'de de kromozom 14'te yer alan immünglobulin ağır zincir (IGH) lokusuna onkogenlerin rekürren translokasyonu veya tek sayılı kromozomlardaki multipl trizomiler tetikleyici olabilir. Bu genetik olaylar MM'ye ilerleme için her biri farklı risk potansiyeline sahip del (13q), amp (1q), del (17p) gibi ek genomik olayların varlığına gereksinim duyar. IGH lokusu ve MYC onkogeni arasındaki translokasyonlar, KRAS onkogen aktivasyonu ve kompleks rearanjman birikimi MM'ye progresyonla ilişkili olaylardır (6). Germinal merkezdeki DNA aktivasyonu uyarılan sitidin deaminaz başlangıç lezyonlarına yol açarken, normal plazma hücrelerinde bulunmayan sitidin deaminazların APOBEC (*apolipoprotein B mRNA editing catalytic polypeptide like*) ailesinin aberran aktivitesi de MM progresyonunda görülen geç mutasyonlardan sorumludur. MGUS'den MM'ye ilerlemedeki bu genomik evrim, tüm ekzom ve yeni nesil sekanslama (NGS) yöntemleriyle açığa çıkarılmaktadır. MM'ye ilerlemenin klonal evriminde iki temel akış tanımlanmıştır. SMM'den MM'ye progresyon sırasında benzer genomik özellikler taşıyan ve genomik olarak büyük değişiklikler geçirmeyen "stabil" progresyon akışı gösteren hastalarda, semptomatik myeloma ilerleme için geçen zaman daha kısadır. Dallanan akışta ise MM'ye ilerleme sırasında subklonlarda bariz değişiklikler gözlenir. Bu değişikliklerin oluşması için geçen süre nedeniyle dallanan progresyon akışı gösteren hastalarda semptomatik myeloma ilerleme daha uzun sürer. Epigenetik değişiklikler ve tümör mikroçevresi de ilerlemede rol oynar. Hafıza T-hücrelerinin kaybı, CD14+ monositlerin MHC II ekspresyonundaki değişiklikler, aktivasyon ve proliferasyon markerlarında azalma tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını kolaylaştırır (7).

## RİSK SINIFLAMASI

Çok yüksek riskli hastaların myelom grubuna alınmasından sonra da SMM halen heterojen bir tablo olmaya devam etmektedir. MGUS ve MM arasında gerçek biyolojik bir ara form olmaktan çok klinik olarak tanımlanmış bir antitedir ve içerisinde biyolojik premalign

hastalar ve biyolojik maligniteli hastaları bir arada içerir. Bu tanımlama içerisinde doğası gereği hiçbir zaman progresyon göstermeyebilecek hastalar yanında ilerleme riski 2 yıllık %50 olan hastalar da vardır. İlerleme riski yüksek hastaların saptanmasına yönelik M protein boyutu, türü, kemik tutulumunun yoğunluğu gibi çeşitli parametreler değerlendirilmiştir. IgA M proteinine sahip hastalarda IgG'ye göre ilerlemeye kadar geçen süre daha kısadır (27 aya karşılık 75 ay). Bu farkın nedeni açık değildir. Benzer şekilde kemik iliği tutulum oranı %20-50 arasında olan hastalarda <%20 olanlara göre ilerlemeye kadar geçen süre daha kısa bulunmuştur (26 ay-117 ay). Görüntüleme yöntemleri ise myelom tanımlayıcı olayların saptanmasında değerli olduğu gibi ilerleme riski yüksek hastaların belirlenmesinde de fikir verir. MRG'de bir fokal osteolitik olmayan lezyonu olan veya diffüz anormallikleri bulunan olguların ilerleme riski daha yüksektir ve 3-6 ay içinde görüntüleme tekrarı önerilir. PET-BT'de kemik yıkımı olmaksızın artmış tutulum da myelom tanımlayıcı lezyon sayılmasa da ilerleme riskinde artış ile ilişkilidir (ilerlemeye kadar geçen süre 1,1 yıla 4,5 yıl).

Yüksek riskli hastaları belirlemeye yönelik çalışmalar ile risk skorlama modelleri geliştirilmiştir. Doğrulanmış iki skorlama sistemi Mayo Clinic 20/2/20 (Tablo 2) ve İspanyol grubunun PETHEMA (Tablo 3) skorlama sistemidir (3). MM'de kötü prognozla ilişkili olan t(4;14), t(14;16), del(17p), +1q21 sitogenetik anormallikleri SMM evresindeyken ortaya çıktığında MM'ye ilerleme süresinin kıaldığı görülmüştür. İki yüz kırk sekiz SMM hastasının dahil edildiği bir retrospektif çalışmada yüksek riskli sitogenetik özellikleri taşıyan %35,9 olgunun 3 yıllık ilerleme riski anlamlı olarak artmıştır (%45'e %24). Del(17p) varlığı ilerlemeye en çok etki eden faktör olarak saptanmıştır. Yüksek riskli sitogenetik anormallikler, aynı zamanda daha kısa genel sağkalımla da ilişkilidir (8). Bu nedenle, IMWG'nin yüksek riskli sitogenetik özellikleri de dahil ettiği bir skorlama sistemi (Tablo 4) bulunmaktadır (9).

**Tablo 2. Mayo Clinic 20/2/20 risk skorlaması**

| Risk faktörü                              | Skor                 |          |
|---|----------------------|----------|
| Kemik iliği plazma hücresi>%20            | 1                    |          |
| M protein >2 g/dL                         | 1                    |          |
| FLC oranı (tutulu-tutulu olmayan FLC) >20 | 1                    |          |
| Risk kategorisi (skor)                    | Progresyon riski (%) |          |
|   | 2 yıllık             | 5 yıllık |
| Düşük (0)                                 | 10                   | 23       |
| Orta (1)                                  | 26                   | 47       |
| Yüksek (≥2)                               | 47                   | 82       |
| FLC: Serbest hafif zincir                 |                      |          |

**Tablo 3. PETHEMA skorlaması (2007)**

| Risk faktörü   | Skor        |
|--|-------------|
| Kemik iliği plazma hücre popülasyonun $\geq$ %95 aberran olması (aberran fenotipler Blood 2007 yayınında belirtilmiştir) | 1           |
| İmmünoparezi varlığı (tutulmayan kantitatif Ig düzeyi normalin alt sınırının altında olması)                             | 1           |
| Risk kategorisi (skor)   | Medyan TTP  |
| 0  | Ulaşılamadı |
| 1  | 73 ay       |
| 2  | 23 ay       |
| TTP: Progresyona kadar geçen süre  |             |

**Tablo 4. IMWG skorlaması (2020)**

| Risk faktörü   | Skor                        |                 |
|--|-----------------------------|-----------------|
| <b>FLC oranı (tutulu/tutulu olmayan FLC)</b>                               |                             |                 |
| 0-10   | 0                           |                 |
| >10-25   | 2                           |                 |
| >25-40   | 3                           |                 |
| >40  | 5                           |                 |
| <b>M protein (g/dL)</b>  |                             |                 |
| 0-1,5  | 0                           |                 |
| >1,5-3   | 3                           |                 |
| >3   | 4                           |                 |
| <b>Kemik iliği plazma hücre oranı (%)</b>                                  |                             |                 |
| 0-15   | 0                           |                 |
| >15-20   | 2                           |                 |
| >20-30   | 3                           |                 |
| >30-40   | 5                           |                 |
| >40  | 6                           |                 |
| <b>FISH anormallikleri [t(4;14), t(14;16), +1q, del(13q), monozomi 13]</b> | 2                           |                 |
| <b>Risk kategorisi (skor)</b>  | <b>Progresyon riski (%)</b> |                 |
|  | <b>2 yıllık</b>             | <b>5 yıllık</b> |
| <b>Düşük (0-4)</b>   | 4                           | 20              |
| <b>Düşük-orta (5-8)</b>  | 26                          | 55              |
| <b>Orta (9-12)</b>   | 51                          | 70              |
| <b>Yüksek (&gt;12)</b>   | 73                          | 85              |
| FLC: Serbest hafif zincir, FISH: Fluoresan in situ hibridizasyon           |                             |                 |

The South West Oncology Group'un (SWOG) yüksek riskli sitogenetik anormalliklerin varlığını ve etkisini araştırmak için Gen Ekspresyon Profili (GEP) kullandığı bir çalışmada artmış risk skorunun ( $>0,26$ ) (GEP70 baz alınarak) MM'ye progresyonu öngörmeye bağımsız bir gösterge olduğu görülmüştür. Ancak SWOG risk skoru için CD138 plazma hücrelerinin izole edilmesi ve FISH yerine polimeraz zincir reaksiyonu bazlı yöntemlerin kullanılması gerektiğinden, bu skorlamanın rutinde kullanımı kısıtlıdır.

Yakın zamanda geliştirilen PANGEA model hem SMM hem MGUS hastaları için kullanılabilen çevrimiçi bir uygulamadır. Farklı merkezlerden geniş bir hasta popülasyonu üzerinde doğrulanmıştır ve bireyselleştirilmiş bir ilerleme tahmini yapar. Hem yaş, kreatinin, hemoglobin gibi klinik özellikler hem de FLCr, M protein konsantrasyonu, kemik iliği plazma hücre oranı gibi tümör yükünü gösteren parametreler kullanılmasına rağmen kemik iliği biyopsisi yapılmayan hastalara da kullanılabilir (10).

## SMM SKORLAMASINDA KULLANILABİLECEK DİĞER PROGNOZİK BELİRTEÇLER

### Periferik Kan Dolaşımındaki Plazma Hücreleri

Plazma hücreli lösemi dışlanmış bir hastada periferik dolaşımda artmış plazma hücrelerinin varlığı ( $>5,10^6$  veya  $>\%5$ ) hem yüksek 2 yıllık progresyon riski (%71'e %24) hem de kısa genel sağkalımla ilişkilidir. Periferik dolaşımdaki plazma hücrelerini ayırmak için immünofloresan assay kullanılabilir, ancak bu metodun rutin kullanımının kısıtlı olması sebebiyle klinik pratikte daha sık kullanılabilen akım sitometri yöntemiyle dolaşımdaki plazma hücreleri değerlendirilebilir. Sayılan her 150.000 mononükleer hücre için eşik değer olarak 150 belirlendiğinde 2 yıllık progresyon riski %83 ve progresyon için geçen median süre de 8 ay olmaktadır (11).

### Anormal Plazma Hücre İmmünofenotipi ve İmmünoprezi

İspanyol grubu tarafından aberran plazma hücreleri akım sitometri kullanılarak CD56 ve CD19'un aşırı ekspresyonu, CD45 negatifliği ve/veya CD38 reaktivitesinde azalma olarak tanımlanmış. Kemik iliği plazma hücrelerinin  $\geq\%95$ 'inden fazlasının aberran plazma hücresi olması immünopreziyle (etkilenmemiş Ig düzeylerinde %25'ten fazla azalma) birlikte progresyon için önemli bir göstergedir.

### Kemik İliği Plazma Hücresi Proliferatif İndeksi

Plazma Hücresi Proliferatif İndeksi (PCPI) hücre siklusunun S fazındaki hücrelerin tespitiyle belirlenir. PCPI değeri  $>1$  olan hastaların yarısı tanıdan sonraki ilk yılda MM'ye progrese olur. Ölçümde immünofloresan yöntem veya akım sitometri kullanılabilir (12).

SMM'li hastaların tanı sırasındaki değerlendirmelerinin yanında tanı sonrası takip sırasında Ig ve hemoglobin değerlerindeki değişiklikler de progresyonu ön görmede faydalı olabilir. Mayo Clinic'in 190 SMM'li hastayla yaptığı retrospektif çalışmaya göre tanı anında 3 g/dL M proteini olan hastalarda tanıdan sonraki ilk 6 ayda M protein ve/veya Ig'de %10'luk artış; tanı anındaki herhangi bir M proteini değeri olan hastalarda ise tanıdan sonraki ilk 12 ayda M protein ve/veya Ig'de %25'lik artış ve takip sırasında M proteininde 5 g/L veya Ig'de 500 mg/dL artış 2 yıllık %63,8 progresyon riskiyle ilişkili bulunmuştur. Tanı sonrası ilk 12 ayda hemoglobin düzeyinde 0,5 g/dL azalma %64,6'lık 2 yıllık progresyon riskiyle ilişkiliyken hemoglobin ve M protein değişim kriterlerinin birlikte bulunması ise bu riski %81,8'e çıkarmaktadır (13).

SMM progresyonu 2 evrim modeliyle açıklanmıştır. Hastaların %40'ını oluşturan stabil evrim modelinde SMM hücreleri genomik olarak MM ile benzerdir ve progresyon için

ek genomik değişikler yerine yeterli tümöral dokunun birikimi için zamana gereksinim duyulur. Geri kalan %60'lık hasta grubunda gözlenen dallanan evrim modelinde ise progresyon süresince *de novo* kromozomal anomalilerin içinde olduğu ek genomik değişikliklerin oluşması gerekmektedir. Bu sebeple de dallanan evrim modelindeki medyan progresyon için geçen süre stabil modele göre daha uzundur (sırasıyla 39,8 ve 43,5 ay). Patogenezdaki bu farklılık sonucunda bu iki farklı grup hasta için muhtemel tedavi yaklaşımı da farklılık gösterecektir. Progresyona kadar geçen medyan süre daha uzun olan hastalarda agresif hastalığa neden olan esas genomik değişiklikler oluşmadan, önleyici yaklaşımla immün sistemin desteklenmesi gündemde iken, stabil evrim gösteren ve kısa süre içinde bariz hastalık geliştirecek olan hasta grubunda ise myelom tanımlayıcı olaya yol açacak kadar tümör yükü oluşmadan kür elde etmek asıl hedef olmalıdır.

Progresyon altındaki biyolojik sürecin ana belirleyicisi olan 4 genomik özellik [MYC değişiklikleri, DNA tamir yoloğı (TP53, ATM SNV ve del 17p), MAPK yolağı (KRAS, NRAS SNV) değişiklikleri ve t(4;14)] skorlama sistemlerine dahil edilmemiştir ama malin plazma hücrelerinin genetik ve immün karakteristikleri ve ayrıca tümör mikroçevresinin özelliklerinin SMM progresyonundaki değeri hakkında çalışmalar yapılmaktadır.

## TAKİP VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Ortalama progresyon riski tanıdan itibaren ilk 5 yılda yıllık %10 iken ikinci on yılda yıllık %3 ve daha sonrada yıllık %1 olarak tahmin edilmektedir. IMWG tarafından tanıdan 3 ay sonra hastanın kontrolü, sonuçlar stabilse 1 yıl süreyle 4-6 ayda bir ve daha sonra da 6-12 ayda bir takip, MRG içinse en az 5 yıl süreyle yıllık kontrol önerilmiştir. Fakat retrospektif olarak 2013-2022 tarihleri arasında SMM tanısı alan 409 hastanın değerlendirmesinde yüksek riskli hastaların %72'sinin aktif hastalığa ilerlediği görülmüştür. Bu hastalarda uç organ hasarı da gelişmiş ve yakın takip bu durumun önüne geçememiştir (14).

Halen çoğu hasta için progresyona kadar yakın takip tercih edilse bile erken tedavi denemeleri 1980'lere kadar dayanmaktadır. Melfalan-prednisolon, bifosfonatlar ve talidomid ile yapılan çalışmalarda yanıt ve sağkalım avantajı gösterilememişken, tedaviye bağlı ikincil lösemiler dahil ciddi toksisite görülebilmmiştir. Talidomid-zoledronik asit kombinasyonunu (35 hasta) zoledronik asit (33 hasta) ile karşılaştıran bir çalışmada kombinasyon tedavisi, monoklonal protein artışına kadar geçen süre açısından üstün iken, uç organ hasarı gelişimine kadar geçen süre ve genel sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

İmmünomodulatör ajanlar, kemik iliği mikroçevresi ve immünsistem üzerine etkileri nedeniyle SMM'li hastaların tedavisi için de cazip bir adaydır. Yüksek riskli SMM hastalarında lenalidomid ile yapılan 2 çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

İspanyol QuiRedex PETHEMA çok merkezli faz 3 çalışmasında 2007-2010 tarihleri arasında 125 yüksek riskli SMM hastasında lenalidomid-deksametazon kombinasyonu ya da gözlem uygulanmıştır. Progresyona kadar geçen süre tedavi kolunda 9,5 yıl gözlem kolunda 2,1 yıl bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma yüksek riskli SMM olgularında tedaviyle sağkalım avantajının gösterildiği tek çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 2014 yılında tanı kriterlerinde yapılan değişiklikten ve görüntüleme PET-BT-MRG önerilerinden önce belirlenmiş olması belkide güncel kriterlerle tedavi alması gereken hastaların da plasebo koluna ayrılmış olabileceğini akla getirmektedir. Bu durum çalışmanın sonuçlarının genel kabul görmesini önlemiştir (10).

ECOG E3A06 faz 3 çalışmasında (NCT01169337) yine lenalidomid bu kez tek ajan olarak Mayo Clinic kriterlerine göre orta veya yüksek riskli SMM hastalarında gözlem ile

karşılaştırılmıştır (15). Lenalidomid alan hastalarda tümör yükü %50 azalırken kontrol grubunda azalma olmamıştır, dahası, ortalama 35 aylık bir takipten sonra lenalidomid kolunda ilerlemesiz sağkalım belirgin olarak daha uzundur. Semptomatik hastalığa ilerleme riski ise %72 azalmıştır. Genel sağkalımla ilgili verilere daha ulaşılamamıştır. Lenalidomid kolunda 2, kontrol kolunda 4 olmak üzere toplam 6 ölüm gerçekleşmiştir. Fakat çalışmada yalnızca yüksek riskli 25 hasta lenalidomid grubunda yer almış ve lenalidomid grubunda daha fazla 3. derece hematolojik ve nonhematolojik yan etkiler görülmüştür (10).

Siltuksimab anti-IL-6'da yüksek riskli SMM hastalarında çalışılmış. Çalışmaya 85 hasta dahil edilmiş ve 1 yıllık ilerlemesiz sağkalımda %10'luk iyileşme izlenmiştir. Yapılan faz 3 randomize kontrollü çalışmaların sonuçları tartışmalı, hasta sayıları yetersiz olup; uygulama standardı oluşturacak sonuçlar elde edilememiştir (10).

MM kombinasyon tedavileriyle olumlu sonuçlar alınması yüksek riskli SMM hastalarında da güçlü kombinasyonların yanıtları derinleştirebileceğini düşündürmüştü ve kombinasyon tedavileriyle çalışmalar yapılmıştır.

NCT01572480 çalışmasında, 18 yüksek riskli SMM hastasına karfilzomib-lenalidomid-dekzametazon (KRd) kombinasyonu uygulanmıştır. Genel cevap oranı (ORR) %100 bulunmuştur (16). MFC (%92) veya NGS (%75) ile değerlendiren minimal rezidüel hastalık (MDR) oranları çok yüksektir. Medyan potansiyel takip 43,3 aydır. Analiz anında hastaların %63'ü MDR negatif kalmıştır ve 4 yıllık tahmini PFS ve genel sağkalım sırasıyla %71 ve %100'dür. Aynı grubun Mayo Clinic ve PETHEMA skoruna göre yüksek riskli 52 SMM hastasıyla yaptığı başka bir çalışmada, tedavi rejimi olarak 8 siklus KRd'yi takiben 24 siklus lenalidomid idamesi (KRd-R) planlanmıştır. 27,3 aylık takip sonunda hastaların hepsi tedavi yanıtı iken %78 oranında tam yanıt sağlanmıştır. Beşinci yılda sadece hastaların %10'unda MM'ye progresyon saptanırken hiç ölümle karşılaşmamıştır (6).

HOVON grubunun, Mayo veya İspanyol grubunun kriterlerine göre yüksek ve IMWG tarafından çok yüksek riskli SMM hastaları bir kola KRd, diğer kola da lenalidomid-deksametazon (Rd) sonrasında 2 yıl boyunca lenalidomidle idame verilecek iki gruba randomize edilecekleri bir çalışması (NCT03673826) hala devam etmektedir ve sonuçları beklenmektedir.

Kür amaçlayan faz 2 GEM-CESAR çalışması da yüksek ve çok yüksek riskli SMM hastaları dahil edilerek yapılmıştır. İndüksiyon olarak verilen 4 haftalık 6 siklustan oluşan KRd tedavisini takiben yüksek doz melfalan ve ASCT, 2 Krd siklusuyla konsolidasyon ve 2 yıla kadar da lenalidomid-deksametazon idamesi uygulanmıştır. ORR indüksiyon sonrası %98, otoplog nakil sonrası %98 ve konsolidasyon sonrası %100'dür (17). Daratumumab monoterapi olarak ya da Krd ile kombine halde, ixazomib+Rd ile tek kollu çalışmalar da yapılmıştır.

SMM, aktif hastalığa yüksek progresyon riski barındırabilen heterojen klinik bir tanı olup, düşük risk grubundaki hastalar için gözlem bakım standardı olmayı sürdürürken yüksek riskli hastalar için bazı gruplar tarafından tedavi önerilmektedir. Rajkumar ve ark. (18) 20-20-20 kriterlerine göre düşük risk grubundaki hastalar için serum M protein, serum serbest hafif zincir düzeyleri, tam kan sayımı, kreatinin ve kalsiyumdan oluşan bir değerlendirmenin ilk 5 yıl boyunca 3-4 ayda bir yapılmasını önermektedir. Takip aralığı 5 yıldan sonra 6 ayda bir düşürülebilir. Takip sırasında kemik iliği plazma hücre oranı %20 ve üzerinde olan düşük risk grubundaki hastalar için hemoglobin değerindeki bir düşüşün eşlik ettiği monoklonal protein artışı durumunda tedavi verilmesinin düşünülmesini önermektedir. Bu öneriler böyle bir artışın 2 yıl içinde %90 üzerinde progresyon riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren verilere dayanmaktadır. MRG'de

yaygın infiltrasyon, soliter fokal ve şüpheli lezyonları olan hastalarda takip radyografi incelemenin 3-6 ay içinde yapılması önerilmiştir. Rajkumar ve ark. (18) başlangıçta düşük risk grubunda iken takip sırasında Mayo 2018 ya da IMWG kriterlerine göre yüksek risk kriterlerini karşılayan ya da tanı sırasında yüksek risk grubunda olan hastalara 2 yıl süreyle lenalidomid veya lenalidomid-deksametazon uygulanmasını ya da bir klinik araştırmaya alınmasını önermiştir. Lenalidomid ve Rd arasındaki seçimin hastanın yaşı, ek hastalıkları ve deksametazon toleransına göre hasta odaklı olması ve 4-6 tedavi döngüsünden sonra kök hücre toplanması önerilmiştir. Açık bir sağkalım avantajı olmamasına rağmen erken tedavinin önerilmesi kemik lezyonları, böbrek yetmezliği gibi ciddi morbidite yaratan uç organ hasarı riskini azaltmasına dayandırılmıştır (18).

NCCN klavuzu yüksek riskli SMM hastaları için klinik çalışmalara yönlendirme, seçilmiş hastalar için lenalidomid uygulanması ve 3 ayda bir izlemden oluşan üç seçenek sunar. Lenalidomid önerisi kategori 2B olarak tanımlanan düşük düzeyde kanıta dayanmaktadır (19). Kanada myelom araştırma ağı kılavuzunda ise tanıdan 2-3 ay sonra yeniden değerlendirme sırasında parametreler stabil saptanırsa ilk 5 yıl boyunca 4-6 ayda bir değerlendirme önerilmiştir (stabil seyrediyorsa aralıklar 6 aya uzatılır).

Sonuç olarak yüksek riskli SMM hastalarında onaylanmış standart bir tedavi yoktur. Yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Fakat bu çalışmalarda, dahil edilen hasta sayıları azdır ve farklı risk belirleme kriterleri kullanılmıştır ayrıca bu risk tanımlamaları arasında uyumsuz sonuçlar da bulunmaktadır. Çalışmaların kısıtlayıcılıkları nedeniyle genele yayılabilecek sonuçlar elde edilememiştir (20). Uygulanan tedavilerle ileride biyolojik olarak daha karmaşık myelom klonları oluşabileceği ya da tedavi ilişkili toksisiteler ve maliyet etkinliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu alanda bilgilerimizin artması için seçilmiş hastalarda tedavi tercih edilmesi ve öncelikle bu hastaların çalışma gruplarına alınması akılcı görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 1980;302:1347-1349.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-757.
3. Nsiala L, Bobin A, Levy A, Gruchet C, Sabirou F, Gardeney H, Cailly L, Manier S, Moya N, Tomowiak C, Guidez S, Leleu X, Decaux O. Smoldering multiple myeloma: biology, clinical manifestations and management. Leuk Lymphoma. 2022;63:518-529.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.
5. Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Rögnvaldsson S, Óskarsson JP, Sigurðardóttir GÁ, Þórðardóttir ÁR, Viðarsson B, Önundarson PT, Agnarsson BA, Sigurðardóttir M, Þorsteinsdóttir I, Ólafsson Í, Eypörsson E, Jónsson Á, Berlanga O, Hultcrantz M, Durie BGM, Löve TJ, Harding S, Landgren O, Kristinsson SY. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. Nat Med. 2023;29:467-472.
6. Bolli N, Sgherza N, Curci P, Rizzi R, Strafella V, Delia M, Gagliardi VP, Neri A, Baldini L, Albano F, Musto P. What is new in the treatment of smoldering multiple myeloma? J Clin Med. 2021;10:421.

7. Mejia Saldarriaga M, Rossi A. Smoldering myeloma treatment: who, what, and when. *Cancer J.* 2021;27:185-189.
8. Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehnert N, Seckinger A, Granzow M, Raab MS, Ho AD, Goldschmidt H, Hose D. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol.* 2013;31:4325-4332.
9. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, De Larrea CF, Morgan GJ, Merlini G, Goldschmidt H, Gheraldes C, Gozzetti A, Kyriakou C, Garderet L, Hansson M, Zamagni E, Fantl D, Leleu X, Kim BS, Esteves G, Ludwig H, Usmani S, Min CK, Qi M, Ukrepec J, Weiss BM, Rajkumar SV, Durie BGM, San-Miguel J. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J.* 2020;10:102.
10. Kreinin N, Gertz MA. Understanding high-risk smoldering multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2023;64:1361-1372.
11. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, van der Velden VHJ, Pérez-Morán JJ, Vidriales MB, García-Sanz R, Jimenez C, González M, Martínez-López J, Corral-Mateos A, Grigore GE, Fluxá R, Pontes R, Caetano J, Sedek L, Del Cañizo MC, Bladé J, Lahuerta JJ, Aguilar C, Báez A, García-Mateo A, Labrador J, Leoz P, Aguilera-Sanz C, San-Miguel J, Mateos MV, Durie B, van Dongen JJM, Orfao A. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia.* 2017;31:2094-2103.
12. Madan S, Kyle RA, Greipp PR. Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:300.
13. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, Go R, Dispenzieri A, Kapoor P, Lust JA, Dingli D, Lin Y, Russell SJ, Leung N, Gertz MA, Kyle RA, Bergsagel PL, Rajkumar SV. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2016;6:e454.
14. Abdallah NH, Lakshman A, Kumar SK, Cook J, Binder M, Kapoor P, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Lin Y, Kourelis T, Warsame R, Bergsagel L, Rajkumar SV. Mode of progression in smoldering multiple myeloma: a study of 406 patients. *Blood Cancer J.* 2024;14:9.
15. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orłowski RZ, Kaufman JL, Yacoub AM, Buadi FK, O'Brien T, Matous JV, Anderson DM, Emmons RV, Mahindra A, Wagner LI, Dhodapkar MV, Rajkumar SV. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;38:1126-1137.
16. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, Tajeja N, Kazandjian D, Mailankody S, Wu P, Morrison C, Costello R, Zhang Y, Burton D, Mulquin M, Zuchlinski D, Lamping L, Carpenter A, Wall Y, Carter G, Cunningham SC, Gounden V, Sissung TM, Peer C, Maric I, Calvo KR, Braylan R, Yuan C, Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Kong KA, Weng L, Faham M, Lindenberg L, Kurdziel K, Choyke P, Steinberg SM, Figg W, Landgren O. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1:746-754.
17. Mateos MV, Lopez JM, Otero PR, Calle VG, Gonzalez MS, Oriol A, Gutierrez NC, Paiva B, Tamayo RR, Dachs LR, Alvarez MA, Calasanz MJ, Bargay J, Gonzalez AP, Amor A, Escalante F, Iñigo B, Puig N, De La Rubia J, Teruel AI, Miguel JS. Curative Strategy (GEM-CESAR) for high-risk smoldering myeloma (SMM): carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with Krd and maintenance with Rd. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):781.
18. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2022;12:129.
19. NCCN guideline multiple myeloma version 4.2024.
20. Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2022;140:828-838.

## MYELOMDA GÜNCEL RİSK BELİRLEME VE NAKLE UYGUN HASTADA BİRİNCİ SIRA TEDAVİ STRATEJİLERİ

### ÖZET

Bu derlemede, nakle uygun yeni tanı multipl myelom hastalarında güncel risk belirleme yaklaşımını ve birinci sıra tedavi stratejilerini, son yıllarda hızla değişen literatür ışığında değerlendirdik. Multipl myelomda tedavi başarısının yalnızca klasik yanıt oranlarıyla değil, aynı zamanda minimal rezidüel hastalık negatifliği ve uzun süreli progresyonsuz sağkalımla tanımlanması gerektiği artık çok daha açık hale gelmiştir. Bu nedenle güncel yaklaşım, tanı anındaki biyolojik riskin daha doğru tanımlanması ve bu risk düzeyine göre tedavi yoğunluğunun bireyselleştirilmesi üzerine kurulmaktadır. Risk sınıflamasında ISS ve R-ISS gibi geleneksel modeller klinik pratiğin temelini oluşturmaya devam etmekle birlikte, günümüzde bu sistemlerin hastalığın moleküler heterojenitesini tam olarak yansıtmada yetersiz kaldığı görülmektedir. Özellikle 1q kazanımı, TP53 bozuklukları, del(17p), 1p delesyonu ve çift vuruş özellikleri gibi yüksek risk biyolojisini daha iyi tanımlayan yeni parametreler, IMS-IMWG 2024/2025 konsensusuyla birlikte daha özgül bir çerçeveye oturmuştur. Böylece “yüksek risk” kavramının aşırı genişletilmesinin önüne geçilmesi ve gerçekten kötü prognozlu hastaların daha doğru biçimde ayırt edilmesi amaçlanmaktadır. Tedavi stratejileri açısından bakıldığında, nakle uygun hastalarda amaç derin yanıt elde etmek, bu yanıtı otolog kök hücre nakli ile pekiştirmek ve idame tedavisiyle mümkün olduğunca uzun süre korumaktır. Bu bağlamda anti-CD38 monoklonal antikor içeren dördümlü indüksiyon rejimlerinin, özellikle daratumumab-VRd ve izatüksimab-VRd kombinasyonlarının, klasik üçlü rejimlere kıyasla daha yüksek MRD negatifliği ve daha üstün progresyonsuz sağkalım sağladığı görülmektedir. Bununla birlikte, güncel ajanların varlığına rağmen otolog nakil halen tedavi algoritmasının merkezinde yer almaktadır. Seçilmiş yüksek riskli olgularda tandem nakil, konsolidasyon veya daha yoğun idame yaklaşımları da gündeme gelebilmektedir. İdame tedavisi bölümünde lenalidomid standart riskli hastalarda temel seçenek olmayı sürdürürken, yüksek riskli ya da MRD pozitif hastalarda proteazom inhibitörü temelli veya anti-CD38 içeren kombinasyonların daha rasyonel olabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca MRD'nin yalnızca prognostik bir belirteç değil, aynı zamanda tedavinin süresi ve yoğunluğunu yönlendirebilecek

Dr. Ömür Gökmen Sevindik<sup>1</sup>  
Dr. Ali Zahit Bolaman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

### E-posta:

omurgok17@gmail.com

### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Risk sınıflaması, Otolog kök hücre nakli, Minimal rezidüel hastalık

dinamik bir araç haline geldiği görülmektedir. Önümüzdeki dönemde MRD-adapte, risk temelli ve daha kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının klinik uygulamada daha belirgin yer bulacağı kanaatindeyiz.

## GİRİŞ

Multipl myelom (MM), son yıllarda tedavi alanındaki hızlı gelişmeler sayesinde sağkalımın belirgin biçimde iyileştiği bir plazma hücreli neoplazmdir (1). 1990'larda 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranı %32 civarındayken, günümüzde %60'ın üzerine çıkmıştır (1,2). Özellikle transplantasyona uygun (genel durumu iyi, organ rezervleri yeterli ve genellikle <70 yaş) yeni tanı MM hastalarında, otolog kök hücre nakli (OKHN/ASCT) içeren tedavi stratejileri ve ardışık yenilikçi ajan kombinasyonları sayesinde standart riskli hastaların yarısından fazlasında 10 yılı aşan sağkalımlar elde edilmektedir (3,4,5).

MM'nin tedavi başarısında en önemli faktör, derin ve kalıcı yanıt sağlanmasıdır. Minimal rezidüel hastalık (MRD) düzeyinde negatiflik, son yıllarda sağkalımın en güçlü öngörücülerinden biri olarak tanımlanmıştır (6,9). Bu nedenle, birinci basamak tedavide hedef yalnızca hematolojik yanıt değil, MRD negatifliği ve uzun süreli progresyonsuz sağkalım (PFS) elde etmektir (6,7,8,9).

Bu derlemede, transplantasyona uygun yeni tanı MM olgularında birinci basamak tedavi 2024-2025 dönemi güncel literatür temelinde incelenmektedir. Tedavi planlamasının her adımı-risk sınıflaması, indüksiyon, mobilizasyon ve yüksek doz tedavi, konsolidasyon, idame tedavisi ve MRD yönelimli yaklaşımlar-güncel klinik çalışmalar ışığında detaylandırılmıştır. Ayrıca PERSEUS, GRIFFIN, GMMG-HD7 ve AURIGA gibi faz II-III çalışmalar karşılaştırmalı biçimde özetlenmiş, IMS-IMWG 2024-2025 risk sınıflaması ve klinik algoritmalar ve tablolarla desteklenmiştir (10).

## RİSK SINIFLAMASI

Yeni tanı MM'de prognostik risk sınıflaması, tedavi kararını yönlendiren en kritik basamaktır. Geleneksel Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS), serum albumin ve  $\beta_2$ -mikroglobulin düzeyine dayanarak klinik riski tanımlarken; 2015 tarihli Revize ISS (R-ISS), buna sitogenetik yüksek risk anomalileri [del(17p), t(4;14), t(14;16)] ve yüksek serum laktat dehidrogenaz düzeyini eklemiştir (16,17). Ancak bu sınıflama günümüz moleküler heterojenitesini tam yansıtmadığı için, son yıllarda çok sayıda model geliştirilmiştir (18,19).

## R2-ISS VE AŞIRI GENİŞLEME SORUNU

Yakın dönemde önerilen R2-ISS, klasik ISS parametrelerine ek olarak 1q kazanımı/amplifikasyonu [gain/amp(1q)] gibi yeni sitogenetik değişkenleri de içermiştir (20). Ancak 1q anomalisinin tek başına yüksek risk olarak kabul edilmesi, olguların yarısından fazlasını yüksek risk kategorisine sokmuş ve modelin klinik ayırım gücünü azaltmıştır (20,21,22). Bu durum, "yüksek risk" tanımının fazla genişleyerek gerçek biyolojik kötü prognozlu grubu ayırt edememesi sorununu gündeme getirmiştir (22,23).

## IMS-IMWG 2024/2025 KONSENSUSU: YENİ YAKLAŞIM

Bu nedenle Uluslararası Myelom Derneği (IMS) ve Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) 2024 sonunda yeni bir yüksek risk konsensusu yayımlamıştır (24). Bu model, önceki sistemlere göre hem daha özgül hem de biyolojik olarak anlamlı kriterlere dayanmaktadır.

## Yüksek RİSK OLARAK KABUL EDİLEN TEKİL ANORMALLİKLER

- 1. del(17p) (veya TP53 Mutasyonu):** Kopya kaybı oranı  $\geq$ %20 ise yüksek risk kabul edilir; TP53 mutasyonu da varyant allel frekansından bağımsız eşdeğer risk taşıır (24,25).
- 2. Bialelik 1p32 Delesyonu:** Her iki allelde 1p32 kaybı; tek başına yüksek risk olarak tanımlanır (24,26).
- 3. İzole Biyokimyasal Yüksek Risk:**  $\beta_2$ -mikroglobulin  $\geq$ 5,5 mg/L ve kreatinin  $<$ 1,2 mg/dL kombinasyonu (ISS evre III), yeni sınıflamada bağımsız bir yüksek risk parametresi olarak tanımlanmıştır (27).

## “ÇİFT VURUŞ” (DOUBLE-HIT) KOMBİNASYONLAR

Aşağıdaki orta riskli anomalilerden en az ikisinin birlikte saptanması da yüksek risk kabul edilir (24,25,26):

- t(4;14), t(14;16) veya t(14;20) translokasyonları (IgH ilişkili),
- gain(1q) veya amp(1q  $\geq$ 4 kopya),
- monoallelik del(1p32).

Bu çerçevede amp(1q) tek başına yüksek risk değildir; ancak t(4;14), t(14;16) veya monoallelik del(1p32) gibi ek anormalliklerle birlikte bulunduğu hastayı yüksek risk sınıfına taşıır (23,24,25,26,28).

## KLİNİK DAĞILIM VE PROGNOSTİK ANLAM

Bu yeni tanıma göre, transplant adayı yeni tanı MM hastalarının yaklaşık %20'si yüksek risk grubuna girmektedir (24,28). Bu oran, eski R-ISS tanımına göre daha dardır ve gerçek kötü prognozlu olguları daha iyi temsil eder. FORTE çalışmasının alt grup analizinde, tanı anında  $\geq$ 2 yüksek risk anormalliği (double-/triple-hit) taşıyan hastalarda 4 yıllık OS %63 iken, tek anormallikte %83, yüksek risk anormalliği olmayanlarda %94 bulunmuştur (29). Bu veriler, birden fazla genetik bozukluğa sahip hastaların “ultra yüksek risk (UHR)” alt grubunu oluşturduğunu göstermektedir (29,30,31).

## TEDAVİYE YANSIMASI

Bu risk sınıflaması, tedavi stratejilerini doğrudan etkilemektedir. Standart risk olgularda kanıta dayalı üçlü veya dörtlü protokollerle mükemmel sağ kalımlar elde edilirken; yüksek risk olgularda daha agresif, intensif veya yenilikçi yaklaşımlar (örneğin; quadruplet indüksiyon, çift transplant veya kombinasyon idame) önerilmektedir (24,26,32). Ayrıca, amp(1q) gibi anormalliklerin tek başına yüksek risk tanımlamadığının altı özelliklerle çözülmüştür; IMWG 2025 rehberi, amp(1q) saptanan fakat eşlik eden başka risk belirteci olmayan olguların ara risk kategorisinde değerlendirilmesini önermektedir (24,25).

## İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Transplantasyona uygun MM hastalarında birinci basamakta amaç, otolog kök hücre nakli öncesi maksimum tümör yükü azaltımı ve derin hematolojik yanıt elde etmektir (33,34,35). 2000'li yılların başından itibaren proteazom inhibitörleri (PI) ve immünomodülatör ilaçların (IMiD) kombinasyonları bu alanda devrim yaratmıştır.

## TRİPLET REJİMLERİN TEMELİ (VRd, KRd)

Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRd), 2010'lardan itibaren transplant öncesi standart indüksiyon olarak kabul edilmiştir (33,34,35,36).

SWOG S0777 (Lancet 2016) çalışmasında VRd, lenalidomid + deksametazona (Rd) kıyasla PFS'yi 43 aya karşı 30 ay (HR: 0,71) ve OS'yi 75 aya karşı 64 ay (HR: 0,71) uzatmıştır (37).

IFM/DFCI 2009 (NEJM 2017) ve DETERMINATION (NEJM 2022) çalışmalarında VRd + erken ASCT kolu, sadece VRd + gecikmiş ASCT'ye göre anlamlı PFS üstünlüğü (47 ay vs. 35 ay) göstermiştir (38,39).

Bu veriler, üçlü PI + IMiD + steroid kombinasyonunun transplant öncesi yeni standart olduğunu doğrulamıştır.

Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd) rejimi, FORTE faz II/III çalışmasında KCD'ye kıyasla daha yüksek MRD-negatiflik (%58 vs. %46) ve uzun PFS ile öne çıkmıştır (40,41). Bu veriler yüksek risk sitogenetiği olan olgularda karfilzomib bazlı indüksiyonun tercih edilebileceğini düşündürmektedir (41,42).

## QUADRUPLLET REJİMLERİN YÜKSELİŞİ (ANTI-CD38 EKLENMESİ)

### Daratumumab + VRd (D-VRd)

GRIFFIN faz II (Blood 2020, final 2023) çalışmasında D-VRd kolu, VRd'ye kıyasla stringent CR oranında (%67 vs. %48) ve MRD  $10^{-5}$  negatiflikte (%64 vs. 44) üstünlük göstermiştir (43,44).

Takip süresinde 4-yıllık PFS %87 vs. %70 (HR: 0,45) saptanmıştır (44).

Bu çalışma, daratumumab eklemenin erken dönem derin yanıt ve uzun dönem PFS açısından belirgin yarar sağladığını ilk kez göstermiştir.

### PERSEUS FAZ III (NEJM 2024)

Yedi yüzden fazla transplant adayı yeni tanı MM hastasında D-VRd vs. VRd karşılaştırılmıştır (45).

- **48. ay PFS:** %84,3 vs. %67,7 (HR: 0,42,  $p<0,001$ ).
- **$\geq$ CR:** %87,9 vs. %70,1.
- **MRD  $10^{-5}$  negatiflik:** %75,2 vs. %47,5.
- **MRD  $10^{-6}$  negatiflik:** %65,3 vs. %34,6.

Toksosite profili benzer olup, enfeksiyon (%27 vs. 22) ve hematolojik AEs hafif artmıştır (45)

Sonuç: D-VRd + D-R idame, transplant adayı hastalarda yeni küresel standart haline gelmiştir (45,46,47).

### izatuksimab + VRd (Isa-VRd)

GMMG-HD7 faz III (JCO 2025) çalışması, Isa-VRd'nin VRd'ye kıyasla indüksiyon sonu MRD  $10^{-5}$  negatiflikte %66 vs. %48 oranında üstünlük sağladığını göstermiştir (48).

ASCT sonrası MRD-negatiflik oranı da Isa-VRd kolunda %53, kontrol kolunda %38'dir (48).

Toksosite profili VRd ile benzer seyretmiş, nöropati ve hematolojik toksisite oranları anlamlı fark göstermemiştir (48,49).

Bu veriler, daratumumaba alternatif olarak izatuksimabın da quadruplet stratejide güçlü bir seçenek olduğunu göstermektedir (48,49,50).

## Diğer Quadruplet Rejimler

CASSIOPEIA (Lancet 2019) çalışmasında Dara-VTD vs VTD, sCR (%29 vs. 20) ve PFS (HR: 0,47) açısından belirgin fark sağlamıştır (51).

GMMG-CONCEPT (Blood 2023) çalışması, yüksek risk MM'de Isa-KRd rejimiyle MRD 10<sup>-6</sup> negatiflik oranını %70'e kadar bildirmiştir (52).

Bu sonuçlar, quadrupletlerin sınıf etkisini desteklemektedir.

## QUADRUPLİTLERİN GENEL YORUMU

Birden fazla randomize çalışma, anti-CD38 eklenmesinin hem standart hem yüksek risk gruplarda derin ve kalıcı remisyon sağladığını göstermiştir (44,45,46,47,48,49,51,52,53). MRD-negatiflik oranlarının %70-75'e ulaşması, 2000'lerde mümkün olmayan sağkalım hedeflerini yeniden tanımlamıştır.

Güncel IMWG/EHA-EMN 2025 kılavuzları, transplant adayı olgularda mümkünse anti-CD38 içeren quadruplet rejimlerin (D-VRd veya Isa-VRd) tercih edilmesini önermektedir; olanak yoksa VRd veya KRd uygulanabilir (54,55,56).

## KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU VE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ (ASCT)

### Mobilizasyon

Quadruplet tedaviler sonrası kök hücre toplama başarısı, G-CSF ± pleriksafor destekli stratejilerle genellikle %95'in üzerindedir (57,58,59).

Anti-CD38 alan hastalarda CD34<sup>+</sup> mobilizasyonu bazen zorlaşabilir; bu nedenle pleriksaforun erken preemptif kullanımı önerilir (57,58).

### Koşullandırma (Conditioning) ve Transplant

Standart yüksek doz melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) sonrası otolog kök hücre infüzyonu MM'de hala altın standarttır (38,39,60).

IFM/DFCI 2009 ve DETERMINATION çalışmaları, modern ilaç döneminde bile erken ASCT'nin PFS avantajını (47 vs. 35 ay) koruduğunu göstermiştir (38,39).

EMN02/HO95 faz III çalışmasında da ASCT, VRd yalnız tedaviye kıyasla PFS'de HR 0,58 oranında üstün bulunmuştur (61).

## TANDEM ASCT ve KONSOLİDASYON

EMN02 alt analizlerinde, yüksek riskli hastalarda ardışık iki ASCT (tandem) uygulanması 5 yıllık PFS ve OS'yi anlamlı uzatmıştır (PFS %53 vs. %45; OS %80 vs. %73) (61,62).

Tandem yaklaşımı özellikle del(17p) veya çift-vuruş (double-hit) genetik yapıda düşünülmelidir (62,63,64).

Alternatif olarak, post-ASCT konsolidasyon (örneğin; 2 kür VRd veya D-VRd) MRD negatifliğini derinleştirebilir (43,44,45,61).

Fakat dörtlü tedaviler çağında özellikle MIDAS çalışmasının da sonuçları doğrultusunda yüksek riskli hastalarda dahi tandem naklin rolü ciddi anlamda sorgulanmaktadır.

## İDAME TEDAVİSİ (MAINTENANCE THERAPY)

### Genel Kavram

Otolog transplant sonrası idame tedavisi, myelomda uzun dönem hastalık kontrolü ve sağkalım iyileştirmesinin en önemli basamağıdır (65,66).

İdame tedavisiyle hedef; rezidüel klonları baskılayarak MRD negatifliğini sürdürmek, relapsı geciktirmek ve OS'yi uzatmaktır (65,66,67,68).

### Lenalidomid Monoterapisi

Bir dizi faz III çalışma ve meta-analiz, ASCT sonrası lenalidomid idamesinin progresyonsuz ve OS'yi anlamlı derecede uzattığını göstermiştir (69,70,71,72,73).

- **CALGB-100104 (NEJM 2012):** Plaseboya kıyasla PFS'de 46,6 vs. 27 ay (HR 0,48,  $p<0,001$ ).
- **IFM-2005-02 (NEJM 2012):** PFS 41 vs. 23 ay (HR: 0,50), OS'de %8 mutlak iyileşme.
- **Myeloma XI (Lancet Oncol 2023):** 3 yıl sonunda PFS %68 vs. %49; HR: 0,54.
- **McCarthy et al. (68) meta-analysis (JCO 2017):** 3 çalışma,  $n=1208$ ; OS avantajı (HR: 0,75) ve PFS'de %50 risk azalması.

Yan etkiler çoğunlukla hematolojik sitopeniler, diyare, yorgunluk ve sekonder primer malignite riskinde hafif artıştır (%6-8) (73,74).

Bu nedenle, tolere edilebildiği sürece  $\geq 2$  yıl veya progresyona kadar lenalidomid idamesi önerilir; standart-risk hastalarda tek ajan lenalidomid, küresel konsensustur (68,69,70,71,72,73).

### Proteazom İnhibitörü Ekli İdame

Yüksek risk sitogenetik alt gruplarda (özellikle t(4;14), del(17p), 1p delesyonu) tek ajan lenalidomid yetersiz kalabilir (75,76,77,78).

- **HOVON-65/GMMG-HD4 (JCO 2012):** ASCT sonrası bortezomib idamesi, talidomide kıyasla HR hastalarda PFS (35 ay vs. 28 ay) ve OS (HR: 0,75) üstünlüğü sağlamıştır (75).
- **FORTE (JCO 2021):** ASCT sonrası karfilzomib + lenalidomid (KR) idamesi, tek ajan lenalidomide kıyasla 3-yıl PFS %75 vs. 50 (HR: 0,46) ile belirgin üstünlük göstermiştir (40,41,76).

Bu nedenle, yüksek riskli olgularda PI ekli idame - özellikle bortezomib veya karfilzomib - önerilmektedir (75,76,77).

### ANTI-CD38 ANTİKORU EKLI İDAME (D-R KOMBİNASYONU)

AURIGA faz III (Blood 2024), transplant sonrası VGPR veya daha iyi yanıtla ama MRD-pozitif kalan 200 hastayı lenalidomid  $\pm$  daratumumab idamesine randomize etmiştir (79,80,81).

- **12. ay MRD-negatiflik:** D-R %50,5 vs. R %18,8 ( $p<0,0001$ ).
- **30 ay PFS:** %82,7 vs. %66,4 (HR: 0,53,  $p<0,05$ ).
- **MRD  $10^{-6}$  negatiflik:** %23 vs. 5 ( $p<0,001$ )
- **Grade 3/4 nötropeni:** %54 vs. 47; enfeksiyon: %19 vs. 13.

Sonuç olarak daratumumab eklenmesi, MRD dönüşüm oranını ~4-5 kat artırmış ve PFS'ye yansımıştır (79,80,81).

Güncel IMS/EMN 2025 konsensusu, özellikle indüksiyonda anti-CD38 almamış MRD-pozitif olgularda D-R idamesinin yeni standart haline geldiğini belirtmektedir (82).

### SÜRE VE BİREYSELLEŞTİRME

- **Standart risk:** R idamesi  $\geq 2$  yıl veya progresyona kadar.
- **Yüksek risk:** R + PI veya R + anti-CD38 kombinasyonu, tercihen progresyona dek.
- **MRD-negatif ve düşük risk:** 2-3 yıl sonunda kesme düşünülebilir (deneyeldir).

İdame süresince nötropeni, tromboz ve enfeksiyon riski için destekleyici önlemler alınmalıdır (ASA veya NOAC profilaksisi, G-CSF gerektiğinde) (73,79).

## MRD-Yönelimli Stratejiler (MRD-Adapted Therapy)

### MRD Ölçümü

IMWG 2021 tanımı,  $\geq 10^{-5}$  duyarlılıkta kemik iliği MRD negatifliği + fonksiyonel görüntüleme (PET-BT veya DW-MRG) ile hastalık kanıtı olmamasını şart koşar (83).

MRD, artık yalnız prognostik değil, tedavi kararlarını yönlendiren bir biyobelirteçtir (84,85).

## TEDAVİNİN MRD'YE GÖRE AZALTILMASI (DE-ESKALASYON)

MASTER çalışması (JCO 2023), 123 transplant adayı hastada dara-KRd + ASCT sonrası MRD-adapte konsolidasyon tasarımını kullanmıştır (86,87).

- Ardışık iki MRD-negatif ölçüm elde edenler tedaviyi kesmiş, yalnız izleme alınmıştır.
- **MRD-negatiflik  $\geq 10^{-5}$ :** %80;  **$10^{-6}$ :** %66.
- **2-yıl PFS:** tüm grupta %87; 0-1 HRCA'da %91-97,  $\geq 2$  HRCA'da %58.

Bu sonuçlar, standart/ara risk hastalarda MRD kılavuzlu tedavi kesmenin güvenli olabileceğini, fakat ultra-HR olgularda erken kesmenin nüks riski doğurduğunu göstermiştir (87,88).

## MRD-POZİTİF HASTALARDA İNTENSİFİKASYON

AURIGA çalışması bu stratejinin en somut örneğidir: MRD-pozitif transplant sonrası hastalarda D-R idamesi, MRD dönüşümünü %50 vs. %19 sağlayarak PFS avantajına yol açmıştır (79,80,81).

Benzer biçimde, devam eden ADVANCE ve SWOG S1803 çalışmaları, MRD durumuna göre idame süresini veya ilave tedavi kararlarını araştırmaktadır (89,90).

## KILAVUZ GÖRÜŞÜ VE PRATİK YANSIMA

Henüz MRD-adaptif stratejiler rutin standarda geçmemiştir (83,84,85,88).

Ancak IMWG, MRD'nin bireysel tedavi süresi ve yoğunluğunu belirlemede yardımcı olabileceğini; MRD-negatif standart risk hastalarda 2-3 yıl sonra idame sonlandırmanın makul bir seçenek olabileceğini belirtmektedir (83,84).

Regülatör otoriteler (örneğin; EMA, FDA) ise "sürdürülebilir MRD negatifliğini ( $\geq 12$  ay)" gelecekteki onay eşiği olarak değerlendirmeye başlamıştır (91).

## ÖZET ÖNERİ

| Klinik Tablolar ve Karar Ağaçları |   |                       |
|-----------------------------------|---|-----------------------|
| Risk grubu                        | Önerilen idame stratejisi                 | Süre                  |
| Standart                          | Lenalidomid (10-15 mg/gün)                | ≥2 yıl veya P/D kadar |
| Yüksek                            | Lenalidomid + bortezomib veya karfilzomib | Progresyona kadar     |
| MRD-pozitif (anti-CD38 almamış)   | Lenalidomid + daratumumab                 | Progresyona kadar     |
| MRD-negatif, düşük risk           | R idame 2-3 yıl, sonra bireysel kesme     | Deneyisel             |

**Tablo 1. Transplantasyona uygun yeni tanı MM hastalarında risk durumuna göre özet tedavi stratejisi**

| Risk grubu                 | İndüksiyon (4-6 kür)  | Konsolidasyon/ASCT sonrası yaklaşım   | İdame tedavisi  |
|----------------------------|---|---|---|
| Standart risk              | - Tercihen daratumumab + VRd (D-VRd)<br>- Alternatif: VRd veya KRd (toleransa göre)<br>- ≥VGPR elde edilene kadar 4 kür (gerekirse 6) | - Yüksek doz melphalan (200 mg/m <sup>2</sup> ) + ASCT<br>- Gerekirse 1-2 kür konsolidasyon (örneğin; D-VRd)    | - Lenalidomid (10-15 mg/gün, 2 yıl veya P/D kadar)<br>- MRD negatifliği sağlanırsa 2-3 yıl sonunda kesme bireysel olarak değerlendirilebilir                        |
| Yüksek risk                | - Tercihen quadruplet rejim (D-VRd veya lsa-VRd)<br>- Alternatif: KRd (özellikle del17p durumunda)                                    | - ASCT standarttır<br>- “Çift vuruş” (≥2 HRCA) varlığında tandem ASCT veya konsolidasyon (2 kür D-VRd) önerilir | - Lenalidomid + PI (bortezomib/karfilzomib)<br>- Lenalidomid + daratumumab (MRD pozitif veya HR olgular için güçlü kanıt)<br>- İdame progresyona kadar sürdürülmeli |
| MRD pozitif (ASCT sonrası) | - (MRD'ye göre ek 2 kür konsolidasyon düşünülebilir)  | - AURIGA verisine göre daratumumab + lenalidomid idamesi MRD dönüşümünü 4-5 kat artırır                         | - D-R kombinasyonu veya R + PI tercih edilir  |
| MRD negatif, düşük risk    | - D-VRd veya VRd sonrası ASCT   | - MRD takibi sürdürülür   | - Lenalidomid 2-3 yıl, ardından gözlem (deneyseldir)  |

**Tablo 2. Transplantasyona uygun yeni tanı multipl myelom için tedavi karar algoritması**

|  |
|--|
| <b>1. Tanı anı</b>   |
| Hastanın transplant uygunluğu değerlendirilir (yaş <70, komorbidite, performans durumu)          |
| Sitogenetik inceleme [FISH ile del17p, 1p32, 1q, t(4;14), t(14;16), t(14;20)] yapılı             |
| IMS-IMWG 2024/2025 kriterlerine göre risk sınıfı belirlenir (24,25)                              |
| <b>2. İndüksiyon</b>   |
| <b>Standart risk:</b> D-VRd (4 kür)  |
| <b>Yüksek risk:</b> D-VRd veya Isa-VRd; mümkün değilse KRd                                       |
| İndüksiyon sonunda $\geq$ VGPR ve MRD $10^{-5}$ negatiflik hedeflenir (44,45,46,47,48)           |
| <b>3. Kök hücre mobilizasyonu ve ASCT</b>  |
| Yüksek doz melphalan (200 mg/m <sup>2</sup> ).   |
| Hedef: Derin yanıtli remisyon, MRD-negatiflik (38,39,60,61)                                      |
| <b>4. Konsolidasyon</b>  |
| MRD pozitif veya suboptimal yanıt varsa 2 kür VRd veya D-VRd                                     |
| Yüksek risk olguda tandem ASCT düşünülebilir (61,62)   |
| <b>5. İdame</b>  |
| <b>Standart risk:</b> Lenalidomid monoterapi ( $\geq$ 2 yıl)                                     |
| <b>Yüksek risk:</b> Lenalidomid + PI veya D-R  |
| <b>MRD pozitif:</b> D-R kombinasyonu   |
| <b>MRD negatif, düşük risk:</b> R idamesi 2-3 yıl, sonra bireysel kesme (68-82)                  |
| <b>6. Takip</b>  |
| MRD 6-12 ay aralıklarla izlenebilir (83,84,85,86,87)   |
| Nüks veya progresyon gelişirse ikinci basamak tedavi planlanır (reindüksiyon $\pm$ ikinci ASCT). |

## Sonuç

2025 itibariyle transplantasyona uygun yeni tanı MM hastalarının birinci basamak tedavisi, quadruplet indüksiyon + ASCT + kişiselleştirilmiş idame paradigması üzerine oturmuştur (10,11,12,13,14,15,44,45,46,47,48,79,80,81,82).

Daratumumab veya izatuksimab içeren dördümlü rejimler, klasik üçlü kombinasyonlara göre hem MRD negatiflik hem PFS açısından üstünlük sağlamış, PERSEUS, GRIFFIN ve GMMG-HD7 çalışmalarıyla bu etki yüksek düzey kanıta kavuşmuştur (44,45,46,47,48).

ASCT, halen en güçlü remisyon derinleştirici araçtır; tandem uygulama seçilmiş yüksek risk (HRCA) hastalarda ek kazanç sağlayabilir (61,62).

Transplant sonrası idame tedavisinde, lenalidomid standardını korurken; yüksek risk ve MRD pozitif olgularda bortezomib, karfilzomib veya daratumumab eklenmesiyle "derin remisyonun sürdürülmesi" hedeflenmektedir (75,76,77,78,79,80,81,82).

AURIGA verileri, MRD yönelimli intensifikasyonun potansiyel yeni standart olabileceğini göstermiştir (79,80,81).

Sonuç olarak, standart risk hastalarda daratumumab bazlı quadruplet → ASCT → lenalidomid idamesiyle 5 yıllık OS oranı %85-90 düzeylerine ulaşmıştır (44,45,54,55).

Yüksek risk veya UHR (double/triple-hit) hastalarda ise tedavi yaklaşımı daha agresif planlanmalı, MRD yönelimli ve kombinasyon idame stratejileriyle takip edilmelidir (24,25,29,30,31,32,79,80,81,82).

Yakın gelecekte MRD'nin düzenleyici düzeyde "biyobelirteç" statüsüne geçmesiyle, tedavi süresi ve yoğunluğu bireyselleştirilebilecek; "fonksiyonel kür" olasılığı giderek daha somut hale gelecektir (83,84,85,86,87,88,89,90,91).

## KAYNAKLAR

1. Siegel DS,, et al. Blood Cancer J. 2022;12:25.
2. Kumar SK, Dispenziari A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014;28:1122-1128.
3. Palumbo A, Anderson KC. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;364:1046-1060.
4. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Fermanand JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017;376:1311-1320.
5. Sonneveld P, et al. Haematologica. 2024;109(3):563-575.
6. Perrot A,, et al. J Clin Oncol. 2018;36:2881-2889.
7. Facon T, et al. Lancet Oncol. 2023;24:1028-1040.
8. Rawstron AC, et al. Blood. 2016;128:2773-2779.
9. Munshi NC, et al. JAMA Oncol. 2017;3:1-9.
10. Voorhees PM, et al. Blood. 2020;136:936-945.
11. Sonneveld P, et al. Blood Cancer J. 2024;14:36.
12. Costa LJ, et al. Blood Adv. 2024;8:345-356.
13. Landgren O, et al. Haematologica. 2025;110(2):223-240.
14. Moreau P, et al. Lancet Oncol. 2025;26:150-167.
15. Sonneveld P, Cavo M, et al. Haematologica. 2025;110(5):770-789.
16. Greipp PR, et al. Blood. 2005;105:4219-4223.
17. Palumbo A, et al. Blood. 2015;126:831-835.
18. D'Agostino M, et al. Leukemia. 2020;34:2243-2252.
19. Walker BA, et al. Leukemia. 2023;37:517-530.
20. D'Agostino M, et al. JCO. 2022;40:1236-1249.
21. Chng WJ, et al. Leukemia. 2024;38:255-268.
22. Sonneveld P, et al. Leukemia. 2024;38:1103-1112.
23. Avet-Loiseau H, et al. Blood Adv. 2025;9:185-197.
24. IMWG-IMS Consensus. Haematologica. 2025;110(6):1011-1028.
25. Avet-Loiseau H, et al. Haematologica. 2025;110(6):1029-1043.
26. Gay F, et al. Blood. 2021;138:496-509.
27. Kyle RA, Rajkumar SV. Blood. 2020;135:1066-1079.
28. Gay F, et al. Blood. 2024;144:125-137.
29. Gay F, et al. JCO. 2021;39:3007-3019.

30. Derman BA, et al. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:185.e1-185.e9.
31. Dimopoulos MA, et al. *Blood.* 2023;142:2101-2112.
32. Cavo M, et al. *Haematologica.* 2025;110(7):1122-1136.
33. Richardson PG, et al. *Blood.* 2023;141:2375-2388.
34. Stewart AK, et al. *Blood.* 2019;134:451-461.
35. Sonneveld P, et al. *Lancet.* 2016;388:1963-1972.
36. Rajkumar SV. *N Engl J Med.* 2020;382:1754-1766.
37. Durie BGM, et al. *Lancet.* 2016;387:1551-1560.
38. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Femand J, Meuleman N, Rollet S, Maglio M, Zeytoonjian A, Weller E, Munshi N, Anderson K, Richardson P, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau J, Moreau P. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
39. Richardson PG, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:1328-1338.
40. Gay F, et al. *JCO.* 2021;39:3007-3019.
41. Costa LJ, et al. *Blood Adv.* 2024;8:345-356.
42. Sonneveld P, et al. *Haematologica.* 2025;110(5):770-789.
43. Voorhees PM, et al. *Blood.* 2020;136:936-945.
44. Voorhees PM, et al. *JCO.* 2023;41:2480-2493.
45. Sonneveld P, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:201-214.
46. Cavo M, et al. *Blood.* 2024;143:1220-1234.
47. Chari A, et al. *Haematologica.* 2025;110(5):765-779.
48. Weisel K, et al. *JCO.* 2025;43:1012-1026.
49. Einsele H, et al. *Haematologica.* 2024;109(8):1580-1592.
50. Goldschmidt H, et al. *Blood.* 2024;143:820-834.
51. Moreau P, et al. *Lancet.* 2019;394:29-38.
52. Dürig J, et al. *Blood.* 2023;142:2048-2061.
53. Sonneveld P, et al. *Leukemia.* 2024;38:517-529.
54. EHA-EMN-IMWG Treatment Recommendations 2025. *Haematologica.* 2025;110(6):1011-1040.
55. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 3.2025.
56. Rajkumar SV. *Blood Cancer J.* 2025;15:3.
57. Derman BA, et al. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:185.e1-185.e9.
58. Costa LJ, et al. *Leukemia.* 2023;37:877-890.
59. Abeykoon JP, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59:998-1006.
60. Palumbo A, Anderson KC. *N Engl J Med.* 2011;364:1046-1060.
61. Cavo M, et al. *Lancet Haematol.* 2020;7:e456-e468.
62. Gay F, et al. *Blood.* 2021;138:496-509.
63. Holstein SA, et al. *Leukemia.* 2022;36:325-337.
64. Mina R, et al. *Haematologica.* 2023;108:765-778.
65. McCarthy PL, et al. *N Engl J Med.* 2012;366:1770-1781.
66. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Loiseau HA, Harousseau JL. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1782-1791.

67. Pawlyn C, et al. *Lancet Oncol.* 2023;24:1028-1040.
68. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Brinchen S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:3279-3289.
69. Holstein SA, et al. *Leukemia.* 2020;34:147-159.
70. Sonneveld P, et al. *Leukemia.* 2024;38:517-529.
71. D'Agostino M, et al. *Haematologica.* 2024;109(4):622-636.
72. Palumbo A, et al. *Blood.* 2021;138:497-509.
73. Richardson PG, et al. *Blood.* 2023;141:2375-2388.
74. Attal M, et al. *Blood Adv.* 2023;7:325-340.
75. Sonneveld P, et al. *JCO.* 2012;30:2946-2955.
76. Gay F, et al. *JCO.* 2021;39:3007-3019.
77. Holstein SA, et al. *Leukemia.* 2022;36:325-337.
78. Mina R, et al. *Haematologica.* 2023;108:765-778.
79. Dimopoulos MA, et al. *Blood.* 2024;143:1321-1333.
80. Moreau P, et al. *Blood Adv.* 2024;8:2321-2333.
81. Costa LJ, et al. *Haematologica.* 2025;110(5):765-778.
82. IMWG Update 2025: Maintenance Therapy Guidelines. *Haematologica.* 2025;110:1050-1062.
83. Munshi NC, et al. *Blood.* 2021;137:1437-1449.
84. Perrot A, et al. *JCO.* 2023;41:1982-1995.
85. Rawstron AC, et al. *Blood.* 2022;140:2530-2542.
86. Mailankody S, et al. *JCO.* 2023;41:2295-2308.
87. Costa LJ. MRD accelerating myeloma drug development. *Blood.* 2024;144(4):345-347. doi: 10.1182/blood
88. Anderson KC, et al. *Haematologica.* 2025;110(6):1100-1112.
89. Sonneveld P, et al. *Leukemia.* 2025;39:775-789.
90. Holstein SA, et al. *Blood.* 2025;145:210-222.
91. FDA Draft Guidance on MRD as Endpoint in Hematologic Malignancies, 2025.

## MULTİPL MYELOMDA YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLI

### ÖZET

Otolog kök hücre nakli (OKHN), multipl myelom (MM) tedavisinde 1980'lerden bu yana konvansiyonel kemoterapiye üstünlüğü kanıtlanmış, günümüzde de yeni nesil ajanların (proteozom inhibitörleri/immünomodülatör ajanlar/monoklonal antikolar) ve hücresel tedavi/immünoterapilerin (CAR-T, bispesifik antikolar) ortaya çıkmasına karşın seçili hastalarda derin yanıtı kalıcı hale getiren temel konsolidasyon yaklaşımıdır. Erken OKHN seçimi randomize çalışmalarda anlamlı progresyonsuz sağkalım avantajı sağlarken genel sağkalım farkı çoğu seride görülmemiştir. Bu kazanım özellikle yüksek risk sitogenetik (del17p, t(4;14), 1q+) alt gruplarda daha belirgin olmuştur. Güncel rehberler (EHA-EMN 2025 ve NCCN 2025), hasta seçiminde biyolojik yaş, performans durumu, organ fonksiyonları, genetik risk ve minimal rezidüel hastalık (MRD) durumuna göre kişiselleştirme önermektedir; standart risk ve MRD-negatif hastalarda naklin ilk nükse ertelenmesi, yüksek risk veya MRD-pozitif/suboptimal yanıt durumunda ise erken (ve gerektiğinde tandem) OKHN stratejileri uygulanmaktadır. Kök hücre mobilizasyonda G-CSF ± pleriksaför birinci tercih olup hedef CD34<sup>+</sup> dozu  $\geq 4.6 \times 10^6$ /kg (minimum  $\geq 2 \times 10^6$ /kg); ikinci nakil için ek ürün toplama kararı hastanın risk durumu ve lojistik koşulları doğrultusunda belirlenir. Hazırlık rejimi için Mel200 altın standart tedavi olup kırılğan veya renal yetmezliği olan hastalarda Mel140 uygun tedavi seçimidir. Erken dönemde mukozit, febril nötropeni, engrafman sendromu ve aritmiler gibi komplikasyonlar gelişirken, geç dönemde ise sekonder primer maligniteler, endokrin bozukluklar-fertilite sorunları ve kemik sağlığı sorunları öne çıkar. Yeni tedaviler OKHN'nin zamanlamasını yeniden tanımlasa da, kanıtlar doğru hasta seçimi ile OKHN'nin yerini hala koruduğunu göstermektedir.

### GİRİŞ

Multipl myelom (MM), biyolojik ve klinik heterojenitesi nedeniyle "risk-adapte" yaklaşım gerektiren, kronik seyirli bir klonal plazma hücre malignitesidir. Yüksek doz melfalan (Mel) sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN), 1980'lerden bu yana konvansiyonel kemoterapiye üstünlüğü kanıtlanmış ve yeni nesil ajanların [proteozom inhibitörleri (PI)/immünomodülatör ajanlar (IMiD)/monoklonal antikolar

Dr. Gülkan Özkan<sup>1</sup>

Dr. İtir Şirinoğlu Demiriz<sup>2</sup>

Dr. Mutlu Arat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Memorial Şişli Hastanesi,  
Hematoloji ve Hematopoetik Kök  
Hücre Transplantasyonu Ünitesi,  
İstanbul

<sup>2</sup>LIV Vadi Hospital, Hematoloji  
Kliniği, İstanbul

#### E-posta:

drgulkan@gmail.com

dritir@hotmail.com

mutluarat@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Otolog kök hücre nakli, Multipl  
myelom, Yüksek doz melfalan

(anti-CD38] yaygınlaştığı dönemde dahi konsolidatif tedavinin temel bileşeni olmayı sürdürmüştür. Bu bölümde OKHN'nin MM tedavisindeki yeri güncel veriler ışığında değerlendirilecektir.

## OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN MULTİPL MYELOM TEDAVİSİNDE UYGULANMASININ TARİHÇESİ

OKHN, MM tedavisinde son kırk yılda en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur. İlk kez 1983 yılında McElwain ve Powles (1) tarafından yüksek doz intravenöz Mel sonrası otoplog kemik iliği infüzyonu ile uygulanmış ve bu yaklaşım konvansiyonel kemoterapiye kıyasla daha derin ve kalıcı hematolojik yanıtlar sağlamıştır. Bunu izleyen faz III randomize çalışmalarda, özellikle 1990'ların ortasında Attal ve ark. (2) tarafından yürütülen Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) çalışmaları, yüksek doz Mel + OKHN'nin konvansiyonel kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım açısından üstün olduğunu göstermiş ve OKHN standart tedavi olarak yerini almıştır (3). 1990'ların sonlarında granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) kullanıma girmesiyle birlikte periferik kandan kök hücre toplama tekniği yaygınlaşmış, bu sayede nakil işleminin güvenliği ve erişilebilirliği belirgin şekilde artmıştır (4). İlk OKHN ülkemizde, 1992'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde de yapılmış olmakla birlikte ilk MM Mel 200 otoplog nakil yine aynı merkezde 27.12.1993'te 50 yaşında bir erkek hastaya yapılmıştır (5). 2000'li yıllarda ise yeni ajanların (talidomid, lenalidomid, bortezomib) klinik uygulamaya girmesiyle, OKHN genellikle indüksiyon tedavisini takiben konsolidasyon tedavisine dönüşmüştür (6). Günümüzde OKHN, 70 yaşa kadar uygun performans skoruna sahip hastalarda birinci basamak tedavinin konsolidasyonu olarak kullanılmakta, yüksek risk sitogenetik özellikler taşıyan olgularda erken dönemde uygulanması önerilmektedir (7).

Ayrıca minimal rezidüel hastalık (MRD)-negatifliğinin prognostik değerinin artmasıyla birlikte, OKHN'nin rolü "küratif" yaklaşımdan ziyade "derin yanıtı sürdürmeye yönelik kişiselleştirilmiş" tedavi modeli haline gelmiştir (8). Bu değişimlere rağmen, OKHN'nin günümüzde halen MM tedavisinin temel taşlarından biri olduğu ancak yeni immünoterapiler ve hücresel temelli tedavi yaklaşımlarıyla birlikte daha seçici ve risk-adapte biçimde uygulanması gerektiği önerilmektedir (9).

## MULTİPL MYELOM RİSK SKORLAMASI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

MM belirgin genetik ve klinik heterojeniteye sahip bir plazma hücre malignitesidir; dolayısıyla hastalığın prognozunu hem tümör yükü hem de biyolojik özellikler etkiler. Klasik olarak International Staging System (ISS), serum  $\beta$ 2-mikroglobulin ve albümin düzeylerine dayanarak prognostik sınıflama sağlar (10). Ancak, bu sistem yalnızca tümör yükünü yansıttığından, sitogenetik ve moleküler anormalliklerin eklenmesiyle Revize ISS (R-ISS) ve daha yakın dönemde ikinci revizyon (Second Revision-R2-ISS) geliştirilmiştir (11,12).

R2-ISS; del(17p), t(4;14), t(14;16) gibi yüksek risk sitogenetik bozuklukları laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ile birlikte değerlendirir ve hastaları dört risk grubuna ayırır. Bu model, hem PFS hem de genel sağkalım tahmininde önceki evreleme sistemlerinden daha güçlü ayrıma olanak sağlamıştır.

Hastalığın biyolojik agresifliğini belirleyen önemli faktörler arasında farklı skorlamalara göre yüksek risk sitogenetik değişiklikleri [del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20)], 1q

amplifikasyonu (13) yüksek serum LDH, dolaşan plazma hücre varlığı ve yüksek risk gen ekspresyon profilleri yer alır (9). Bununla birlikte, MRD negatifliği günümüzde en güçlü bağımsız prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (8). Çok sayıda prospektif analizde MRD negatifliğine ulaşan hastalarda PFS ve genel sağkalımın anlamlı şekilde uzadığı, hatta sitogenetik olarak yüksek risk grubundaki olgularda dahi MRD negatifliğin kötü prognostik etkinin bir kısmını kompanse ettiği gösterilmiştir (8). Bu nedenle MRD durumunun tedavi yoğunluğu, transplant zamanlaması ve idame süresinin bireyselleştirilmesinde temel belirleyici haline geldiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur (14).

Ek olarak, yaş, performans durumu (ECOG), renal fonksiyon bozukluğu, komorbiditeler, yüksek kalsiyum düzeyi, anemi derecesi ve ekstramedüller tutulum da klinik prognozu olumsuz etkileyen faktörler arasında sayılmaktadır (15,16,17). Bu parametrelerin hep birlikte değerlendirilmesi ile birlikte günümüzde MM yönetiminde “risk-adapte” tedavi stratejileri önerilmektedir (18,19).

## YENİ AJANLARIN MEVCUDİYETİNDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN YERİ

Yeni nesil ilaçlardan IMiD’ler, PI’lar, monoklonal antikolar, CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikoların klinik kullanıma girmesiyle MM tedavisinde OKHN’nin konumu yeniden tanımlanmıştır. Bu ajanlarla elde edilen derin hematolojik yanıtlar, özellikle MRD negatifliğine ulaşan olgularda, erken dönemde naklin zorunluluğunu tartışmalı hale getirmiştir (11,18).

IFM/DFCI 2009 ve DETERMINATION çalışmaları, erken dönemde yapılan OKHN’nin PFS avantajı sağladığı, ancak genel sağkalım üzerinde anlamlı fark yaratmadığını göstermiştir (20,21,22).

Erken nakil kolunda PFS sırasıyla 50-67 ay iken, ertelenmiş nakil kollarında 36-46 ay olarak raporlanmıştır. Bununla birlikte, EMN02/HO95 çalışmasında ise erken OKHN’nin PFS avantajı özellikle yüksek risk sitogenetik (del17p, t(4;14)) alt grubunda belirginleşmiştir (7). StaMINA (BMT-CTN 0702) çalışmasında ise tekli OKHN, tandem OKHN ve VRd konsolidasyon kolları arasında PFS/genel sağkalım farkı izlenmemiştir (23). Bu nedenle, standart riskli hastalarda kök hücrelerin toplanıp saklanması, MRD negatifliği elde edilmişse naklin ilk relapsa kadar ertelenmesini öneren rehberler mevcuttur (18,24). Gazi Üniversitesi Hastanesi tek merkez serisinde OKHN uygulanan 256 MM hastasının analizleri yapılmış ve yüksek genetik riskli hastalarda erken ( $\leq 301$  gün) OKHN yapılması PFS’yi anlamlı biçimde uzatmış (medyan 40 ay vs. 25 ay,  $p=0,03$ ) fakat standart risk grubunda PFS avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (25).

Modern üçlü ve dörtlü rejimlerle derin yanıt oranları artsa da, EMN02/HO95, GIMEMA, IFM 2009, DETERMINATION ve FORTE gibi büyük randomize çalışmalarda OKHN yapılan hastalarda PFS belirgin şekilde daha uzun olduğu gösterilmiştir. Genel sağkalım farkı çoğu çalışmada anlamlı olmasa da, erken (upfront) nakil hâlâ klinik avantaj sağlamaktadır (26). Özellikle OKHN’nin, anti-CD38 antikoları (özellikle daratumumab) ve karfilzomib içeren dörtlü indüksiyon rejimleriyle birlikte, yanıt derinliğini artıran konsolidasyon tedavisi olarak yerini koruduğu görülmektedir. PERSEUS çalışmasında daratumumab-VRd (D-VRd) kombinasyonu sonrası erken OKHN uygulanan olgularda MRD negatiflik oranı  $10^{-6}$  duyarlılıkta %65’e ulaşmıştır (18). Bu bulgular, OKHN’nin özellikle MRD negatifliği hedefli “tedavi derinleştirici” rolünü desteklemektedir. Türk Hematoloji Derneği 2024 MM tanı ve tedavi kılavuzunda ise yeni tanı ve OKHN’ne aday olan standart risk ve

yüksek riskli hastalık grubunda ilk indüksiyon sonrası MRD negatifliği elde edildi ise hastayı bilgilendirerek, ortak karar ile ilk OKHN geciktirileceğini, yüksek risk hastalıkta ilk OKHN ile derinleşen yanıt elde ediliyorsa tandem OKHN yapılabileceğini önermektedir (24).

Son yıllarda BCMA-hedefli hücre temelli ve immünoterapilerin klinik başarıları, transplant gereksinimini yeniden sorgulatmıştır. Cilta-cel (ciltacabtagene autoleucel), CARTITUDE-4 çalışmasında erken relapslı hastalarda standart tedaviye üstünlük göstermiş, ORR %98,  $\geq$ CR oranı %82 olarak bildirilmiştir (27). Ide-cel (idecabtagene vicleucel) de KarMMa-3 çalışmasında standart tedaviye kıyasla PFS'de %51 risk azalması sağlamıştır (28). Bu sonuçlar, CAR-T tedavilerinin relaps hastalıkta güçlü bir konsolidatif alternatif olarak konumlandığını, ancak henüz ilk basamak tedavide OKHN'nin yerini tamamen almadığını göstermektedir.

Benzer şekilde, bispesifik antikorlar (BCMA $\times$ CD3 hedefli teclistamab, elranatamab ve GPRC5D $\times$ CD3 hedefli talquetamab) da yüksek yanıt oranları ile öne çıkmaktadır. MajesTEC-1 çalışmasında teclistamab için ORR %63, MagnetisMM-3'te elranatamab için ORR %61-65, MonumentAL-1 çalışmasında talquetamab için ORR %66-74 olarak rapor edilmiştir (29,30,31). Bu ajanlar özellikle nakil sonrası relaps veya nakil için uygun olmayan olgularda etkili seçenekler sunmakta, ancak uzun dönem PFS/genel sağkalım verileri henüz sınırlıdır.

Sonuç olarak, yeni ajanların sağladığı derin yanıtlar OKHN'nin rolünü erken küratif girişimden kişiselleştirilmiş konsolidasyon stratejisine dönüştürmüştür. MRD negatifliği elde eden ve standart risk grubundaki hastalarda naklin ertelenmesi güvenli bir seçenek olarak görülürken, yüksek riskli veya erken relaps eğilimli hastalarda erken OKHN halen standart tedavi yaklaşımıdır. Gelecekte CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikorların daha erken basamakta kullanılmasıyla, OKHN'nin zamanlaması ve gerekliliğinin yeniden belirlenmesi gerekecektir.

## OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ İÇİN HASTA SEÇİMİ

OKHN, uygun hasta seçimi yapıldığında MM tedavisinde uzun süreli hastalık kontrolü sağlayan konsolidasyon yaklaşımlardan biridir. Güncel EHA-EMN 2025 ve NCCN (32) kılavuzları, hasta seçiminde sadece kronolojik yaşın değil; biyolojik yaş, performans durumu, organ fonksiyonları ve komorbidite profilinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Her iki kılavuz da, ECOG performans skoru  $\leq$ 2, yeterli kardiyak (LVEF  $\geq$ %45) ve pulmoner fonksiyon (DLCO  $\geq$ %50) ile korunmuş hastaları transplant adayı olarak tanımlar. Yaş açısından ise kesin bir üst sınır belirtilmez; 65-70 yaş altı hastalarda standart, iyi performanslı 70 yaş üzeri olgularda ise bireyselleştirilmiş karar önerilmektedir. Myeloma XI çalışmasında 70 yaş üzeri hastalarda dahi kök hücre mobilizasyon başarısının %88'in üzerinde olduğu, 100 günlük mortalite oranlarının genç hastalarla benzer seyrettiği gösterilmiş; bu bulgu yaşın tek başına dışlayıcı olmadığını açıkça ortaya koymuştur (33,34). Erdogan Yucel ve ark. (35) tarafından MM hastalarında gerçekleştirilen ve toplam 141 hastanın değerlendirildiği çalışmada, 65 yaş altı ve üstü hasta grupları karşılaştırılmış; ileri yaş grubunda nötrofil engraftman süresinin daha uzun ve PFS daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, uygun hastalarda bireyselleştirilmiş hazırlık rejimlerinin (çoğunlukla melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>) uygulanması ve optimal destek tedavilerinin sağlanması sayesinde, genel sağkalımın her iki yaş grubunda benzer seyrettiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, uygun performans durumu ve komorbidite profiline sahip yaşlı hastalarda da OKHN'nin güvenle uygulanabileceğini desteklemektedir.

Renal yetmezlik MM'de sık görülen bir durumdur ve diyalize bağımlı hastalar dahil olmak üzere OKHN için kontrendike değildir. Bu grupta genellikle Mel140 uygulanır ve sonuçlar tatmin edicidir (36). EBMT'nin yürüttüğü DIADEM çalışması diyaliz bağımlı MM hastalarında OKHN'nin güvenliği ve etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmaya, 1997-2017 arasında nakil yapılan 110 hasta dahil edilmiştir. Yüz gün transplant ilişkili mortalite (TRM) %3,6; medyan PFS 35 ay, medyan genel sağkalım 64 ay olarak bildirilmiştir. En dikkat çekici bulgu ise OKHN sonrası diyalizden çıkış oranının %30'un üzerinde olmasıdır. Özellikle melphalan dozu (140 mg/m<sup>2</sup>) ve yoğun destek tedavisi ile OKHN'nin güvenliği olduğu gösterilmiştir (37).

Sitogenetik risk profili de transplant kararında belirleyici bir unsurdur. EHA-EMN 2025 kılavuzu, yüksek riskli hastalarda (del(17p), t(4;14), t(14;16), 1q amplifikasyonu) erken transplantın önerildiğini; buna karşın standart riskli ve MRD negatifliği elde edilen olgularda naklin ilk relapsa ertelenmesinin uygun bir yaklaşım olabileceğini bildirmektedir (7,32).

Böylece transplant kararı, yalnızca hastanın yaşı ya da yanıt derinliği ile değil, aynı zamanda genetik risk durumu ve tedavi hedefleriyle uyumlu biçimde verilmelidir.

Sonuç olarak, EHA-EMN 2025 ve NCCN 2025 kılavuzlarının ortak yaklaşımı, OKHN aday seçiminde yaş yerine biyolojik uygunluğa ve risk profiline odaklanması yönündedir. Günümüzde uygun performans, yeterli organ fonksiyonu ve düşük komorbiditeye sahip hastalarda yaş sınırı olmaksızın otolog nakil güvenli ve etkili bir konsolidasyon yöntemi olarak varlığını sürdürmektedir.

## OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE MOBİLİZASYON STRATEJİLERİ VE BAŞARISIZ MOBİLİZASYON YÖNETİMİ

OKHN öncesinde yeterli CD34<sup>+</sup> hücre toplanması, transplant başarısının en kritik belirleyicilerinden biridir. Güncel rehberler, optimal hedefin  $\geq 4-6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> hücre/kg, minimum gerekliliğin ise  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> hücre/kg olduğunu belirtmektedir (32,36,38).

Eğer ikinci bir nakil olasılığı düşünülüyorsa, toplam  $\geq 8-10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg düzeyinde hücre toplanması önerilmektedir. Bu yaklaşım, relaps döneminde yeniden mobilizasyon gereksinimini azaltarak hastanın tedavi şansını arttırabilir (38).

Mobilizasyon yöntemleri temelde üç ana stratejiden oluşur:

**1. Büyüme faktörü bazlı mobilizasyon (G-CSF veya pegfilgrastim):** Standart mobilizasyon rejimi, filgrastim veya lenograstim uygulamasıyla gerçekleştirilir. Genellikle 10 µg/kg/gün dozunda 4-6 gün süreyle uygulanır ve aferez işlemi 5. veya 6. günde başlatılır. Pegfilgrastim (6 mg tek doz) seçeneği, hasta uyumunu kolaylaştırmakta ve nötrofil toparlanma süresini kısaltmaktadır (38).

**2. Kemoterapi destekli mobilizasyon:** Özellikle daha önce çoklu tedavi almış, yaşlı ya da kemik iliği rezervi azalmış hastalarda tercih edilir. En sık kullanılan rejim, düşük veya yüksek doz siklofosfamid (1,5-4 g/m<sup>2</sup>) takiben G-CSF uygulamasıdır. Ancak nötropeni, ateş ve enfeksiyon riski nedeniyle daha yoğun destek gerektirir (38).

**3. Pleriksafor (CXCR4 antagonisti) destekli mobilizasyon:** Pleriksafor, G-CSF ile kombine edildiğinde dolaşımdaki CD34<sup>+</sup> hücre sayısını hızlı ve belirgin biçimde artırır. EHA-EMN 2025 ve EBMT 2024 kılavuzları, risk bazlı veya preemtif pleriksafor stratejisini önermektedir (32,38).

Bu yaklaşım, mobilizasyon başarısızlığı riski yüksek hastalarda ilk aferezde başarı oranını anlamlı biçimde artırarak toplam aferez sayısını ve maliyeti düşürebilmektedir (39,40,41).

Mobilizasyon başarısızlığı, genellikle  $<2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg hücre toplanması veya hedeflenen ürün miktarına ulaşılamaması olarak tanımlanır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, çoklu ön tedavi (özellikle lenalidomid, daratumumab), düşük bazal lökosit sayısı, kemik iliği infiltrasyonu ve daha önce radyoterapi uygulanmış olması yer alır (7).

Bu olgularda uygulanabilecek seçenekler:

- Preemptif pleriksafor kullanımı: Dolaşımdaki CD34<sup>+</sup> hücre sayısı 10-20/μL'nin altında olan olgularda aferez öncesi pleriksafor eklenmesi önerilmektedir.
- Kurtarma mobilizasyon: İlk başarısız mobilizasyon sonrası kemoterapi destekli protokol ve G-CSF + pleriksafor kombinasyonu tercih edilir.
- Alternatif kaynak mobilizasyonu: Nadir durumlarda allojenik nakil veya ikinci kemoterapi sonrası yeniden mobilizasyon değerlendirilebilir.

EBMT 2024 verilerine göre, preemptif pleriksafor stratejisi uygulanan hastalarda ilk mobilizasyonda başarı oranı %94'e ulaşırken, kurtarma mobilizasyonu gerekenlerde bu oran %75 civarındadır (38). Tekgündüz ve ark. (42), daha önce G-CSF veya kemoterapi + G-CSF protokolleriyle başarısız mobilizasyon deneyimi yaşamış 20 hastada (MM ve lenfoma) pleriksafor + G-CSF kombinasyonunun %70 üzerinde yeterli kök hücre mobilizasyonunu sağladığını göstermiştir ve literatürle uyumlu oranlardadır. Tekgündüz ve ark. (43), Türk Aferez Derneği'nin bildirgesinde MM ve lenfoma hastalarında başarısız mobilizasyon olgularında pleriksaforun eklenmesinin etkin bir strateji olduğunu ve hastaya özgü faktörlerin (ön tedavi yükü, kemik iliği rezervi, yaşı) mobilizasyon başarısında belirleyici rol oynadığını vurgulamışlardır.

Bunun yanında Serin ve ark.'nın (44) çok merkezli çalışmasında (n=92), OKHN yapılan hastalarda pleriksafor ile mobilize edilenlerde nötrofil ve trombosit engraftmanının pleriksafor kullanılmayan gruba kıyasla birkaç gün geciktiği, ayrıca febril nötropeni sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem sağkalım sonuçları açısından fark saptanmamıştır. Çalışma, pleriksaforun mobilizasyon başarısını artırırken, erken dönemde engraftman dinamiklerinde geçici değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir (44). Bunun dışında Koç ve ark. (45) G-CSF ile VWF ve FVIII artışı olduğunu ve pleriksafor eklenmesinin bu etkiyi artırmadığı gösterilerek ek trombojenik risk yaratmadığını göstermişlerdir.

EBMT'nin Kronik Malignite Çalışma Grubu tarafından yürütülen geniş ölçekli retrospektif analizde ilk OKHN'den sonra ikinci veya üçüncü nakil uygulanan MM hastalarında, kök hücrelerin ilk mobilizasyon sırasında mı yoksa yeniden toplanarak mı kullanılmasının sonuçlarını değerlendirmiştir. İlk nakilden sonra nüks eden toplam 305 OKHN yapılan MM hastası değerlendirilmiş ve dondurulmuş ürün uygulanan grup ve yeniden kök hücre mobilize ederek OKHN yapılan gruplar arasında engraftman süreleri benzer, yeniden kök hücre mobilizasyonu yapılan grupta elde edilen kök hücre miktarı belirgin daha düşük (medyan  $2,8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg vs.  $4,9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg,  $p < 0,001$ ) ve mobilizasyon başarısızlığı oranı %19 olarak saptanmıştır. Fakat PFS (21 vs. 22 ay) ve genel sağkalım (48 vs. 50 ay) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, ilk mobilizasyonda eğer iki nakil planlanıyorsa mümkünse iki nakli karşılayacak ( $\geq 6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg) miktarda kök hücre toplanmasını önermektedir. Ancak ikinci mobilizasyon gerektiğinde, modern stratejiler (G-CSF + pleriksafor) ile başarılı hücre elde edilebileceği de gösterilmiştir (46).

Ancak yeni kuşak tedavilerin ve uzun süreli idame rejimlerinin kullanıma girmesiyle bu stratejinin her hastada gerekli olmadığı görüşü giderek güçlenmiştir. StaMINA (BMT-CTN 0702) ve EMN02/HO95 çalışmalarında tandem OKHN'nin tüm hasta popülasyonunda genel sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiş, yalnızca yüksek risk sitogenetik

veya suboptimal yanıtli hastalarda sınırlı fayda bildirilmiştir (7,21). Bu bulgular, birçok merkezde iki nakil için rutin olarak yüksek miktarda hücre toplanmasının klinik faydasını sorgulatmıştır. EBMT Mobilization Working Party 2023 analizleri, modern indüksiyon rejimleri ve idame tedavilerinin sağladığı uzun remisyon süreleri nedeniyle ikinci OKHN oranlarının %10'un altına düştüğünü, dolayısıyla her hastada çift doz ürün toplanmanın maliyet-etkin olmadığını göstermiştir (47).

Dolayısıyla güncel görüş, rutin çift ürün toplanmanın gereksiz olduğu, ancak yüksek riskli veya genç hastalarda ikinci OKHN olasılığı göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş şekilde planlanması gerektiği yönündedir.

## OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLIK REJİMLERİ

OKHN öncesi hazırlık rejimi, hastanın hastalık yükünü azaltmak ve kemik iliği nişini yeniden kolonizasyona uygun hale getirmek amacıyla uygulanır. Hazırlık rejiminin temel hedefi, myelom hücrelerini eradike etmek ve aynı zamanda hematopoetik mikroçevreyi otolog hücre infüzyonuna hazır hale getirmektir.

Günümüzde standart hazırlık rejimi tek ajan yüksek doz Mel 200 mg/m<sup>2</sup>'dir (Mel200). Bu doz, ilk kez IFM 90 ve CALGB 9001 çalışmalarıyla standardize edilmiştir (2,3). Bu rejim yüksek tümör hücresi eradikasyonu, hızlı engraftman, geniş merkez deneyimi, düşük mortalite (<2%) oranına sahiptir. Fakat doz bağımlı mukozit, gastrointestinal toksisite, nadiren kardiyotoksisite ve sekonder malignite riski mevcuttur. EHA-EMN 2025 kılavuzu, Mel200 mg/m<sup>2</sup> dozunu standart olarak önermekte; böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda 140 mg/m<sup>2</sup> dozunun güvenli alternatif olduğunu belirtmektedir (32).

Bazı merkezlerde, özellikle yüksek risk veya rezidüel hastalık varlığında Mel kombinasyonları (örneğin; Mel + busulfan, Mel + bortezomib) değerlendirilmiştir. Busulfan (9,6 mg/kg) + Mel140 kombinasyonu, daha iyi genel sağkalım ve PFS ile ilişkilendirilmiş ancak mukozit, hepatik veno-oklüzif hastalık ve erken toksisite oranları daha yüksek bulunmuştur (5). Diğer bir kombine rejim olan bortezomib + melfalan prelinik olarak sinerjistik etki göstermiş olsa da faz II çalışmada bortezomib, yüksek doz melfalan ile birlikte uygulanabilir ve güvenlik açısından yönetilebilir bulunmuş olsa da, toksisite özellikle nöropati nedeniyle doz artışı sınırlıdır; etkinlik artışı için sinerjistik potansiyel gösterse de optimal doz netleşmemiştir (48).

Melphalan 140+TBI 8 Gy kombinasyonu Mel 200 ile IFM 95 çalışmasında karşılaştırılmış ve MEL 200'ün tek ajan olarak etkin ve daha az toksik olduğu gösterilmiştir (49). Melphalan ve thiotepa kombinasyonu ile yapılan hazırlık rejiminin genel yanıt oranı ve PFS oranı yüksek doz melphalan ile benzer fakat stomatit ve mukozit sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7,50).

Yüksek risk sitogenetik (del(17p), t(4;14), 1q+) hastalarda EHA-EMN 2025 rehberi, tandem nakil veya konsolidasyon yerine güçlendirilmiş Mel rejimlerinin araştırılabileceğini, ancak bu uygulamaların standardize edilmediğini belirtmektedir (32).

İleri yaş ve kırılan hastalarda yapılan retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler, Mel140'ın PFS ve genel sağkalım açısından Mel200'e benzer etkinlik gösterdiğini; TRM'nin ise düşük veya karşılaştırılabilir olduğunu, ancak TRM'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösteren güçlü bir kanıt bulunmadığını ortaya koymaktadır (51,52). Renal yetmezliği olan (eGFR <50 mL/dk) MM hastalarında Mel200 ile Mel140'ın karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinliğin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle birçok yazar, toksisiteyi azaltmak amacıyla renal yetmezliği bulunan hastalarda standart hazırlık rejimi olarak Mel140'ı önermektedir (53,54). Fakat CALM çalışmasında (Mel140 ile

Mel200 karşılaştırmasında) PFS, genel sağkalım ve TRM eGFR  $\leq 50$  olan hastalarda anlamlı fark göstermedi. Klinik pratikte toksisite kaygısıyla birçok merkez Mel140'ı tercih etse de, CALM verisi Mel200'ün renal yetmezlikte kontrendike olduğunu veya kötü sonuç verdiğini göstermemektedir (55).

Doz çalışmaları ile ilgili Türkiye'den yapılan çalışmalarda; Bostankolu Değirmenci ve ark. (25) MEL200 alan hastalarda PFS ve genel sağkalımın anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermiştir.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin serisinde ise MEL200, MEL140'a kıyasla benzer PFS ancak daha iyi genel sağkalım (HR: 0,42) ile sonuçlandığını göstermiştir (56). Erdogan Yucel ve ark.'nın (35) çalışmasında, ileri yaş hasta grubunda ( $\geq 65$  yıl) yapılan tek merkezli analizlerde, uygun seçilmiş ileri yaşlı olgulara dikkatli doz uyarlamasıyla (Mel140) güvenle OKHN uygulanabileceği gösterilmiştir.

## TANDEM OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Tek bir OKHN ile elde edilen sonuçları daha da iyileştirmek amacıyla tedavinin daha yoğun uygulanmasına dayanan stratejiler sonraki yıllarda araştırılmıştır. Tandem otolog kök hücre nakli, ilk kez IFM grubunun prospektif IFM 94-01 çalışmasında tek OKHN ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tek nakil kolunda Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> + 8 Gy TBI hazırlık rejimi kullanılırken, tandem nakil kolunda ilk nakilde Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>, ikinci nakilde ise Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> + 8 Gy TBI uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları, özellikle ilk nakilden sonra yeterli derin yanıt ( $\geq$ VGPR) elde edilemeyen ve başlangıçtaki tümör yükü yüksek olan hastalarda tandem OKHN'nin tek nakle kıyasla belirgin bir sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir (57).

İki nakil arasındaki süre literatürde tartışılrsa da ideal süre genellikle 3 ila 6 ay olarak kabul edilmiştir (57,58). Türkiye'den bildirilen çalışmalarda da ikinci nakilin ilk nakilden 3-6 ay sonra uygulandığı belirtilmiştir (59).

Tandem OKHN, yeni tanı MM hastalarında özellikle yüksek risk sitogenetiği ve ekstramedüller hastalık varlığında tedavi sonuçlarını iyileştiren bir intensifikasyon stratejisi olarak öne çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT) Kronik Maligniteler Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada, tandem OKHN uygulanan hastalar tek OKHN yapılanlarla karşılaştırılmış ve tandem naklin hem PFS hem de genel sağkalım açısından anlamlı üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Yüksek riskli sitogenetik anomalilere (örneğin; del(17p), t(4;14), t(14;16)) sahip hastalarda bu fayda daha belirgin bulunmuştur. Ekstramedüller hastalığı olan olgularda da tandem nakil, tek nakle kıyasla daha derin ve kalıcı yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, yüksek risk biyolojisi taşıyan ve agresif klinik özellik gösteren MM hastalarında tandem OKHN'nin önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini desteklemektedir (60). EMN02/HO95 faz III çalışması, VCD indüksiyon tedavisinin ardından tek ve tandem OKHN uygulamasını karşılaştırmıştır. Çalışma, tandem transplantasyonun 5 yıllık PFS'yi anlamlı şekilde uzattığını göstermiştir (tandem %53,5 vs. tek nakil %44,9; HR: 0,74, p=0,036). Buna karşın genel sağkalım üzerindeki etkisi daha belirsizdir. Özellikle del(17p) gibi yüksek riskli hastalarda 5 yıllık genel sağkalımın tandem nakilde daha yüksek olduğu (%80,2 vs. %57,1) görülse de bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,066). Standart riskli hastalarda ise belirgin bir genel sağkalım avantajı saptanmamıştır. Bu nedenle çalışma, tandem naklin özellikle yüksek risk alt grubunda potansiyel bir fayda sağlayabileceğini, ancak tüm hasta gruplarına genellenmesinin uygun olmadığını göstermektedir (7).

Yeni tanı, otologa nakil uygun MM hastalarında; tek OKHN, tandem OKHN ya da konsolidasyon (RVD) + OKHN uygulamalarının hangisinin, ardından lenalidomid idamesi daha iyi sonuç elde edileceğini araştırmayı amaçlayan BMT CTN 0702 çalışmasında tandem OKHN ya da konsolidasyon + idame stratejileri, standart tek OKHN + lenalidomid idameye göre PFS veya genel sağkalım üstünlüğü göstermemiştir. Bu nedenle, tek OKHN + lenalidomid idame standart yaklaşım olarak kabul edilmiştir (23). GMMG grubunun prospektif çalışmasında da benzer şekilde tandem transplantın genel sağkalım açısından üstünlük göstermediği gösterilmiştir (61). Ancak bu çalışmaların çoğunda indüksiyon rejimleri güncel anti-CD38 monoklonal antikorları içermediğinden, yeni dönem tedavilerle elde edilen derin yanıt oranları tandem OKHN'nin ek faydasını azaltabilir. Malkan ve ark. (59) MM hastalarında tekli ve tandem OKHN'lerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, tandem transplant uygulamasının özellikle yüksek riskli hastalarda daha yüksek yanıt oranı ve PFS avantajı sağlayabildiğini, ancak tedaviye bağlı toksisite ve maliyetin arttığını bildirmiştir.

EHA-EMN 2025 kılavuzu, tandem OKHN'yi yalnızca yüksek riskli veya ilk transplant sonrası MRD pozitif ve/veya suboptimal yanıt gösteren hastalarda düşünülmesi gereken bir strateji olarak tanımlamaktadır (32). NCCN 2025 rehberi de benzer biçimde, yüksek risk sitogenetik özellik taşıyan hastalarda tandem transplantı "önerilebilir seçenek" kategorisinde belirtirken, standart riskli ve MRD negatif hastalarda tek OKHN+ idame yaklaşımını standart olarak kabul etmektedir (36).

Sonuç olarak, tandem OKHN günümüzde rutin olarak önerilmemekte, ancak yüksek risk sitogenetik veya ilk transplant sonrası derin yanıt elde edilemeyen hastalarda, merkez deneyimi ve hasta performansı uygun ise değerlendirilebilecek seçilmiş bir strateji olarak yerini korumaktadır.

## OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE ERKEN VE GEÇ DÖNEM YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

OKHN, MM tedavisinde yüksek etkinliğine karşın, erken ve geç dönemde ortaya çıkan birçok yan etkiye neden olabilir. Bu toksisiteler, kullanılan yüksek doz Mel doğrudan etkileri olan erken dönemde geçici myelosupresyon, enfeksiyon riski ve uzun dönemde ise sekonder primer malignite (SPM) gelişimi ile ilişkilidir.

### ERKEN DÖNEM YAN ETKİLER (0-60 GÜN)

Mel200 sonrası grade 3-4 mukozit sıklığı %25-35'tir (38). Randomize çalışmalarda oral kriyoterapi mukozit süresini ortalama 4 gün kısaltmış ve şiddetini %40 azaltmıştır (62). Türkiye'de henüz kullanımda olmayan palifermin uygulamasının bazı merkezlerde ağır mukozit oranını %60'tan %20'ye düşürdüğü gösterilmiştir (63). Özkan ve ark.'nın (64) 2025 yılında yayımladıkları çalışmada OKHN yapılan toplam 59 MM hastasında, nakil öncesi CONUT (Controlling Nutritional Status) skoru ile erken dönem toksisiteler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yüksek CONUT skoruna (kötü beslenme durumuna) sahip hastalarda nötrofil engraftman süresinin uzadığı ve ağır oral mukozit oranlarının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu çalışma, beslenme optimizasyonunun nakil öncesi dönemde erken komplikasyonları azaltabileceğini vurgulamakta ve transplant öncesi nutrisyonel değerlendirmeyi öneren ilk ulusal verilerden biri olarak öne çıkmaktadır (65). Nötropeni ise genellikle nakil sonrası 7-12. günlerde başlar. Febril nötropeni oranı %60-70, bakteriyel enfeksiyon oranı %40-50 arasında olduğu gösterilmiştir (38). Profilaktik florokinolon, asiklovir ve seçilmiş olgularda trimetoprim-sülfametoksazol (PJP profilaksisi) öneren

çalışmalar mevcuttur (32). Fakat EHA-EMN ve NCCN rehberleri, OKHN hastalarında rutin fluorokinolon profilaksisini önermemektedir. Ancak yüksek enfeksiyon riski taşıyan veya uzamış nötropeni beklenen hastalarda, merkez direnç profili uygunsuz kısa süreli levofloksasin profilaksisi klinik olarak makul kabul edilmektedir. Amikisihyev ve ark.'nın (65) sunduğu çalışmada, Türkiye'de MM hastalarında OKHN sonrası enfeksiyon sıklığı ve dağılımı incelenmiştir. Yüz elli dokuz olog nakil olgusu analiz edilmiştir. Enfeksiyonların en sık ilk 30 gün içinde ve özellikle nötropenik dönemde görüldüğünü, başlıca etkenlerin Gram-negatif bakteriler ve fungal ajanlar olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, enfeksiyon oranlarının hastaların aldığı indüksiyon tedavisi tipine (örneğin; proteazom inhibitörü veya IMiD temelli rejimler) göre değiştiği saptanmıştır. Bu çalışma, Türkiye'deki gerçek yaşam koşullarında rutin kinolon profilaksisi uygulanmaksızın da enfeksiyon yönetiminin etkin biçimde sürdürülebileceğini, ancak erken dönemde yakın enfeksiyon izleminin zorunlu olduğunu göstermiştir (65).

Engrafman sendromu sıklığı %10-20 arasında değişir. Klinik olarak ateş, döküntü, pulmoner infiltratlar ve ishal ile seyreder. Kortikosteroidlere yanıt oranı >%90'dır (66). Mel200 sonrası supraventriküler aritmi oranı %9-11, akut böbrek hasarı %5-7, VOD/SOS insidansı %1'in altındadır (67,68,69).

## GEÇ DÖNEM YAN ETKİLER (>3-6 AY)

CALGB 100104 çalışmasında lenalidomid idamesi alan hastalarda ikincil primer malignite gelişimi oranı %8, plasebo kolunda ise %3 bulunmuştur (70). Uzun dönem takipte (91 ay) genel sağkalım avantajı korunmuş, risk-yarar oranı lehine sonuçlanmıştır (71). Ortalama SPM genel insidansı 5 yılda %7,4 ve 10 yılda %15,9'a ulaşabilir (72).

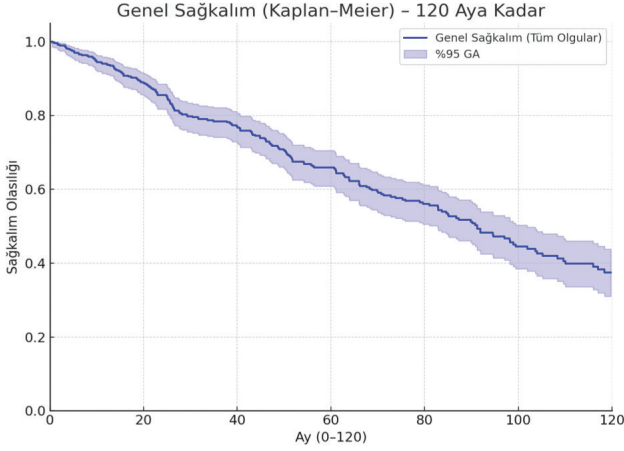
Endokrin ve fertilitate bozuklukları gelişebilecek uzun dönem yan etkilerden bir diğeri olup gonadal fonksiyon bozukluğu, hem olog hem de allojenik kök hücre nakli yapılan olguların yaklaşık üçte ikisinde erken dönemde saptanmakta olup, kadınlarda %90-99, erkeklerde %60-90 oranında bildirilmektedir (73). Uzun dönemde kortikosteroid kullanımı ve hipogonadizm gelişimi, osteopeni/osteoporoz riskini artırır. D vitamini ve kalsiyum takviyesi önerilir (74).

Uzun dönem takiplerinde hastaların enfeksiyon duyarlılığı olduğundan revaksinasyon gereklidir. Nakil sonrası yeniden açılma, ECIL7 kılavuzuna göre planlanmalıdır, inaktive aşılarda genellikle nakilden 3-6 ay sonra, canlı aşılarda ise immün reaktivasyonun tamamlandığı  $\geq 24$ . aydan itibaren uygulanabilir (75).

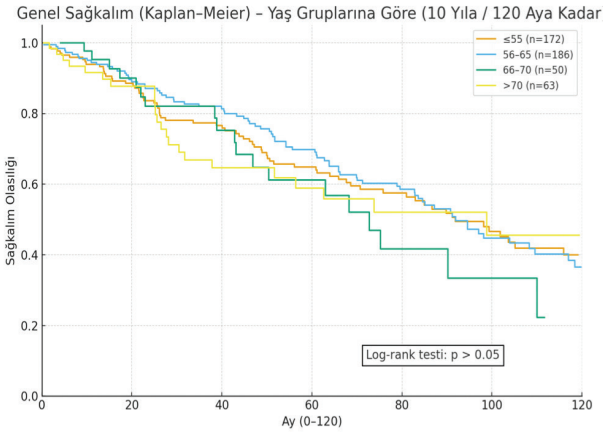
Arat ve ark. (78) tarafından yürütülen ve henüz yayımlanmamış olan geniş ölçekli kohort çalışmasının ön sonuçlarında, toplam 471 MM hastasının uzun dönem nakil verileri değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunun %56,9'unu erkekler oluştururken, %3'ü hemodiyaliz bağımlı hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %72,4'ü, nakil öncesi çok iyi kısmi yanıt ve üzeri yanıt düzeyinde iken; mobilizasyon sürecinde onların %80'inde G-CSF, hazırlık rejimi olarak ise %85'inde Mel200 kullanıldığı bildirilmiştir.

Nakil sürecinde hastaların %48,8'inde en az bir komplikasyon gelişmiş olup, TRM yalnızca iki hastada (%0,4) görülmüştür. Uzun dönem yan etkiler içinde SPM gelişimi 23 hastada (%4,9) saptanmış; bu malignitelerin MDS, akut miyeloid lösemi ve çeşitli solid tümörlerden oluştuğu belirtilmiştir. On beş yıllık takip sonunda hastaların %42,9'unun yaşamını yitirdiği ve en sık ölüm nedeninin relaps/progresyon olduğu rapor edilmiştir.

Şekil 1 ve Şekil 2'de sırasıyla çalışma popülasyonunun genel sağkalım eğrisi ve yaş gruplarına göre sağkalım sonuçları sunulmaktadır (76).



Şekil 1. Genel sağkalım



Şekil 2. Yaş gruplarına göre sağkalım

## SONUÇ

OKHN, yeni nesil ajanların (PI, IMiD, anti-CD38) ve hüresel immünoterapilerin (CAR-T, bispecific antikorlular) dönemiyle birlikte tedavi algoritmasında yeniden konulanmış olsa da, yüksek etkinlik ve yönetilebilir toksisite nedeniyle MM tedavisinin temel tedavilerden biri olmaya devam etmektedir. Gelecekte, CAR-T ve bispecific antikorların daha erken basamaklara taşınmasıyla OKHN'nin zamanlaması, endikasyonu ve hasta seçimi kriterleri yeniden belirlenmesi gerekecektir. Ancak güncel veriler, uygun hasta seçimi, kişiselleştirilmiş yaklaşım ile OKHN'nin MM tedavisindeki yerini koruduğunu açıkça göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2:822-824.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335:91-97.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:1875-1883.
4. Haas R, Ho AD, Bredthauer U, Cayeux S, Egerer G, Knauf W, Hunstein W. Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp Hematol*. 1990;18:94-98.
5. Park S, Shin DY, Hong J, Kim I, Koh Y, Byun JM, Yoon SS. Busulfan plus melphalan versus melphalan alone conditioning regimen after bortezomib based triplet induction chemotherapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211012985.
6. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-1060.
7. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, Dozza L, van der Holt B, Zweegman S, Oliva S, van der Velden VHJ, Zamagni E, Palumbo GA, Patriarca F, Montefusco V, Galli M, Maisnar V, Gamberi B, Hansson M, Belotti A, Pour L, Ypma P, Grasso M, Crocckewit A, Ballanti S, Offidani M, Vincelli ID, Zambello R, Liberati AM, Andersen NF, Broijl A, Troia R, Pascarella A, Benevolo G, Levin MD, Bos G, Ludwig H, Aquino S, Morelli AM, Wu KL, Boersma R, Hajek R, Durian M, von dem Borne PA, Caravita di Toritto T, Zander T, Driessen C, Specchia G, Waage A, Gimsing P, Mellqvist UH, van Marwijk Kooy M, Minnema M, Mandigers C, Cafro AM, Palmas A, Carvalho S, Spencer A, Boccadoro M, Sonneveld P. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e456-e468. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2020;7:e443. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2020;7:e785.
8. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, Dejoie T, Maheo S, Stoppa AM, Pegourie B, Karlin L, Garderet L, Arnulf B, Doyen C, Meuleman N, Royer B, Eveillard JR, Benboubker L, Dib M, Decaux O, Jaccard A, Belhadj K, Brechignac S, Kolb B, Fohrer C, Mohty M, Macro M, Richardson PG, Carlton V, Moorhead M, Willis T, Faham M, Anderson KC, Harousseau JL, Leleu X, Facon T, Moreau P, Attal M, Avet-Loiseau H, Munshi N. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132:2456-2464.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95:548-567. Erratum in: *Am J Hematol*. 2020;95:1444.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-3420. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005;23:6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve].
11. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863-2869.

12. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, Zamagni E, Mateos MV, Dall'Olio D, van de Donk NWCJ, Jackson G, Rocchi S, Salwender H, Bladé Creixenti J, van der Holt B, Castellani G, Bonello F, Capra A, Mai EK, Dürig J, Gay F, Zweegman S, Cavo M, Kaiser MF, Goldschmidt H, Hernández Rivas JM, Larocca A, Cook G, San-Miguel JF, Boccadoro M, Sonneveld P. 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;40:3406-3418. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022;40:4032.
13. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, Rosenthal A, Wang H, Qu P, Hoering A, Samur M, Towfic F, Ortiz M, Flynt E, Yu Z, Yang Z, Rozelle D, Obenauer J, Trotter M, Auclair D, Keats J, Bolli N, Fulciniti M, Szalat R, Moreau P, Durie B, Stewart AK, Goldschmidt H, Raab MS, Einsele H, Sonneveld P, San Miguel J, Lonial S, Jackson GH, Anderson KC, Avet-Loiseau H, Munshi N, Thakurta A, Morgan G. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia.* 2019;33:159-170.
14. Avet-Loiseau H, Thiébaud-Millot R, Li X, Ross JA, Hader C. t(11;14) status is stable between diagnosis and relapse and concordant between detection methodologies based on fluorescence in situ hybridization and next-generation sequencing in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2024;109:1874-1881.
15. San Miguel JF, Sánchez J, Gonzalez M. Prognostic factors and classification in multiple myeloma. *Br J Cancer.* 1989;59:113-118.
16. Hannisdal E, Kildahl-Andersen O, Grøttum KA, Lamvik J. Prognostic factors in multiple myeloma in a population-based trial. *Eur J Haematol.* 1990;45:198-202.
17. Zhang L, Chen S, Wang W, Wang Y, Liang Y. A prognostic model for patients with primary extramedullary multiple myeloma. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:1021587.
18. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1086-1107.
19. Cazaubiel T, Mulas O, Montes L, Schavgoulidze A, Avet-Loiseau H, Corre J, Perrot A. Risk and Response-Adapted Treatment in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2020 ;12:3497.
20. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10:94.
21. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Ferman J, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
22. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raju NS, Medvedova E, McCarthy PL, Libby EN, Voorhees PM, Orlowski RZ, Anderson LD Jr, Zonder JA, Milner CP, Gasparetto C, Agha ME, Khan AM, Hurd DD, Gowin K, Kamble RT, Jagannath S, Nathwani N, Alsina M, Cornell RF, Hashmi H, Campagnaro EL, Andreescu AC, Gentile T, Liedtke M, Godby KN, Cohen AD, Openshaw TH, Pasquini MC, Giralt SA, Kaufman JL, Yee AJ, Scott E, Torka P, Foley A, Fulciniti M, Hebert K, Samur MK, Masone K, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Nadeem O, Schlossman RL, Laubach JP, Paba-Prada C, Ghobrial IM, Perrot A, Moreau P, Avet-Loiseau H, Attal M, Anderson KC, Munshi NC; DETERMINATION Investigators. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387:132-147.
23. Stadtmayer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, Efebera Y, Ganguly S, Gasparetto C, Geller N, Horowitz MM, Koreth J, Knust K, Landau H, Brunstein C, McCarthy P, Nelson C, Qazilbash MH, Shah N, Vesole DH, Vij R, Vogl DT, Giralt S, Somlo G, Krishnan A. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:589-597.
24. Bektaş M, Salihoğlu A, Cengiz Seval G. Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Güncelleme. *Türk Hematoloji Derneği.* 2024. ISBN: 978-625-98269-2-9. <https://www.thd.org.tr/yayinlar/list/2632/multipl-miyelom-tani-ve-tedavi-kilavuzu-guncelleme>

25. Bostankolu Değirmenci B, Yegin ZA, Akdemir ÜÖ, Dede A, Gündem GG, Özkurt ZN, Atay LÖ, Yağcı M. Clinical factors associated with autologous stem cell transplantation outcomes in multiple myeloma: upfront transplant with MEL200 remains the standard of care. *Ann Hematol.* 2024;103:269-283.
26. Beksac M, Hayden P. Upfront autologous transplantation still improving outcomes in patients with multiple myeloma. *Lancet Haematol.* 2023;10:e80-e82.
27. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, Avigan D, Deol A, Httut M, Lesokhin A, Munshi NC, O'Donnell E, Stewart AK, Schecter JM, Goldberg JD, Jackson CC, Yeh TM, Banerjee A, Allred A, Zudaire E, Deraedt W, Olyslager Y, Zhou C, Pacaud L, Madduri D, Jakubowiak A, Lin Y, Jagannath S. Ciltacabtagene autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2023;41:1265-1274.
28. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, Raju N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Cavo M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Rambaldi A, Reece D, Petrocca F, Massaro M, Connarn JN, Kaiser S, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel J. Idecabtagene vicleucl in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384:705-716.
29. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Rosinol L, Chari A, Bhutani M, Karlin L, Benboubker L, Pei L, Verona R, Girgis S, Stephenson T, Elsayed Y, Infante J, Goldberg JD, Banerjee A, Mateos MV, Krishnan A. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet.* 2021;398:665-674.
30. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, Rodriguez-Otero P, Martinez-Lopez J, Koehne G, Touzeau C, Jethava Y, Quach H, Depaus J, Yokoyama H, Gabayan AE, Stevens DA, Nooka AK, Manier S, Raju N, Iida S, Raab MS, Searle E, Leip E, Sullivan ST, Conte U, Elmeliegy M, Czibere A, Viqueira A, Mohty M. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29:2259-2267.
31. Raju N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, Lesokhin AM, Lonial S, Ludwig H, Moreau P, Patel K, Ramasamy K, Mateos MV. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J.* 2023;13:116.
32. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, van de Donk NWCJ, Zamagni E, Rodriguez-Otero P, Perrot A, Driessen C, Bila J, Laane E, Dytfeld D, Touzeau C, Beksac M, Raab MS, Cavo M, Mohty M, Spencer A, Ludwig H, Einsele H, San-Miguel J, Sonneveld P. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2025;22:680-700.
33. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Hockaday A, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunanithi K, Lindsay J, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Morgan GJ; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:57-73.
34. Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, Jones J, Jenner M, Cook G, Boyd K, Drayson M, Kaiser M, Owen R, Gregory W, Morgan G, Jackson G, Davies F. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *Haematologica.* 2022 Jan 1;107(1):231-242. doi: 10.3324/haematol.2020.262360. PMID: 33297668; PMCID: PMC8719065.
35. Erdogan Yucel E, Kirmaz AT, Kakkı M, Yavuz AF, Sencelikel T, Alacacioglu I, Ozsan GH. The Effect of age on high-dose therapy with autologous stem cell support in multiple myeloma: a single-center experience. *J Clin Med.* 2024;13:4142.

36. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, Desikan R, Shaver MJ, Fassas A, McConnell S, Muwalla F, Barri Y, Anaissie E, Munshi N, Tricot G. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol.* 2001;114:822-829.
37. Waszczuk-Gajda A, Gras L, de Wreede LC, Sirait T, Illes A, Ozkurt ZN, Snowden JA, Arat M, Bulabois CE, Niederland J, Sever M, Paneesha S, Potter V, Gadisseur A, Chalopin T, Van Gorkom G, López JM, Kerre T, Drozd-Sokolowska J, Raj K, Hayden PJ, Beksac M, Yakoub-Agha I, McLornan DP, Schönland S. Safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients-The DIADEM study from the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58:424-429.
38. Mohty M, et al. *EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, 2024 Edition.
39. Garraud O, Lacombe K, Tiberghien P. A look-back at convalescent plasma to treat COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2021;60:103063.
40. Dey B, Sykes M, Spitzer TR. Outcomes of recipients of both bone marrow and solid organ transplants. A review. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:355-369.
41. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, Maziarz RT, Hosing C, Fröheauf S, Horwitz M, Cooper D, Bridger G, Calandra G; 3102 Investigators. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113:5720-5726.
42. Tekgündüz E, Altuntaş F, Sivgin S, Akı SZ, Dönmez A, Topçuoğlu P, Yıldırım R, Baysal NA, Ayıldız E, Yüksel MK, Sarı I, Tombuloğlu M, Unal A, İlhan O. Plerixafor use in patients with previous mobilization failure: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci.* 2012;47:77-780.
43. Tekgündüz E, Arat M, Göker H, Özdoğu H, Kaynar L, Çağırğan S, Erkurt MA, Vural F, Kiki İ, Altuntaş F, Demirkan F; Turkish Society of Apheresis (TSA). Autologous hematopoietic progenitor cell mobilization and collection in adult patients presenting with multiple myeloma and lymphoma: a position-statement from the Turkish Society of Apheresis (TSA). *Transfus Apher Sci.* 2017;56:845-849.
44. Serin I, Sevindik OG, Balık Aydın B, Melek E, Mutlu YG, Bilgen H, Bekoz H, Kaynar L. Plerixafor in autologous stem cell transplantation: does it affect engraftment kinetics? *Transfus Apher Sci.* 2023;62:103809.
45. Koç Ö, Doğan Ö, Şahin U, Kircali E, Koyun D, Arat M, Özcan M. The effects of plerixafor on the hemostatic system in patients undergoing stem cell mobilization. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2024;17:211-218.
46. Milone G, El-Cheikh J, Snowden JA, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed multiple myeloma performed with cells procured after previous transplantation – Study on behalf of the 48. of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2531–2539. doi:10.1038/s41409-021-01279-9.)
47. Passweg JR, Baldomero H, Atlıja M, Kleovoulou I, Witaszek A, Alexander T, Angelucci E, Averbuch D, Bazarbachi A, Ciceri F, Greco R, Hazenberg MD, Kalwak K, McLornan DP, Neven B, Perić Z, Risitano AM, Ruggeri A, Sánchez-Ortega I, Snowden JA, Sureda A. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60:519-528.
48. Biran N, Rowley SD, Vesole DH, Zhang S, Donato ML, Richter J, Skarbnik AP, Pecora A, Siegel DS. A phase I/II study of escalating doses of bortezomib in conjunction with high-dose melphalan as a conditioning regimen for salvage autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:2165-2171.
49. Moreau P, Hulin C, Talbot A, Demarquette H, Caillot L, Chalopin T, Bobin A, Manier S, Leleu X, Karlin L, Caillot D, Sonntag C, Feugier P, Roussel M, Gounot R, Macro M, Mohty M, Garderet L,

- Tiab M, Orsini-Piocelle F, Vincent L, Meuleman N, Fontan J, Montes L, Vekemans MC, Escoffre-Barbe M, Eveillard JR, Schiano de Colella JM, Lambert J, Mary JY, Fermand JP, Arnulf B, Corre J, Avet-Loiseau H, Facon T, Harousseau JL, Touzeau C, Perrot A. 35 years of academic trials focusing on high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) experience. *Blood Cancer J*. 2025;15:177.
50. Song GY, Jung SH, Kim JS, Eom HS, Moon JH, Yhim HY, Kim K, Min CK, Lee JJ. Busulfan and thiotepa as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-1801 study). *Front Oncol*. 2022;12:959949.
  51. Kort J, Naleid N, Oley F, Ignatz-Hoover J, Margevicius S, Fu P, Malek E, Cooper B. Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> is safe and effective for frail and older multiple myeloma patients with comparable rates of minimal residual disease negativity. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25:e443-e451.e3.
  52. Ghilardi G, Pabst T, Jeker B, Müller R, Cairoli A, Müller AMS, Bargetzi M, Hitz F, Baldomero H, Heim D, Schmidt A, Rossi D, Ghielmini M, Wannesson L, Lerch E, Samaras P, Schanz U, Passweg JR, Stussi G, Kleber M, Gerber B; Swiss Blood Stem Cell Transplantation Registry. Melphalan dose in myeloma patients ≥65 years of age undergoing high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: a multicentric observational registry study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:1029-1037.
  53. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giralt S, Fermand JP, Bladé J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BG, San Miguel J. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28:4976-4984.
  54. Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, Hsu J, Byrne M, Hiemenz J, May S, Cogle CR, Norkin M, Brown RA, Wingard JR, Chang M, Moreb JS. Effect of melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> vs 200 mg/m<sup>2</sup> on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation-a single center experience. *Clin Transplant*. 2016;30:894-900.
  55. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, Knol-Bout C, Blaise D, Russell NH, Apperley JF, Pohlreich D, Browne PV, Kobbe G, Isaksson C, Lenhoff S, Scheid C, Touzeau C, Jantunen E, Anagnostopoulos A, Yakoub-Agha I, Tanase A, Schaap N, Wiktor-Jedrzejczak W, Krejci M, Schönland SO, Morris C, Garderet L, Kröger N. Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> or 200 mg/m<sup>2</sup> for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica*. 2018;103:514-521.
  56. Yılmaz U, Erdem Nurcan Ş, Özmen D, Salihoğlu A, Eşkazan AE, Öngören Ş, Başlar Z, Soysal T, Ar MC, Elverdi T. Retrospective study to compare outcomes in 159 patients undergoing first autologous stem cell transplantation for myeloma treated with melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> or 200 mg/m<sup>2</sup>. *Ann Transplant*. 2025;30:e947186.
  57. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R; InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349:2495-2502. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350:2628.
  58. Cavo M. et al., *Blood*, 2007;110(10):3553–3561
  59. Malkan UY, Demiroglu H, Buyukasik Y, Karatas A, Aladag E, Goker H. Comparison of single and double autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(S1):64.
  60. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, Caillot D, Pioltelli P, Lleonart JB, Reményi P, Blaise D, Schaap N, Trnny M, Passweg J, Porras RP, Cahn JY, Musso M, Poiré X, Fenk R, Itälä-Remes M, Pavone V, Fouillard L, Maertens J, Bron D, Pouli A, Schroyens W, Schönland S, Garderet L, Yakoub-Agha I, Kröger N. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly

- Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:2134-2142.
61. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, Scheid C, Weisel KC, Kunz C, Bertsch U, Hielscher T, Merz M, Munder M, Lindemann HW, Hügler-Dörr B, Tichy D, Giesen N, Hose D, Seckinger A, Huhn S, Luntz S, Jauch A, Elmaagacli A, Rabold B, Fuhrmann S, Brossart P, Goerner M, Bernhard H, Hoffmann M, Hillengass J, Raab MS, Blau IW, Hänel M, Salwender HJ; German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG). Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia.* 2020;34:1853-1865.
  62. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, Maloney DG, Press OW, Bensinger W. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:1031-1035.
  63. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351:2590-2598.
  64. Özkan SG, Avcı S, Kimiaei A, Safaei S, Altuntaş Y, Yüksel Öztürkmen A, Aslı Durak Z, Özdemir S, Adeeb Abbara M, Ağyol T, Serdar Yıldız M, Özkan HA. Optimizing Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: the significance of pre-transplant controlling nutritional status score. *Life (Basel).* 2025;15:289.
  65. Amikishiyev S, Kalayoglu Beşik S, Yonal Hindilerden I, Yenerel MN, Çağatay AA, Erdem S, et al. Infection rates across the autologous stem cell transplantation with reflection of multiple myeloma induction story in Turkey. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023;45(S3):Abstract (EHOC)
  66. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2061-2068.
  67. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, Alegre A, de Arriba F, García-Laraña J, Bello JL, García R, León A, Martínez R, Peñarrubia MJ, Poderós C, Ribas P, Ribera JM, San Miguel J, Bladé J, Lahuerta JJ; Spanish Myeloma Group/PETHEMA. Venous-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:1448-1454.
  68. Feliz V, Saiyad S, Ramarao SM, Khan H, Leonelli F, Guglin M. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol.* 2011;34:356-359.
  69. Andronesi AG, Tanase AD, Sorohan BM, Craciun OG, Stefan L, Varady Z, Lipan L, Obrisca B, Truica A, Ismail G. Incidence and risk factors for acute kidney injury following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Med.* 2019;8:3278-3285.
  70. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giral S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarsz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770-1781.
  71. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Brinchen S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:3279-3289.

72. Krishnan AY, Mei M, Sun CL, Thomas SH, Teh JB, Kang T, Htut M, Somlo G, Sahebi F, Forman SJ, Bhatia S. Second primary malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:260-265.
73. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, Serio B, Sessa M, Giudice V, Ferrara I, Tauchmanová L, Colao A, Selleri C. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:282147.
74. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, Ntanasis-Stathopoulos I, Schjesvold F, de la Rubia J, Kyriakou C, Hillengass J, Zweegman S, Cavo M, Moreau P, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Munshi N, Durie BGM, Raju N; Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22:e119-e130.
75. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, de Lavallade H, Gallo G, Lehrnbecher T, Engelhard D, Ljungman P; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e200-e212.
76. Arat M, et al. Unpublished data.

## TRANSPLANTASYONA UYGUN OLMAYAN MULTIPL MYELOM HASTALARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

### ÖZET

Transplantasyona uygun olmayan multipl myeloma hastaları, ileri yaş, komorbiditeler ve kırılgnalık durumu nedeniyle heterojen bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Kırılgnalık değerlendirmesi, tedavi yoğunluğunun, kombinasyon seçiminin ve tedavi hedefinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır. Lenalidomid temelli sürekli tedaviler uzun süre standart yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda lenalidomid tedavisine proteozom inhibitörlerinin ve/veya anti-CD38 monoklonal antikörlerinin eklenmesiyle yanıt derinliği, minimal rezidüel hastalık negatifliği ve sağkalım sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Transplanta uygun olmayan ancak kırılgnalık indekslerine göre “fit” kabul edilen uygun hastalarda, 2024 ve 2025 yıllarında yayınlanan faz III çalışma sonuçlarına göre “dörtlü rejimler” etkinlik açısından ön plana çıkmaktadır. Daha ileri yaş ve kırılgn hastalarda ise daha azaltılmış yoğunluklu veya sınırlı süre deksametazon içeren tedaviler önerilmektedir. Transplanta uygun olmayan hastalarda, multipl myeloma yönetiminde; standart bir tedavi yaklaşımı yerine, hasta bazlı ve bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Hastanın, kırılgnalık durumuna, komorbid hastalıklarına, kullandığı diğer ilaçlara, sosyal desteği ve tercihlerine, hastalık özelliklerine, ilaçların ve kombinasyonların erişilebilirliğine göre karar verilmesi önerilmektedir.

### GİRİŞ

Multipl myeloma, tüm kanserlerin yaklaşık %1-2’sini, hematolojik malignitelerin ise %10-17’sini oluşturan klonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir (1,2). Hastalığın insidansı yaş ile artmakta olup, medyan tanı yaşı 65-69 arasındadır (3). Hastaların yaklaşık %67’si 65 yaş ve üzerindedir ve yaklaşık %40’ı da 75 yaş üzerindedir. Hastaların %10’undan azı 50 yaş altında tanı alırken, yaklaşık %2’si 40 yaş altındadır. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülmektedir (1.4:1) (4). Tüm ırklarda tespit edilmesine rağmen özellikle siyah ırkta daha fazla görülmektedir (5). Multipl myelomada, özellikle son 2 dekatta hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedavide yeni hedeflerin tespit edilmesi ve yeni ajanların da kullanıma girmesi ile sağkalımda belirgin artış gözlenmiştir.

**Dr. Ahmet Kürşad Güneş<sup>1</sup>**  
**Dr. Gülsüm Özet<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Ankara Etilik Şehir Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt  
Üniversitesi Tıp Fakültesi/  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Ankara

#### E-posta:

ahmetkgunes@gmail.com

gulumozet@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Multipl myeloma,  
Transplantasyona uygun olmayan  
multipl myeloma, Multipl  
myeloma tedavisi

Multipl myeloma tanısı alan ve tedavi endikasyonu bulunan hastaların yönetiminde; hasta ilişkili faktörler (yaş, komorbiditeler, transplanta uygunluk, kırılgnalık durumu, kardiyak ve böbrek fonksiyonları, eş zamanlı kullanılan ilaçlar, hasta tercihi, sosyal desteği vb.) ve hastalık ilişkili faktörler (ISS- R-ISS evresi, R2-ISS evresi, sitogenetik riski, ekstremiteler hastalık, dolaşan plazma hücre oranı vb.) dikkate alınmalıdır.

İndüksiyon tedavisi sonrasında yüksek doz melfalan ile otolog hematopetik kök hücre nakli, halen uygulanabilen tüm hastalarda standart tedavi yaklaşımıdır. Ancak yaş ya da komorbiditeler nedeni ile transplanta uygun olmayan hastalar, multipl myelomada önemli oranda bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda her hastaya standart tek bir tedavi yaklaşımı yerine; yaş, performans durumu, komorbid hastalıklar ve günlük yaşam aktivitelerine göre kırılgnalık durumları tespit edilmeli ve hastalar için uygun doz ve ilaç kombinasyonlarını içeren bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri belirlenmelidir.

## TRANSPLANTASYONA UYGUN OLMAYAN HASTALARDA KIRILGNALIK DURUMLARININ BELİRLENMESİ

Uluslararası Myelom Çalışma Grubunun (IMWG) 2015 yılında belirlediği IMWG kırılgnalık indeksi, transplanta uygun olmayan hastalardaki kırılgnalık durumunun belirlenmesinde en sık kullanılan indekstir (6). Bu indekse göre hastalar fit, intermediate fit ve frail olmak üzere 3 kategoride değerlendirilmiştir. Hastaların OS'lerinin ve tedavi ilişkili toksisitesinin (yan etki ve komplikasyonlar) kırılgnalık durumlarına göre anlamlı farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu indekste; hastaların yaş, Charlson komorbidite indeksi (CCI), günlük yaşam aktiviteleri (ADL ve IADL) baz alınarak kırılgnalık durumları belirlenmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1. IMWG kırılgnalık indeksi**

| Yaş   | ADL | IADL | CCI | Toplam skor                |
|-------|-----|------|-----|----------------------------|
| ≤75   | >4  | >5   | ≤1  | <b>Fit: 0</b>              |
| 76-80 | ≤4  | ≤5   | >1  | <b>Intermediate fit: 1</b> |
| >80   |     |      |     | <b>Frail: ≥2</b>           |

<http://www.myelomafraillityscorecalculator.net/>

2017 yılında ise, revize myelom komorbidite indeksi (R-MCI) tanımlanmıştır. Yaş, Karnofsky performans skoru, böbrek fonksiyonları, akciğer disfonksiyonu, kırılgnalık durumu (Fried tanımlamasına göre) ile sitogenetik riskine göre, fit, intermediate fit ve kırılgn olmak üzere 3 grup tanımlanmıştır. Bu 3 grubun validasyon analizlerine göre de medyan OS'leri 10,1 yıl, 4,4 yıl ve 1,2 yıl saptanmıştır (7). R-MCI indeksi Tablo 2'de özetlenmiştir.

İngiliz grubu tarafından, Myeloma IX ve Myeloma XI çalışmasına dahil edilen, transplanta uygun olmayan, 2.372 hastanın verilerinden elde edilen UK-Myeloma Research Alliance

**Tablo 2. R-MCI skoru**

| Yaş   | Akciğer disfonksiyonu | Karnofsky performans | Kırılgnalık | GFR   | Sitogenetik |
|-------|-----------------------|----------------------|-------------|-------|-------------|
| <60   | Yok-hafif             | %100                 | Yok-hafif   | ≥90   | İyi         |
| 60-69 | Orta-ağır             | %80-90               | Orta düzey  | 60-89 | Orta        |
| ≥70   |                       | ≤%70                 | İleri düzey | <60   | Kötü        |

0-3: Fit, 4-6: Intermediate Fit, 7-9: Kırılgn [https://www.myelomacomorbidityindex.org/en\\_calc.html](https://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html)

Risk Profile (MRP) indeksinde ise; yaş, ECOG performans durumu, ISS evresi ve C-reaktif protein düzeyine göre düşük risk, orta risk ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Hastalık risk grubu arttıkça, hastaların protokol dahilinde verilebilen ilaç dozlarının ve yaşam kalitesinin anlamlı şekilde azaldığı ve prognostik önemi gösterilmiştir (8,9).

UK-MRP indeksine benzer şekilde, bir biyomarkerin eklendiği diğer indeks de Mayo Clinic tarafından geliştirilmiştir. Bu indekse; yaş, ECOG performans skoru ve NT-Pro BNP entegre edilmiştir (10). IMWG ve R-MCI skorları her ne kadar valideye edilmiş, prognostik önemi olan indeksler olsa da, günlük pratikte uygulamaları zor olması ve hesaplanmasının uzun zaman alması nedeni ile 2020 yılında, Facon ve ark. (11) 1,618 hasta içeren FIRST (MM-020) çalışması verilerinden, Basitleştirilmiş fraility skorunu (*simplified fraility score*) tanımlamışlardır. Bu skora sistemine; yaş, ECOG performans durumu ile CCI baz alınarak hastalar non-frail ve frail olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Hangi skora sistemi ya da kırılabilirlik indeksi kullanılırsa kullanılsın, amaç kırılabilir hasta ile fit hasta ayrımını yapabilmektir. Fit hastalarda; seçilecek tedavide, etkinlik birincil öncelik olmalı ve verilebilecek maksimum tedavi ile daha derin remisyon hatta MRD negatifliği elde edilmesi hedeflenmelidir. Kırılabilir hastalarda ise tedavi seçiminde biricil hedef güvenlik ve yaşam kalitesi olmalı; bireyselleştirilmiş tedavi ile mümkün olan en az toksik dozda ve yaşam kalitesini bozmayacak şekilde etkinlik sağlanmalıdır. Unutulmamalıdır ki transplanta uygun olmayan multipl myeloma hastalarında tek bir standart tedaviden bahsetmek mümkün değildir ve bireyselleştirilmiş tedavi planı yapılması en elzem gruptan bir tanesidir. Bir diğer konu ise bu hastalarda kırılabilirlik durumunun dinamik bir süreç olduğu ve hastaların tedavi ile kırılabilirlik durumlarının düzelebileceği de akılda tutulmalıdır. Tablo 3’de transplanta uygun olmayan myeloma hastalarında kullanılabilecek kırılabilirlik indeksleri özetlenmiştir.

**Tablo 3. Transplantasyona uygun olmayan myeloma hastalarında kırılabilirlik indeksleri**

|                   | IMWG | R-MCI | UK-MRP | Mayo | Simplified fraility |
|-------------------|------|-------|--------|------|---------------------|
| Yaş               | +    | +     | +      | +    | +                   |
| Biyomarker        |      |       | +      | +    |                     |
| Komorbiditeler    | +    | +     |        |      | +                   |
| ISS evresi        |      |       | +      |      |                     |
| Kırılabilirlik    |      | +     |        |      |                     |
| Fonksiyonel durum | +    |       |        |      |                     |
| Performans skoru  |      | +     | +      | +    | +                   |

## TRANSPLANTASYONA UYGUN OLMAYAN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TEDAVİ REJİMLERİ VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

### 1. Lenalidomid-Deksamatezon (Rd vs. Rd18 vs MPT): FIRST Çalışması (2014)

Transplanta uygun olmayan hastalarda indüksiyon tedavisinde Lenalidomid kullanımından önce; Melphalan-Prednizolon (MP), Melphalan-Prednizolon-Talidomid (MPT) ve Bortezomib-Melphalan-Prednizolon (VMP) gibi genellikle Melphalan bazlı tedaviler tercih edilmiştir.

İlk sonuçları 2014 yılında yayınlanan FIRST çalışması, 1.623 transplanta uygun olmayan yeni tanı multipl myelom hastasında, sınırlı süre (Rd-18 ay)/progresyona kadar Lenalidomid-

Deksametazon (Rd) ile 12 kür MPT tedavisini karşılaştıran 3 kollu Randomize bir faz III çalışmadır (12). Hastaların medyan yaşı 73 olup, %35 hasta 75 yaşın üzerindedir. %40 hastanın ISS evresi III olup, %20 hastanın ECOG performans skoru 2'dir. Rd ve Rd-18 kolundaki hastalara 28 günde bir tekrar edilmek üzere, Lenalidomid 25 mg/gün (21 gün) ve Deksametazon 40 mg/hafta dozundan (>75 yaş, 20 mg/hafta) uygulanmıştır. MPT-12 kolundaki hastalara 42 günde bir tekrar edilmek üzere; Melphalan (0,25 mg/kg 1-4 gün), Prednizolon (2 mg/kg, 1-4 gün) ve Talidomide 200 mg/gün uygulanmıştır. Medyan 37 aylık takip süresi sonrasında; oranı (ORR) ile çok iyi kısmi yanıt ve üzeri ( $\geq$ VGPR) Rd kolunda %75-%43, Rd-18 kolunda %73-%42 ve MPT kolunda %62-%28 tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) Rd kolunda 25,5 ay olup, Rd-18 kolunda 20,7 ay ve MPT-12 kolunda 21,2 ay saptanmıştır [HR: 0,72 (0,62-0,85),  $p<0,001$ ].

FIRST çalışmasındaki >75 yaş hastalar baz alınarak yapılan 2016 yılına ait bir alt grup analizinde; 45 aylık takip süresi sonunda, >75 yaş hastalarda sürekli Rd tedavisi ile PFS avantajının mevcut olduğu ancak farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gösterilmiştir (HR: 0,80; %95 CI: 0,62 to 1,03;  $p=0,084$ ). Yetmiş beş yaş altı grupta lenalidomid doz redüksiyonu %37 hastada uygulanmışken, 75 yaş üstü grupta %44 olduğu, tedavi kesilme oranının 75 yaş altı grupta %21 iken, 75 yaş üstü grupta %26 olduğu saptanmıştır. Ayrıca 18. ayın sonunda Rd alabilen 75 üstü hastaların, ancak %30'unda başlangıç dozundan devam edilebildiği gösterilmiştir (13).

Çalışmanın 2018 yılında yayınlanan son analizinde ise; medyan 67 ay takip süresi sonrasında; medyan PFS; Rd kolunda 26 ay, Rd-18 ve MPT-12 kolunda ise 21 ay saptanmıştır. Ayrıca medyan toplam sağkalım (OS) lenalidomid alan kollarda (Rd ve Rd-18) 59-62 ay iken MPT-12 kolunda 49 ay tespit edilmiştir (HR: 0,78 (0,67-0,92),  $p<0,001$ ). Bu çalışma sonuçlarına göre progresyona kadar Rd kolu, sınırlı süre Rd-18 koluna göre PFS avantajı, MPT koluna göre de hem PFS hem de OS avantajı elde etmiştir. Ayrıca tedavi ile elde edilen yanıtın derinleştiği PFS avantajının daha belirgin olduğu ortaya konmuştur (14). Yapılan alt grup analizinde; kreatinin klerensi  $\leq 30$  mL/dk olan ve yüksek sitogenetik riske sahip olan hastalarda [t(4;14), t(14;16), ve del(17p)] Rd kolunun PFS avantajı elde edemediği gösterilmiştir (14). Yetmiş beş yaş üstü hastalarda ise medyan 67 son analizde, anlamlı PFS farkı elde edilmiştir.

2014 yılında ilk sonuçlarına erişilebilen bu çalışma sonucunda, sınırlı süre MPT yada Rd-18 yerine; progresyona kadar Lenalidomid-Deksametazon (Rd) rejimi, transplanta uygun olmayan hastalarda, standart tedavi seçeneklerinden birisi olarak belirlenmiştir. Sonrasında yapılan pek çok klinik çalışmada, ikili ve üçlü hatta dörtlü tedavilerde, Lenalidomid temelli rejimler baz alınmış ve sınırlı süre tedavi yerine progresyona kadar kullanım neredeyse standart hale gelmiştir.

2021 yılında yayınlanan, bir başka randomize faz III çalışmada ise; IMWG kriterlerine göre intermediate-fit olan 210 hastada, progresyona kadar sürekli Rd tedavisi (Lenalidomid 25 mg, deksametazon 20 mg/hafta) ile 9 kür Rd (Lenalidomid 25 mg, Deksametazon 20 mg/hafta) sonrasında progresyona kadar Lenalidomid 10 mg (Rd-R10) karşılaştırılmıştır (15). Medyan 37 aylık takip süresi sonrasında PFS ve OS yönünden her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, olaysız sağkalım (EFS) Rd-R10 kolunda daha uzun bulunmuştur [10,4 vs. 6,9 ay, (HR): 0,70; %95 (CI): 0,51-0,95;  $p=0,02$ ]. EFS olarak; hastalık progresyonu, ölüm, grade 4 hematolojik toksisite ve grade 3-4 non-hematolojik toksisiteler tanımlanmıştır. Dokuz kür Rd sonrasında R10 tedavisi ile özellikle IMWG kriterlerine göre intermediate fit hastalarda, sürekli Rd ile benzer bir etkinlik ve daha az yan etki elde edildiği gözlenmiştir.

## 2. Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (VRd vs. Rd): SWOG S0777 Çalışması (2017)

Transplantasyona uygun hastalarda; otolog kök hücre nakli öncesinde, üçlü (triplet) indüksiyon rejimleri içerisinde en sık tercih edilen VRd protokolü, transplanta uygun olmayan hastalarda da kullanılmıştır. Faz III, SWOG S0777 çalışmasında; erken transplant planlanmayan, 525 yeni tanı multipl myeloma hastasında, VRd ile Rd rejimleri karşılaştırılmıştır (16). VRd protokolü (Bortezomib 1-4-8-11. günlerde 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc, Lenalidomid 25 mg 1-14. günlerde, Deksametazon 160 mg/kür) her 21 günde bir tekrar edilmek üzere 8 kür verilmiştir. Rd protokolü ise (Lenalidomid 25 mg 1-21. günlerde, Deksametazon 160 mg/kür) her 28 günde bir olacak şekilde 6 kür verildikten sonra, her 2 kolda da tedavi progresyona kadar Rd olarak planlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 63 olup, tüm hastalar içinde 65 yaş ve üzerindeki hasta oranı %43'tür.

ORR ile çok iyi kısmi yanıt ve üstü yanıtlar ( $\geq$  VGPR) değerlendirildiğinde; VRd alan grupta, %90,2-%74,9, Rd alan hastalarda ise %78,8-%53,2 tespit edilmiştir. 2017 yılındaki ilk analizde; medyan 55 ay takip süresi sonrasında; medyan PFS, VRd kolunda 43 ay iken Rd kolunda 30 ay izlenmiştir [(HR), 0,71; %95 (CI), 0,56-0,90; p=0,0018]. Medyan OS, VRd kolunda 75 ay iken Rd kolunda 64 ay saptanmıştır [(HR), 0,70; %95 (CI), 0,52-0,95; p=0,001].

Sadece 75 yaş üstü hastalar değerlendirildiğinde; medyan PFS, VRd kolunda 39 ay iken Rd kolunda 20 ay, medyan OS VRd kolunda 63 ay, Rd kolunda ise 30 ay saptanmıştır. Yetmiş beş yaş üstü hastalar için de VRd, Rd ye göre PFS ve OS avatanji elde etmiştir. Ayrıca yüksek sitogenetik riskli hastalar [t(4;14), t(14;16) ve del(17p)] değerlendirildiğinde; medyan PFS, VRd kolunda 38 ay iken Rd kolunda 16 ay saptanmıştır. Yüksek sitogenetik riskli hastalarda VRd ile PFS avatantaji elde edilmiştir.

Çalışmanın, 2020 yılında yayınlanan son analizinde ise (17), medyan 84 aylık takip süresi sonrasında da tüm hastalar için hem PFS hem de OS avantajı devam etmektedir [PFS: 40,7 ay vs. 28,9 ay: (HR), 0,74; %95 (CI), 0,59-0,94; p=0,0003, OS: NR vs. 68,9 ay: (HR), 0,70; %95 (CI), 0,54-0,92; p=0,0011]. Uzun dönem verilerinde; 65 yaş ve üzeri hastalar ele alındığında; medyan OS; VRd kolunda 65 ay iken Rd kolunda 56 ay saptanmıştır (HR: 0,76; 0,52-1,13, p=0,16). Ayrıca yanıt derinleştikçe elde edilen sağkalım avatanjının daha belirgin olduğu da ortaya konmuştur. Toksisiteler yönü ile bakıldığında, VRd kolunda Rd ye oranla daha fazla grade 3 ve üzeri nöropati gelişimi gözlenmiştir (%34,6 vs. %11,3, p<0,0001). Diğer yan etki profilleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İleri yaş hastaların yan etki profilleri ile ilgili bir alt grup analizi yapılmamıştır.

SWOG 0777 çalışmasında Rd kolunda elde edilen sağkalım verilerinin FIRST çalışmasında elde edilen PFS ve OS verilerinden daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu durum FIRST çalışmasına alınan hastaların daha ileri yaş olması ile açıklanabilir (medyan yaş 73 vs. 63). VRd rejimi, bu çalışma sonucunda; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi ve EMA onayı almış olup transplanta uygun olmayan, fit hastalarda, özellikle de yüksek sitogenetik risk varlığında en etkin rejimlerden birisi olduğu ortaya konmuştur (18).

VRd rejiminin toksisiteleri dikkate alındığında özellikle ileri yaştaki, intermediate fit ve kırılan hastalar için çok da uygun olmadığı, SWOG çalışmasında da özellikle 75 yaş üstü hastalarda doz redüksiyonu gerektirdiği de düşünülerek, azaltılmış yoğunluklu VRd rejimi geliştirilmiştir (VRd-lite). Her 35 günde bir tekrar edilmek üzere; Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, 1-8-15-22. günlerde; Lenalidomid 15 mg 1-21. günlerde ve Deksametazon 20 mg/gün 1-2, 8-9, 15-16 ve 22-23. günlerde olacak şekilde uygulanmıştır (19). Tek kollu

bu faz II çalışmaya; medyan tanı yaşı 73 olan 50 yeni tanı transplantaya uygun olmayan multipl myelom hastası dahil edilmiştir. Otuz beş günde bir tekrar edilen, 9 kür VRd-lite rejimi indüksiyon olarak verilmiş, sonrasında 10-15. kürlerde VR konsolidasyonu olarak devam edilip, (Lenalidomid 15 mg 1-21. günlerde, Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 1. ve 15. günde) idame tedavi de araştırmacı seçeneği olarak bırakılmıştır [%66 hastaya idame Lenalidomid (R10) uygulanmıştır].

Bu protokol ile ORR %86, çok iyi kısmi yanıt ve üstü yanıtlar ( $\geq$  VGPR) ise %66 tespit edilmiştir. Medyan 30 aylık takip süresi sonrasında, medyan PFS 30,1 ay saptanmış, medyan OS'ye ulaşılamamıştır. Hastaların %64'ü 15 kür tedaviyi tamamlamıştır.

Özellikle, VRd'yi tolere edemeyecek, intermediate fit hastalarda, VRd-lite etkinliği ve tolerabilitesi yüksek bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır (19).

### 3. Daratumumab-Lenalidomid-Deksametazon (DRd vs. Rd): MAIA Çalışması (2019)

CD38'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan Daratumumab, ilk olarak relaps refrakter multipl myeloma tedavisinde kullanılmıştır. Ardından hem transplantaya uygun hastalarda hem de transplantaya uygun olmayan hastalarda indüksiyon rejimlerinde yer almaya başlamıştır.

2019 yılında ilk sonuçlarına ulaştığımız faz III MAIA çalışması ile transplantaya uygun olmayan 737 yeni tanı multipl myeloma hastasında, DRd ile Rd tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmıştır (20). ECOG performans skoru 0-2 arasında olan, kreatinin klerensi >30 ml/dk olan hastalar 1:1 randomize edilmiştir. DRd protokolü 28 günde bir tekrar edilmek üzere; Daratumumab ilk 2 kürde haftada bir 16 mg/kg dozundan iv, 3-6. kürlerde 14 günde bir 16 mg/kg, 7. kürden itibaren 4 haftada bir 16 mg/kg iv olacak şekilde, Lenalidomid 25 mg (1-21. günlerde, kreatinin klerensi 30-60 mL/dk olan hastalarda 10 mg) ve Deksametazon 40 mg/hafta (>75 yaş 20 mg/hafta) olarak belirlenmiştir. Hem DRd kolunda hem de Rd kolunda tedavinin progresyona/kabul edilemez toksisiteye kadar devamı planlanmıştır.

Hastaların medyan yaşı 73 olup, yaklaşık %40 hasta 75 yaş üstündedir. Yaklaşık %17 hastanın ECOG performans skoru 2 olup, %83 hastada ECOG 0-1 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık %14'ü yüksek sitogenetik risklidir [t(4;14), t(14;16) ve del(17p)].

2019 yılında yayınlanan ilk analizde; ORR, çok iyi kısmi yanıt ve üstü yanıtlar ( $\geq$  VGPR) ile tam yanıt (CR) ve üzeri yanıtlar ( $\geq$  CR) değerlendirildiğinde; DRd kolunda, %93-%79-%47 iken Rd kolunda %81-%54-%26 tespit edilmiş olup, DRd kolu anlamlı bir şekilde üstündür (p<0,001). Minimal rezidüel hastalık negatifliği (10<sup>-5</sup>) açısından her iki grup karşılaştırıldığında; DRd kolunda %24,7 oranında MRD negatifliği elde edilmiş iken Rd kolunda bu oran %7 olarak saptanmıştır (p<0,001). 47,9 aylık uzamış takip süresi sonrası yapılan analizlerde MRD negatifliği, DRd %31'e kadar ulaşmıştır (21).

Medyan 28 ay takip süresi sonrasında, medyan PFS DRd kolunda erişilememiş olup, Rd kolunda 31 ay saptanmıştır [HR: 0,56 (%95 CI: 0,43 to 0,73; p<0,001)]. PFS avantajı ile ilgili yapılan alt grup analizinde; >75 yaş hastalarda da anlamlı PFS avantajı elde etmiştir (HR: 0,63; %95 CI: 0,44 to 0,92). Tüm alt gruplar içerisinde DRd protokolü ile Rd'ye göre PFS avantajı elde edilemeyen 2 hasta grubu ise, başlangıçta hepatik fonksiyonları bozuk olan hastalar ve yüksek sitogenetik riski olan hastalardır.

2021 yılında yayınlanan ve 56,2 aylık takip süresi sonrası analiz verilerinde ise, DRd kolunda medyan PFS'ye halen ulaşılamamış olup, Rd kolunda medyan PFS 34,4 aydır [HR: 0,53 (%95 CI: 0,43-0,66); p<0,0001]. Medyan OS'ye her iki kolda da erişilememiş

olup, 56,2 ay sonunda DRd kolunda hastaların %66,3'ü, Rd kolunda ise %53,1'i halen hayattadır ve OS açısından DRd tedavisi ile, Rd'ye göre anlamlı fark tespit edilmiştir [HR: 0,68 (%95 CI: 0,53-0,86); p=0,0013] (21).

Yan etki profillerine bakıldığında; hematolojik toksisiteler (nötropeni grade I-IV: %56,2 vs. %42, grade III-IV: %50 vs. %35) ve non-hematolojik yan etkiler DRd kolunda Rd'ye oranla daha fazla görülmektedir. Özellikle enfeksiyon ve pnömoni riski DRd tedavisi ile Rd'ye göre daha fazla gözlemlenmiştir (enfeksiyon grade I-IV: %86,3 vs. %73,4, grade III-IV: %32,1 vs. %23,3, pnömoni: Grade I-IV: %22,5 vs. %12,6, grade III-IV: %13,7 vs. %7). Beklenildiği gibi, infüzyon ilişkili reaksiyonlarda DRd kolunda görülmüştür (grade I-IV: %40,9, grade III-IV: %2,7).

2022 yılında, MAIA çalışmasına alınan hastaların kırılabilirlik durumlarına göre alt grup analizi yayınlanmıştır (22). Bu analizde kırılabilirlik indeksi olarak simplified frailty index kullanılmıştır (11). Yaş, ECOG performans ve CCI ile hastalar non-frail ve frail olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların %46'sı kırılabilir olarak tanımlanmıştır. Medyan 36,4 aylık takip süresi sonrasında; DRd tedavisi ile Rd alan gruba göre hem kırılabilir hastalarda hem de kırılabilir olmayan hastalarda anlamlı PFS avantajı olduğu tespit edilmiştir (non-frail: Medyan PFS: NR vs. 41,7 ay; HR: 0,48; p<0,0001) frail: Medyan PFS: NR vs. 30,4 ay; HR: 0,62; p=0,003). DRd ile Rd tedavileri arasında PFS yönünden anlamlı fark tespit edilemeyen tek grup; ISS evresi III olan kırılabilir hastalardır (medyan PFS: DRd: 29,2 ay, Rd: 27,2 ay, HR: 0,85 (0,52-1,38), p=0,53).

Hematolojik ve non-hematolojik grade III-IV toksisiteler ve tedaviyi bırakmaya neden olan yan etkiler kırılabilir hastalarda, fit hastalara göre daha fazla gözlemlenmiştir. Ayrıca; Lenalidomid doz azaltımı, G-CSF kullanımı, Lenalidomid doz gecikmeleri kırılabilir hastalarda daha fazla, tedavide kalma süreleri de kırılabilir hastalarda daha kısa saptanmıştır.

Tüm bu veriler ışığında, toplam ve CR oranları, MRD negatifliği, PFS ve OS avantajları göz önünde bulundurulduğunda; transplanta uygun olmayan hasta grubunda özellikle de bu rejimi tolere edebilecek fit ya da intermediate fit hastalarda, dörtlü tedaviler çağından öncesinde DRd rejiminin en iyi seçeneklerden birisi olduğu vurgulanmıştır (18).

#### **4. Daratumumab- Bortezomib-Melphalan-Prednizolon (Dara-VMP vs. VMP): ALCYONE Çalışması (2018)**

Transplanta uygun olmayan, ECOG 0-2, kreatinin klerensi  $\geq 40$  mL/dk olan 706 yeni tanı multipl myeloma hastasında, VMP rejimi ile Dara-VMP rejiminin etkinliği faz III ALCYONE çalışması ile karşılaştırılmıştır (23).

VMP ve Dara-VMP rejimi, her 42 günde bir tekrar edilmek üzere toplam 9 kür uygulanmıştır. VMP protokolünde; Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozundan 1. kürde 1-4-8-11-22-25-29-32. günlerde, 2-9. kürlerde ise 1-8-15-22-29. günlerde uygulanmıştır. Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> dozundan 1-4. günlerde p.o, prednizolon ise 60 mg/m<sup>2</sup> dozundan 1-4. günlerde p.o uygulanmıştır. Dara-VMP protokolünde ise, VMP'ye ek olarak, Daratumumab 16 mg/kg iv yoldan, 1. kürde haftada bir, 2-9. kürlerde ise 3 haftada bir uygulanmıştır. Onuncu kürden itibaren VMP kolu ilaçsız izleme alınırken, Dara-VMP kolu 4 haftada bir 16 mg/kg dozundan Daratumumab idamesi almıştır (23).

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 71 olup, hastaların yaklaşık %30'u 75 yaş üzerindedir. %25 hastanın ECOG performans skoru 2 olup, %38 hasta ISS evre III hastalığa ve %16 hasta yüksek sitogenetik riske sahiptir.

2020 yılında yayınlanan çalışmanın son analizinde (24); medyan 40,1 ay takip süresi sonrasında; ORR, çok iyi kısmi yanıt ve üstü yanıtlar ( $\geq$  VGPR) ile CR ve üzeri yanıtlar ( $\geq$  CR) değerlendirildiğinde, Dara-VMP kolunda %91-%73-%46 saptanırken, VMP kolunda %74-

%49-%25 tespit edilmiştir. Yanıt oranları arasındaki fark; 75 yaş altı ve üstü hastalar için anlamlı bir şekilde korunmaktadır. Minimal rezidüel hastalık negatifliği (10<sup>-5</sup>) açısından her iki grup karşılaştırıldığında; Dara-VMP kolunda %28 oranında MRD negatifliği elde edilmiş iken VMP kolunda bu oran %7 olarak saptanmıştır (p<0,001)

2020 yılında yayınlanan çalışmanın son analizinde; medyan 40,1 ay takip süresi sonrasında; medyan PFS; Dara-VMP kolunda 36,4 ay iken VMP kolunda 19,3 ay tespit edilmiştir [HR: 0,42 (0,34-0,51; p<0,0001]. OS verilerine bakıldığında ise, her 2 kolda da medyan OS elde edilememiş olup, 42. ay sağkalım oranları Dara-VMP kolunda %75 iken VMP kolunda %62 saptanmıştır [HR: 0,60 (0,46-0,80); p=0,0003]. Alt grup analizinde, PFS avantajı yüksek sitogenetik riskli grupta elde edilememiştir (18,1 ay vs. 18 ay, HR: 0,78; 0,43-1,43). Yetmiş beş yaş üstü hastalarda ise PFS avantajı anlamlı bir şekilde korunmuştur.

Hematolojik yan etkiler ilk 9 kürde her iki grup arasında benzerdir. Daratumumab idame fazında özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit ve pnömöni sıklığı Dara-VMP kolunda daha fazla gözlenmiştir (24).

Bu çalışmada özellikle VMP kolunda 9 kür tedavi sonrasında ilaçsız izlem olması ve idame fazının olmaması nedeni ile, Dara-VMP kolunda, indüksiyonda eklenen ve idame de monoterapi olarak kullanılan daratumumabın; toplam katkısının diğer çalışmaların verileri kadar net vurgulanamayacağı belirtilmiştir (18).

## 5. Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (Dara-VRd vs VRd): CEPHEUS Çalışması (2025)

Dörtlü rejimlerin transplanta uygun hastalardaki başarısı nedeni standart tedavi olarak önerilmeye başlanmıştır. Transplanta uygun olmayan multipl myeloma hastalarında da dörtlü tedavilerin etkinliğini araştırılmış olup, faz III CEPHEUS çalışması ile Dara-VRd rejimi ile VRd rejimi karşılaştırılmıştır (25). Bu çalışmaya transplanta uygun olmayan hastalar ve ilk tedavide transplant planlanmayan hastalar (geçmiş transplant) planı yapılan hastalar 1:1 randomize edilmiştir. Dara-VRd rejiminde, 8 kür indüksiyonu takiben progresyona kadar Dara-Rd ile devam edilirken, diğer kolda ise 8 kür VRd indüksiyonu takiben progresyona kadar Rd ile devam edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak MRD negatifliği ve CR belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 70 olup, hastaların %18'i 65 yaş altındadır. Dahil olan hastaların %55'i ise 70 yaş üzerindedir. Yaklaşık %26 hasta ise transplanta uygun bulunmuş ancak transplant kararı ertelenmiş olarak değerlendirilmiştir. Kırılganlık değerlendirmelerinde hastaların %64'ü fit, %36'sı ise intermediate fit grubunda yer almıştır. ECOG performans skoruna göre ise %90 hastanın ECOG performansı skoru 0-1 olarak tespit edilmiştir. %72 hasta ISS evre I-II iken %28 hasta ISS evre III'tür.

Medyan 58,1 aylık takip süresi sonrasında,  $\geq$ CR ve MRD negatif (10<sup>-5</sup>) hasta oranı Dara-VRd kolunda %60,9 iken, VRd kolunda %39,4 tespit edilmiştir (p<0,0001, OR: 2,37). 10<sup>-6</sup> derinliğinde MRD negatifliği de Dara-VRd kolunda daha yüksek tespit edilmiştir (%46,2 vs. %27,3).  $\geq$ 12 ay kalıcı MRD negatifliği de yine Dara-VRd kolunda daha yüksek tespit edilmiştir (%48,7 vs. %26,3, OR: 2,63). PFS açısından bakıldığında 58,1 ay sonunda Dara-VRd kolunda Medyan PFS elde edilememişken, VRd kolunda 52,6 ay saptanmıştır (p=0,005, HR: 0,57). Elli dört aylık PFS oranları Dara-VRd kolunda %68,1 iken VRd kolunda %49,5 saptanmıştır. OS açısından Dara-VRd kolu sayısal olarak üstün gözlenmekle birlikte VRd ye göre fark anlamlı değildir ancak olgunlaşmış OS verileri için uzun dönem takip verileri beklenmektedir.

EHA-2025 kongresinde sunulan CEPHEUS çalışmasının 2. analizinde Dara-VRd kolundaki hastaların "tahmini" medyan PFS'inin 96-118 ay arasında olduğu hesaplanmıştır.

Güvenlik verilerine bakıldığında, en sık görülen grade 3-4 yan etki hematolojik toksisite olup, grade 3-4 nötropeni Dara-VRd kolunda daha sık gözlenmiştir (%44,2 vs. %29,7). Non-COVID ilişkili grade 5 toksisite Dara-VRd kolunda %6,1 iken VRd kolunda %3,1 gözlenmiştir.

## **6. Isatuksimab-Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (Isa-VRd vs VRd): IMROZ Çalışması (2024)**

Daha önce relaps refrakter multipl myelomada ICARIA ve IKEMA çalışmaları ile onaylı olan CD38'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan isatuksimabın, birinci basamak tedavide VRd ile kombinasyonu (Isa-VRd) faz III IMROZ çalışmasında değerlendirilmiştir (26). Çalışmaya transplanta uygun olmayan yeni tanı multipl myeloma hastaları dahil edilmiş olup, transplanta uygun olmama durumu 65 yaş üzerinde olmak veya komorbit hastalıkların varlığı olarak tanımlanmıştır. Seksen yaş üstü, ECOG >2 ve GFR <30 mL/dk olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 3:2 oran ile hastalar Isa-VRd veya VRd kolunda randomize edilmiştir. Isa-VRd kolunda hastalar 42 günlük 4 siklus indüksiyonu takiben Isa-Rd olarak devam edilmiş, VRd kolunda ise yine 42 günlük 4 siklus indüksiyonu takiben Rd olarak devam edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak PFS belirlenmiştir. Bu çalışmaya CEPHEUS'dan farklı olarak transplanta uygun ancak gecikmiş transplant hastaları dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 72 olup, <65 yaş olanlar tüm hastaların %4'ünü oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %70'i 70 yaş ve üzerindedir. Hastaların %88'inin ECOG performans skoru 0-1'dir. Yaklaşık %5 hastada ekstramedüller hastalık mevcuttur. R-ISS evrelemesine göre hastaların %88'i evre I-II'dir. Yaklaşık %16 hasta yüksek sitogenetik risklidir.

Medyan 59.7 ay takip süresi sonrasında, Isa-VRd kolundaki hastaların %47,2'si, VRd kolundaki hastaların ise %24,3'ü halen tedavi altındadır. Altmış ay PFS oranlarında bakıldığında, Isa-VRd kolunda 5 yıl PFS %63,2 iken, VRd kolunda %45,2 tespit edilmiştir (p<0,001, HR: 0,60). PFS açısından yapılan alt grup analizinde yüksek sitogenetik risk hastaları dışında tüm hastalarda Isa-VRd daha üstün bulunmuştur. ≥CR elde edilen hastalara yine Isa-VRd kolunda daha fazladır (%74,7 vs. %64,1, p=0,001). ≥CR ve MRD negatif (10<sup>-5</sup>) hasta oranı da yine Isa-VRd kolunda daha fazladır (%55,5 vs. %40,9, p=0,003). On iki aylık kalıcı MRD negatifliği de yine Isa-VRd kolunda daha yüksektir (%46,8 vs. %24,3). 10<sup>-6</sup> derinliğinde MRD negatifliği de yine Isa-VRd kolunda daha yüksek tespit edilmiştir (%40 vs. %22,7). OS açısından 60 ay OS oranları Isa-VRd kolunda %72,3 iken VRd kolunda %66,3'tür. Sayısal olarak Isa-VRd daha üstün olmakla birlikte fark anlamlı değildir değildir ancak olgunlaşmış OS verileri için uzun dönem takip verileri beklenmektedir.

Güvenlik verilerine bakıldığında, en sık görülen grade 3-4 yan etki hematolojik toksisite olup, grade 3-4 nötropeni Isa-VRd kolunda daha sık gözlenmiştir (%54,4 vs. %37). Grade 3-4 enfeksiyon oranları da Isa-VRd kolunda daha yüksek gözlenmiştir (%20,2 vs. %12,7). Tedavi süresince grade 5 yan etki Isa VRd kolunda %11 iken VRd kolunda %5,5 gözlenmiştir.

IMROZ çalışmasının 2025 yılında yayınlanan bir alt grup analizinde, hastaların kırılma skorları değerlendirilmiş olup, hem kırılma hastalarda hem de fit hastalarda Isa-VRd rejimi ile VRd rejimine göre PFS avantajı elde edilmiştir (27).

## 7. Isatuksimab-Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon ile Isatuksimab-Lenalidomid-Deksametazon Karşılaştırılması (Isa-VRd vs. Isa-Rd): BENEFIT Çalışması (2024)

Yeni yanı 65 yaş ve üzeri multipl myelom hastalarında, Isa-VRd rejimi (bu çalışmadaki kürlerin uygulama şeması IMROZ'dan farklı) ile Isa-Rd'nin karşılaştırıldığı faz III BENEFIT (IFM2020-05/BENEFIT) çalışması ile değerlendirilmiştir (28). Çalışmada esas olarak Isa-Rd rejimine haftada bir doz Bortezomibin katkısı irdelenmiş olup, primer sonlanım noktası olarak 18. ay MRD negatifliği olarak belirlenmiştir. Altmış beş-79 yaş arasında, transplanta uygun olmayan ya da erken transplant planlanmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların %20'si 70 yaş altındadır. Yirmi sekiz günde bir tekrar edilen 12 kürlük indüksiyon protokolünde, bir kolda haftada bir olmak üzere her kürde 3 doz bortezomib eklenmesi dışında fark bulunmamaktadır. On iki-18. kürler arasında, Isa-VRd kolunda her kürde 2 doz borteomib ile devam edilerek 18 küre tamamlanmıştır. On sekizinci kürden sonra her iki koldaki idame rejimleri benzerdir.

On sekizinci kür sonunda  $10^{-5}$  derinliğinde MRD negatifliği Isa-VRd kolunda %53 iken Isa-Rd kolunda ise %26'dır (OR: 3,16,  $p<0,001$ ).  $\geq$ CR ve MRD negatif ( $10^{-5}$ ) hasta oranı da yine Isa-VRd kolunda anlamlı daha yüksektir (%37 vs. %17, OR: 2,91,  $p=0,0003$ ).  $10^{-6}$  derinliğinde MRD negatifliği de yine Isa-VRd kolunda anlamlı daha fazla saptanmıştır (%36 vs. %17, OR: 2,74,  $p=0,0006$ ). MRD negatifliği açısından tüm alt gruplarda Isa-VRd daha üstün bulunmuştur.

Yirmi üç buçuk aylık takip süresi sonrasında 2 kol arasında sağkalım açısından (PFS ya da OS) fark tespit edilmemiştir. Ancak çalışmanın sağkalım açısından değerlendirilen ilk analizi kısa bir takip süresi sonrasında ve uzun dönem takip verileri beklenmektedir.

Uygulanan Isa-VRd rejimleri irdelendiğinde, IMROZ'daki Isa-VRd şemasında (42 günde bir 4 kür indüksiyon), toplam 32 doz bortezomib uygulanmışken (kümülatif Bortezomib dozu 41,6 mg/m<sup>2</sup>), BENEFIT çalışmasında 18 küre kadar Bortezomib verilmiş olup toplam 48 doz Bortezomib uygulaması içermektedir (kümülatif Bortezomib dozu 62,4 mg/m<sup>2</sup>). Beklendiği üzere BENEFIT protokolünde nöropati, Isa-Rd kolunda göre daha fazla gözlenmiştir. Tüm seviyelerde nöropati Isa-VRd kolunda %52 iken, Isa-Rd kolunda %28'dir. Grade 3-4 nöropati ise Isa-VRd kolunda %27 iken, Isa-Rd kolunda %10 tespit edilmiştir. Isa-VRd kolunda %10 hasta nöropati nedeni ile tedaviyi bırakmıştır.

Bu hasta grubunda, Isa-VRd ile Isa-Rd'ye oranla, MRD negatifliğinde anlamlı üstünlük göstermesi bu hasta grubunda tolere edebilen hastalarda dörtlü rejimlerin ön plana çıktığına işaret edebilir.

## 8. Daratumumab-Lenalidomid ve Sınırlı Süre Deksametazon ile Lenalidomid-Deksametazon Karşılaştırılması (DR vs Rd): IFM 2017-03 Çalışması (2025)

IFM 2017-03 çalışması, yeni tanı, transplanta uygun olmayan, kırılğan multipl myeloma hastalarında, daratumumab-lenalidomid (sadece ilk 2 kürde haftalık 20 mg deksametazon) ile lenalidomid-deksametazon rejimini karşılaştıran randomize faz III çalışmadır (29). Bu çalışma özellikle ileri yaş ve kırılğan hastalarda "deksametazonsuz ya da minimal deksametazon içeren" tedavinin yerini irdelemektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 81 olup, hastaların %60'ı 80 yaş ve üzerindedir. Hastaların %44'ünün ECOG performans skoru 2 ve üzerindedir. Tüm hastaların IFM kırılğanlık skorları 2 ve üzerindedir. Protokole göre Daratumumab ilk 8 hafta süresince haftada bir, sonraki 16 hafta süresince 2 haftada bir, sonrasında ise 28 günde bir subkutan uygulanmıştır. D-R kolunda deksametazon ilk kürde 20 mg/hafta verildikten sonra kesilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası ile PFS olarak belirlenmiştir.

Medyan 46,3 aylık takip süresi sonrasında, D-R kolunda medyan PFS 53,4 ay iken, Rd kolunda 22,5 ay saptanmıştır (HR: 0,51,  $p < 0,0001$ ). VGPR ve üstü yanıtlar D-R kolunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%69 vs. %51,  $p = 0,005$ ). Medyan OS D-R kolunda erişilememişken, Rd kolunda 47,3 ay saptanmıştır (HR: 0,52,  $p = 0,0001$ ). DR kolunda 46 ay sonundaki 4 yıl OS oranı %68 saptanmıştır. D-R tedavisi ile Rd tedavisine hem PFS hem de OS avantajı elde edilmiştir. Grade 5 yan etki oranları ise benzerdir.

Bu çalışma ile sınırlı süre deksametazon içeren tedavilerin özellikle yeni tanı kırılğan multipl myeloma hastalardaki kullanımını işaret olabilir.

## 9. Isatuksimab-Bortezomib-Lenalidomid-Sınırlı Süre Deksametazon: Faz II REST Çalışması (2025)i

2025 yılında yayınlanan faz II tek kollu REST çalışmasında, yeni tanı transplanta uygun olmayan ECOG performans skoru 0-3 arasındaki hastalara, 18 kür İsa-VR(d) protokolü (her kürde bortezomib 1, 8, 15. günlerde sc) ve Deksametazon 20 mg/hafta sadece ilk 2 kürde eklendiği protokolün etkinliği değerlendirilmiştir (30). Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak 18. ayda elde edilen MRD negatifliği olarak belirlenmiştir. Tek kollu Çalışmaya 51 hasta dahil edilmiş olup, hastaların medyan yaşı 77'dir. Hastaların %65'i 75 yaş üzeri, %31'i ise 80 yaş üzerindedir. %45 hasta ise kırılğan olarak değerlendirilmiştir. IMS/IMWG 2025 kriterlerine göre hastaların %31'i yüksek risklidir. Bu rejimin bu hasta grubunda ORR %100 olarak bulunmuş olup %47 hastada  $\geq$ CR elde edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak belirlenen MRD(-) CR ise %31 hastada elde edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 39'u 18 kür tedaviyi tamamlamıştır. İki yıl PFS oranı %65, 2 yıl OS ise %84 bulunmuştur.

Faz II REST çalışması, transplanta uygun olmayan ve ileri yaş hastalarda, IFM 2017-03 çalışmasında da ele alınan "sınırlı süre deksametazon" ile tedavi çalışmasına bir örnektir. Oldukça ileri yaşta ve kırılğan hastalarda da modifiye 4'lü rejimler ile tedavi sonuçlarının oldukça iyi olduğu gösterilmiştir.

## 10. İksazomib-Lenalidomid-Deksametazon (IRd) vs. Lenalidomid-Deksametazon (Rd): TOURMALINE-MM2 Çalışması (2021)

Oral bir proteozom inhibitörü olan İksazomibin; ilk olarak relaps-refrakter hastalıkta ardından da transplanta uygun olan ve olmayan hastaların idame çalışmalarında etkinliği araştırılmıştır. Transplanta uygun olmayan yeni tanı multipl myeloma hastalarında; IRd rejiminin etkinliği 2021 yılında TOURMALINE-MM2 çalışmasında değerlendirilmiştir (31). Transplanta uygun olmayan, ECOG 0-2, kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dk olan 705 hasta 1:1 randomize edilmiştir. İndüksiyon fazı olarak ilk 18 kür belirlenmiş ve sonrasında idame fazına geçilmiştir. IRd protokolünde ilk 18 kürlük indüksiyon fazında; 28 günde bir tekrar edilmek üzere; İksazomib 1. 8. ve 15. günlerde 4 mg, Lenalidomid 25 mg 1-21. günlerde ve deksametazon 40 mg/hafta verilmiştir. İdame fazında ise 19. kürden itibaren progresyona kadar planlanmış ve IR kolunda 28 günde bir tekrar edilmek üzere, İksazomib 1. 8. ve 15. günlerde 3 mg ve Lenalidomid 10 mg 1-21. günlerde uygulanmıştır. Rd kolunda ise idame fazında lenalidomid 10 mg, 1-21. günlerde uygulanmıştır (IRd+IR10 vs. Rd+R10).

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 73 olup, hastaların %43'ü 75 yaş ve üzerindedir. Yaklaşık %15 hastanın ECOG performans skoru 2 olup, %16 hastada ISS evre 3 hastalık ve yaklaşık %39 hastada yüksek sitogenetik risk mevcuttur.

ORR; IRd kolunda %82 iken, Rd kolunda %79 saptanmış olup her 2 kol arasında anlamlı fark yoktur ( $p = 0,436$ ). Medyan 54 aylık takip süresi sonrasında, IRd kolunda medyan

PFS 35,3 ay iken, Rd kolunda 21,8 ay gözlenmiş ancak aradaki 13 aylık PFS avantajı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (HR: 0,83; 0,67-1,01, p=0,07). OS açısından, her iki kolda da medyan OS'ye ulaşılammış ancak her 2 grup arasında OS açısından fark saptanmamıştır (HR: 0,998; %95 CI: 0,790-1,261).

Yan etki profili incelendiğinde; IRd kolunda, Rd kolunda göre, ishal (grade I-IV: %61 vs. %46, grade III-IV: %9,9 vs. %2), trombositopeni (grade I-IV: %20,6 vs. %9,5, grade III-IV: %13,3 vs. %4,6) ve cilt döküntüsü daha fazla gözlenmiştir.

IRd rejiminin, transplanta uygun olmayan myeloma hastalarından; özellikle yüksek sitogenetik riske sahip olup VRd rejimini tolere edemeyen/tercih etmeyen, oral tedavi için daha uygun hastalarda bir seçenek olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (18).

### **11. Bortezomib-Deksametazon (Vd)-Bortezomib-Talidomide Deksametazon (VTd)-Bortezomib-Melphalan-Prednizolon (VMP): UPFRONT Çalışması (2015)**

Transplanta uygun olmayan hastalarda, Vd, VTd ve VMP rejimlerinin etkinlikleri, faz III 2015 yılında UPFRONT çalışması ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (32).

Beş yüz iki hasta, 1:1:1 randomizasyon ile 3 kola ayrılmıştır. Yirmi bir günde bir tekrar edilmek üzere 3 gruba da 8 kür indüksiyon rejimi verilmiştir. Vd kolunda: Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1-4-8-11. günlerde, Deksametazon 20 mg/gün, 1-2/4-5/8-9/11-12. günlerde uygulanmıştır. VTd kolunda: Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1-4-8-11. günlerde, Talidomid 100 mg/gün 1-21. günlerde ve Deksametazon 20 mg/gün, 1-2/4-5/8-9/11-12. günlerde uygulanmıştır. VMP kolunda: Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1-4-8-11. günlerde, Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> p.o 1-4. günler, Prednizolon 60 mg/m<sup>2</sup> 1-4. günlerde uygulanmıştır. Sekiz kür tamamlandıktan sonra tüm hastalara 5 kür konsolidasyon fazı verilmiştir. Otuz beş günde bir tekrar edilmek üzere; Bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup> 1-8-15-22. günlerde uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 73 olup, hastaların %50'si 75 yaş üzerinde; %20 si ise 80 yaş üzerindedir. Yaklaşık %20 hastanın CCI >2 tespit edilmiştir. Kırılganlık indekslerine göre bir analiz yapılmamış olsa da; hastaların %50'den fazlasının intermediate fit veya kırılgan gruba dahil olduğu tespit edilmiştir.

ORR'ler açısından değerlendirildiğinde; Vd kolunda %73, VTd kolunda %80 ve VMP kolunda %70 saptanmış olup, her 3 grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Medyan 42,7 aylık takip süresi sonrasında; PFS yönünden her 3 grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (medyan PFS: Vd: 14,7 ay, VTd: 15,4 ay VMP: 17,3 ay, p=0,46). OS açısından yine 3 grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (medyan OS: Vd: 49,8 ay, VTd: 51,5 ay VMP: 53,1 ay, p=0,79).

Tüm gruplar arasında en sık rastlanan yan etki periferik nöropati olup, tüm derecelerde %52 oranında nöropati gözlemlenmiştir. ≥ Grade 2 periferik nöropati, VTd kolunda diğer gruplardan daha fazla gözlenmiştir (Vd: %35, VTd: %47, VMP: %35). Hematolojik yan etkiler yine VTd ve VMP kolunda Vd'ye göre daha fazla izlenmiştir.

Bu çalışma sonucunda; transplanta uygun olmayan hastalarda; bortezomib bazlı tedavilerin karşılaştırılmasında, ORR'ler, PFS ve OS açısından; Vd ile VTd ve VMP arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada yer alan sınırlı süre rejimlerin yerini özellikle IMiD'lerin tedaviye eklendiği progresyona kadar kullanılan rejimler almıştır. İlaç erişimi olmayan, IMiD kullanılmayan ve bir şekilde sınırlı süre doublet rejim tercih edilmesi planlanan, çok ileri yaş ve kırılgan hastalarda, Vd'nin VMP ya da VTd den daha inferior olmadığı gösterilmiştir.

## 12. Transplantasyona Uygun Olmayan Hastalarda İdame Tedavi

Transplanta uygun olmayan hastaların indüksiyon rejimlerinde, daha önceleri tercih edilen sınırlı süre tedavilerin yerini progresyona kadar devam eden tedavi yöntemleri almıştır. Ancak, bir şekilde sınırlı süre tedavi alan hastalarda, idame tedaviler ile plasebo/ izlemin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bin yüz otuz dokuz hasta içeren, transplanta uygun olmayan hastalardaki idame tedavinin irdelendiği, 5 klinik çalışmanın verilerinin meta-analizinde (33); (4 çalışmada lenalidomid idame, 1 çalışma İksazomib idame); izlem koluna göre; idame tedavi ile PFS avantajı elde edilmiştir (HR: 0,48, 0,38-0,62) ancak OS avantajı elde edilememiştir.

Lenalidomid idamenin rolünün araştırıldığı, toplam 1.971 hastalık myeloma XI çalışmasında (34) hem transplanta uygun hem de uygun olmayan hastalar dahil edilmiştir. Toplam 723 transplanta uygun olmayan hastanın, indüksiyon tedavisi sonrasında [en az 6 kür RCD (lenalidomid, siklofosfamid, deksametazon) ya da TCD (talidomid, siklofosfamid, deksametazon) verildikten sonra]; Lenalidomid 10 mg/gün (1-21. günler) ya da ilaçsız izlem olarak randomize edilmiştir. Medyan 30,6 ay takip süresi sonrasında; transplanta uygun olmayan hastalar için medyan PFS, lenalidomid kolunda 26 ay iken izlem kolunda 11 ay tespit edilmiştir (HR: 0,44; 0,37-0,53; p<0,001). OS açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır.

İksazomib idamesi ile plasebonun karşılaştırıldığı, TOURMALINE-MM4 çalışmasında ise (35), transplanta uygun olmayan ve indüksiyon tedavisi sonrasında en az kısmi yanıt elde edilen, ECOG 0-2 olan 656 hasta dahil edilmiştir. İksazomib 28 günde bir tekrar edilmek üzere; ilk 4 kürde; 1. 8. ve 15. günlerde 3 mg dozundan başlanır, 5. kürden itibaren tolere edebilen hastalarda doz 4 mg'a çıkarılır ve toplam 26 kür (24 ay) devam edilecek şekilde planlanmıştır. Medyan 21 aylık takip süresi sonrasında; medyan PFS; İksazomib kolunda 17,4 ay, plasebo kolunda ise 9,4 ay tespit edilmiştir (HR: 0,65; 0,54-0,80; p<0,001). İksazomib idamesi ile OS avantajı saptanmamıştır. Yapılan alt grup analizinde; yüksek sitogenetik riskli hastalarda ve R-ISS evre III hastalarda plaseboya karşı PFS avantajı gözlenmemiştir.

## 13. Transplanta Uygun Olmayan Yeni Tanı Multipl Myeloma Hastalarda Sonuçları Beklenen Çalışmalar

**IFM-2021-01:** Faz II, TIE-NDMM, Teclistamab+Daratumumab ile Teclistamab-Lenalidomid karşılaştırılması (NCT05572229).

**IFM-Pethema Philae:** Faz III, TIE-NDMM, Etantamig+Daratumumab ile DRd karşılaştırılması (NCT07095452).

**MAJESTEC-7:** Faz III, TIE-NDMM, Teclistamab+DR ile Talquetamab-DR ve DRd'nin karşılaştırılması (NCT05552222).

**MAGNETISMM-6:** Faz III, TIE-NDMM, Elranatamab+Lenalidomid+Deksametazonun, DRd ile karşılaştırılması (NCT05623020).

**CARTITUDE-5:** Faz III, TIE-NDMM, VRd indüksiyonu sonrası Cilta-Cel vs. VRd-Rd (NCT04923893).

**DREAMM-10:** Faz III, TIE-NDMM, Belantamab-Rd vs Daratumumab-Rd (NCT06679101).

**SWOG - S2209:** Faz III, intermediate fit hastalarda VRd-Lite vs. DRd-R vs. DRd-DR (NCT05561387).

**EQUATE (EAA181):** Faz III, DRd indüksiyonu sonrasında MRD yanıtına göre konsolidasyon ve idame (NCT04566328).

## 14. Transplantasyona Uygun Olmayan Hastalarda Tedavi Seçimi

Transplanta uygun olmayan hastaların tedavi seçimlerinde; öncelikle hastaların kırılgnlık durumları belirlenmelidir. IMWG indeksine göre 0 puan alan, R-MCI skoru  $\leq 3$  olan  $\leq 75$  yaş hastalar, fit hasta olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda amaç, maksimum doz tedavi ile derin bir remisyon elde etmek olmalıdır. Tedavi seçiminde ilk etapta etkinlik göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda erişilebilir ise dörtlü tedaviler tercih edilebilir (Isa-VRd veya Dara-VRd). Dörtlü tedavilerin erişilemediği durumlarda ise DRd veya VRd tercih edilebilir.

Mayo Clinic mSMART kılavuzları Ekim 2025 güncellemesinde (versiyon 23); transplanta uygun olmayan ancak fit ve yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda, 9 kür Dara-VRd veya Isa-VRd rejimi sonrasında ikili idame tedavi (Bortezomib+Lenalidomid idamesi ya da anti-CD38+ Lendolidomide) önerilmektedir. Transplanta uygun olmayan ancak kırılgn hastalarda ise DRd, Isa-Rd yada VRd indüksiyon rejimi ve sonrasında ikili idame tedavi önerilmektedir. Standart riskli ve fit hastalarda ise 9 kür Dara-VRd veya Isa-VRd rejimi sonrasında, lenalidomid idamesi önerilmektedir. Standart riskli ancak kırılgn hastalarda ise DRd yada Isa-Rd rejimi sonrasında lenalidomid idamesi önerilmektedir.

2025 yılında yayınlanan EHA-EMN myelom tedavi kılavuzunda, transplanta uygun olmayan hastalarda Dara-VRd, Isa-VRd ve DRd rejimi I-A seviyesinde önerilmektedir. Bu tedavilere erişim yok ise VRd ve Dara-VMP'de I-A seviyesinde önerilmektedir. İleri yaş ve kırılgn hastalarda ise Dara-R ilk 2 kürde deksametazon (IFM-2017-03 protokolü) I-B seviyesinde önerilmektedir (36). CEPHEUS protokolü ile Dara-VRd alan hastalardaki grade 2 ve üzeri nöropati sıklığının yaklaşık %40 civarı olması nedeni ile protokoldeki haftada 2 doz bortezomib yerine haftada 1 doz kullanılan şema ile doz adaptasyonu yapılabileceği vurgulanmıştır.

Transplanta uygun olmayan hastalarda, multipl myeloma yönetiminde; standart bir tedavi yaklaşımı yerine, hasta bazlı ve bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Hastanın, kırılgnlık durumuna, komorbid hastalıklarına, kullandığı diğer ilaçlara, sosyal desteği ve tercihlerine, hastalık özelliklerine, ilaçların ve kombinasyonların erişilebilirliğine göre karar verilmesi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385:2197-2208.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-387.
5. 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;72:202-229.
6. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125:2068-2074. Erratum in: *Blood.* 2016;127:1213. Erratum in: *Blood.* 2016;127:1213. Erratum in: *Blood.* 2016;128:1020.

7. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, Hieke S, Baayen C, Müller SJ, Einsele H, Sonneveld P, Landgren O, Schumacher M, Wäsch R. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102:910-921.
8. Cook G, Larocca A, Facon T, Zweegman S, Engelhardt M. Defining the vulnerable patient with myeloma-a frailty position paper of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2020;34:2285-2294.
9. Redder L, Klausen TW, Vangsted AJ, Gregersen H, Andersen NF, Pedersen RS, Szabo AG, Frederiksen M, Frølund UC, Helleberg C, Nielsen LK, Pedersen PT, Salomo M, Gimsing P, Frederiksen H, Abildgaard N. Validation of the UK myeloma research alliance risk profile, a new clinical prediction model for outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for autologous stem cell transplantation; a population-based study from the Danish national multiple myeloma registry. *Br J Haematol*. 2021;193:119-124.
10. Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, Kumar S, Gertz MA, Palladini G, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Leung N, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Go RS, Hwa YL, Gonsalves WL, Zeldenrust SR, Kyle RA, Dispenzieri A. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2016;91:1129-1134.
11. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, Kim K, Zamagni E, Rodriguez-Otero P, Renwick W, Rose C, Tempescul A, Boyle E, Manier S, Attal M, Moreau P, Macro M, Leleu X, Lorraine Chretien M, Ludwig H, Guo S, Sturmiolo M, Tinel A, Silvia Monzini M, Costa B, Houck V, Hulin C, Yves Mary J. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233.
12. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Galdes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906-917.
13. Hulin C, Belch A, Shustik C, Petrucci MT, Dührsen U, Lu J, Song K, Rodon P, Pégourié B, Garderet L, Hunter H, Azais I, Eek R, Gisslinger H, Macro M, Dakhil S, Goncalves C, LeBlanc R, Romeril K, Royer B, Doyen C, Leleu X, Offner F, Leupin N, Houck V, Chen G, Ervin-Haynes A, Dimopoulos MA, Facon T. 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;34:3609-3617.
14. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Galdes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Arnulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131:301-310.
15. Larocca A, Bonello F, Gaidano G, D'Agostino M, Offidani M, Cascavilla N, Capra A, Benevolo G, Tosi P, Galli M, Marasca R, Giuliani N, Bernardini A, Antonioli E, Rota-Scalabrini D, Cellini C, Pompa A, Monaco F, Patriarca F, Caravita di Toritto T, Corradini P, Tacchetti P, Boccadoro M, Bringhen S. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137:3027-3036.
16. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. 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;389:519-527.

17. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020;10:53.
18. Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2022;97(Suppl 1):3-25.
19. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, Wade PM, Paba-Prada CE, Ghobrial IM, Schlossman RL, Burke JN, Harrington CC, Lively KJ, Lyons HF, Munshi NC, Anderson KC, Trippa L, Richardson PG, Raje NS. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018;182:222-230.
20. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Attal M, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Chiu C, Wang J, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Kobos R, Qi M, Usmani SZ; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104-2115.
21. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Wang J, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Tromp B, Delioukina M, Vermeulen J, Usmani SZ. 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;22:1582-1596.
22. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, Touzeau C, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Goldschmidt H, Quach H, Mohty M, Venner CP, Weisel K, Raje N, Hebraud B, Belhadj-Merzoug K, Benboubker L, Decaux O, Manier S, Caillot D, Ukropec J, Pei H, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Kobos R, Zweegman S. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia.* 2022;36:1066-1077.
23. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiac A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Chiu C, Wang J, Carson R, Crist W, Deraedt W, Nguyen H, Qi M, San-Miguel J; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518-528.
24. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiac A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Krewata M, Chen Y, Wang J, Kudva A, Ukropec J, Wroblewski S, Qi M, Kobos R, San-Miguel J. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:132-141.
25. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, Pour L, Martí JM, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, Beksac M, Maiolino A, Takamatsu H, Perrot A, Turgut M, Ahmadi T, Liu W, Wang J, Chastain K, Vermeulen J, Krewata M, Lopez-Masi L, Carey J, Rowe M, Carson R, Zweegman S. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025;31:1195-1202. Erratum in: *Nat Med.* 2025;31:1366.
26. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, Liu Z, Minarik J, Moreau P, Romejko-Jaroszinska J, Spicka I, Vorobyev VI, Besemer B, Ishida T, Janowski W, Kalayoglu-Besicik S, Parmar G, Robak P, Zamagni E, Goldschmidt H, Martin TG, Manier S, Mohty M, Oprea C, Brégeault MF, Macé S, Berthou C, Bregman D, Kippel Z, Orlowski RZ; IMROZ Study Group. Isatumimab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391:1597-1609.

27. Manier S, Dimopoulos MA, Leleu XP, Moreau P, Cavo M, Goldschmidt H, Orłowski RZ, Tron M, Tekle C, Brégeault MF, Shafer AT, Beksac M, Facon T. Isatuximab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients: a frailty subgroup analysis of the IMROZ trial. *Haematologica*. 2025;110:2139-2150.
28. Leleu X, Hulin C, Lambert J, Bobin A, Perrot A, Karlin L, Roussel M, Montes L, Cherel B, Chalopin T, Slama B, Chretien ML, Laribi K, Dingremont C, Roul C, Mariette C, Rigaudeau S, Calmettes C, Dib M, Tiab M, Vincent L, Delaunay J, Santagostino A, Macro M, Bourgeois E, Orsini-Piocelle F, Gay J, Bareau B, Bigot N, Vergez F, Lebreton P, Tabrizi R, Waultier-Rascalou A, Frenzel L, Le Calloch R, Chalayer E, Braun T, Lachenal F, Corm S, Kennel C, Belkhir R, Bladé JS, Joly B, Richez-Olivier V, Gardenev H, Demarquette H, Robu-Cretu D, Garderet L, Newinger-Porte M, Kasmi A, Royer B, Decaux O, Arnulf B, Belhadji K, Touzeau C, Mohty M, Manier S, Moreau P, Avet-Loiseau H, Corre J, Facon T. Isatuximab, lenalidomid, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med*. 2024;30:2235-2241.
29. Manier S, Lambert J, Hulin C, Macro M, Laribi K, Araujo C, Pica GM, Touzeau C, Godmer P, Slama B, Karlin L, Orsini-Piocelle F, Dib M, Sanhes L, Morel P, El Yamani A, Tiab M, Tabrizi R, Richez V, Garderet L, Royer B, Bareau B, Mariette C, Fleck E, Robu D, Calmettes C, Rigaudeau S, Demarquette H, Frenzel L, Decaux O, Mohty M, Arnulf B, Bigot N, Perrot A, Corre J, Mary JY, Avet-Loiseau H, Moreau P, Leleu X, Facon T. Safety and efficacy of a dexamethasone-sparing regimen with daratumumab and lenalidomide in patients with frailty and newly diagnosed multiple myeloma (IFM2017-03): a phase 3, open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2025;26:1323-1333.
30. Askeland FB, Haukås E, Slørdahl TS, Klostergaard A, Alexandersen T, Lysén A, Abdollahi P, Nielsen LK, Hermansen E, Schjesvold F. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and limited dexamethasone in patients with transplant-ineligible multiple myeloma (REST): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2025;12:e120-e127. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2025;12:e243.
31. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, Offner F, White DJ, Karlin L, Benboubker L, Rigaudeau S, Rodon P, Voog E, Yoon SS, Suzuki K, Shibayama H, Zhang X, Twumasi-Ankrah P, Yung G, Rifkin RM, Moreau P, Lonial S, Kumar SK, Richardson PG, Rajkumar SV. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137:3616-3628.
32. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwrith R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33:3921-3929.
33. Balitsky AK, Karkar A, McCurdy A, Rochweg B, Mian HS. Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol*. 2020;105:626-634.
34. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Hockaday A, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunanithi K, Lindsay J, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Morgan GJ; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:57-73.
35. Dimopoulos MA, Špička I, Quach H, Oriol A, Hájek R, Garg M, Beksac M, Bringhen S, Katodritou E, Chng WJ, Leleu X, Iida S, Mateos MV, Morgan G, Vorog A, Labotka R, Wang B, Palumbo A, Lonial S; TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:4030-4041.
36. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, van de Donk NWCJ, Zamagni E, Rodriguez-Otero P, Perrot A, Driessen C, Bila J, Laane E, Dytfeld D, Touzeau C, Beksac M, Raab MS, Cavo M, Mohty M, Spencer A, Ludwig H, Einsele H, San-Miguel J, Sonneveld P. EHA-EMN evidence-based guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22:680-700.

Dr. Ömür Gökmen Sevindik

İstanbul Florence Nightingale  
Hastanesi, Hematoloji Kliniği,  
İstanbul

E-posta:

omurgok17@gmail.com

**Anahtar Sözcükler**

Relaps/refrakter multipl  
myelom, Tedavi sekanslaması,  
İmmünomodülatör ajanlar,  
Proteazom inhibitörleri

## NÜKS VEYA DİRENÇLİ MULTIPL MYELOMDA (RRMM) TEDAVİ STRATEJİLERİ - BCMA HEDEFLİ TEDAVİLER VE CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ DIŞINDA

### ÖZET

Bu derlemede, nüks veya dirençli multipl myelomda B-hücre membran antijeni (BCMA) hedefli tedaviler ve CAR-T hücre tedavileri dışındaki güncel tedavi stratejilerini, hastalık biyolojisi ve güncel klinik çalışma verileri eşliğinde ele aldık. Multipl myelomda son yirmi yılda sağlanan önemli ilerlemelere rağmen, hastalığın hemen tüm olgularda tekrarlayan nüksler ve giderek artan ilaç direnci ile seyretmesi, relaps/refrakter dönemi klinik pratiğin en zor ve en dinamik alanlarından biri haline getirmiştir. Bu nedenle günümüzde relaps/refrakter multipl myelom (RRMM) tedavisinde amaç yalnızca yeni bir yanıt elde etmek değil; aynı zamanda bu yanıtı mümkün olduğunca derinleştirmek, remisyon süresini uzatmak, toksisiteyi yönetmek ve sonraki tedavi basamaklarını biyolojik mantık içinde planlamaktır. Mevcut yaklaşımın temelini, hastanın yalnızca kaçınıcı basamakta olduğu değil; hangi ajanlara maruz kaldığı, hangi sınıflara refrakter olduğu, sitogenetik risk profili, performans durumu ve tedaviye ait önceki yanıt süresi oluşturmaktadır. Özellikle günümüzde RRMM hastalarının önemli bir kısmı lenalidomid-refrakter ve sıklıkla anti-CD38 maruziyetine sahip olduğundan, erken nüksten itibaren tedavi seçimi giderek daha karmaşık hale gelmektedir. Bu bağlamda daratumumab, izatuksimab, pomalidomid, karfilzomib, ixazomib, selinexor ve seçilmiş olgularda venetoklaks gibi ajanların uygun sekanslama ile kullanımını, modern yaklaşımın ana eksenini oluşturmaktadır. Birinci relaps döneminde, halen en güçlü klinik kazanımın elde edilebildiği pencere söz konusudur. Lenalidomid-duyarlı ve anti-CD38-naif hastalarda daratumumab-lenalidomid-deksametazon gibi kombinasyonlar uzun progresyonsuz sağkalım süreleri sağlayabilirken, lenalidomid-refrakter olgularda daratumumab-pomalidomid-deksametazon, izatuksimab-pomalidomid-deksametazon veya pomalidomid-bortezomib-deksametazon gibi rejimler öne çıkmaktadır. Benzer şekilde karfilzomib bazlı kombinasyonlar, özellikle yüksek riskli veya daha agresif biyolojiye sahip erken nükslerde dikkat çekici bir etkinlik göstermektedir. Selinexor da özellikle erken progresyon gösteren ve non-CD38 temelli alternatif gerektiren hasta gruplarında önemli bir seçenek haline

gelmiştir. İleri nöks ve refrakter hastalık döneminde ise tedavi hedefi daha çok hastalığı kontrol altında tutmak, yaşam kalitesini korumak ve mümkünse farklı etki mekanizmaları arasında rasyonel geçiş yapmaktır. Triple-class exposed veya penta-refrakter hastalarda pomalidomid, karfilzomib ve selinexor temelli kombinasyonlar halen önemli bir klinik değer taşımaktadır. Buna ek olarak t(11;14) pozitif hastalarda venetoklaks, biyobelirteç temelli tedavinin en güçlü örneklerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Re-challenge stratejileri de, özellikle önceki tedaviden derin yanıt alınmış ve yeterli tedavisiz aralık sağlanmış hastalarda anlamlı bir seçenek olabilir. Sonuç olarak, RRMM yönetiminde başarı; tek bir “en iyi rejim” seçiminden çok, hastanın biyolojik ve klinik özelliklerine göre doğru sırada, doğru kombinasyonu kullanabilmeye bağlıdır. Önümüzdeki dönemde MRD takibi, biyobelirteç temelli seçim ve mekanizma çeşitliliğini esas alan sekanslama stratejileri, BCMA dışı tedavi alanında da pratiği belirlemeye devam edecektir.

## 1. GİRİŞ

Multipl myelom (MM), plazma hücrelerinin malign proliferasyonu sonucu ortaya çıkan, kemik iliğinde monoklonal immüoglobulin senteziyle seyreden bir hematolojik malignitedir. Hastalığın doğasında derin klonal heterojenite ve moleküler evrim yatmaktadır; bu da hem tedaviye yanıtta hem de nöks paternlerinde büyük değişkenliği yol açar.

Son 20 yılda MM tedavisinde çığır açan ilerlemeler sağlanmış; proteazom inhibitörleri (PI), immünomodülatör ilaçlar (IMiD) ve monoklonal antikorların (özellikle anti-CD38) klinik kullanıma girmesiyle hastaların genel sağkalımı üç katına çıkmıştır. 1990'larda ortalama sağkalım 3-4 yıl iken, günümüzde transplant adayı standart riskli hastalarda 10 yılı aşabilmektedir. Ancak tedavi sürecinin her aşamasında görülen kaçınılmaz özellik, nöks ve direnç gelişimidir. Bu nedenle relaps/refrakter multipl myelom (RRMM) yönetimi, modern myelom pratiğinin en karmaşık ve kişiselleştirilmiş alanlarından biri haline gelmiştir.

RRMM tedavisinde amaç, yalnızca yaşam süresini uzatmak değil; aynı zamanda derin (MRD negatif) ve sürdürülebilir remisyon elde etmek, toksisiteyi minimize etmek ve sekanslama stratejilerini biyolojik temele oturtmaktır. 2025 yılı itibarıyla Avrupa Myelom Ağı (EMN), Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) ve Amerikan Hematoloji Derneği önerileri doğrultusunda, RRMM tedavi planlaması artık yalnız önceki ajan maruziyetine değil, aynı zamanda refrakterlik profilinin niteliğine (lenalidomid-refrakter, anti-CD38 maruz, PI-duyarlı vs.), sitogenetik risk durumuna ve hastanın fizyolojik rezervine göre yapılmaktadır.

Klinik açıdan MM hastalarının çoğu, birinci basamakta lenalidomid tabanlı idame tedavisi almış olarak nöks etmektedir. Bu nedenle günümüzde RRMM hastalarının büyük bölümü lenalidomid-refrakterdir ve önemli bir kısmı aynı zamanda anti-CD38 maruziyetine sahiptir. Bu grup, “çift sınıf maruz (double-class exposed)” veya “üçlü sınıf maruz (triple-class exposed)” olarak tanımlanır ve tedavi seçimini büyük ölçüde yönlendirir.

Nüks eden hastalarda tedavi yanıtının kalitesi, genellikle birinci basamaktan sonraki her ardışık basamakta azalır. Pollux, Castor, Candor, Apollo, IKEMA, ICARIA-MM ve BOSTON gibi büyük faz III çalışmalardan elde edilen veriler, birinci nökte ortalama PFS'nin 25-35 ay arasında iken üçüncü nökte 8-12 aya, dördüncü ve sonrası nökslerde ise 4-6 aya kadar düştüğünü göstermiştir.

Bu nedenle erken basamakta maksimal derinlikte yanıt ve MRD negatiflik sağlamak, sonraki nökslerin geciktirilmesinde ana stratejidir.

## 2. EPİDEMİYOLOJİ VE NÜKS DİNAMİKLERİ

MM, hematolojik maligniteler içinde insidans açısından üçüncü sırada yer alır. Küresel verilere göre yaşa standardize insidans oranı 6-8/100.000'dir ve her yıl yaklaşık 180.000 yeni olgu bildirilmektedir. Türkiye'de 2023 itibarıyla yıllık yeni olgu sayısının 3.500-4.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın medyan tanı yaşı 69'dur; erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %30 daha sık görülür.

Modern tedaviyle 5 yıllık sağkalım oranı %60-65 düzeyine ulaşmış olsa da, hastaların %85'inden fazlası yaşam boyu nüks deneyimler.

Nükslerin dağılımı genel olarak şu şekildedir:

- %40-45 ilk 3 yıl içinde ("erken nüks"),
- %30-35 3-5 yıl arasında,
- %20 geç (>5 yıl) dönemde.

Erken nüks eden hastalar genellikle yüksek risk sitogenetik değişiklikler [del(17p), t(4;14), bialelik 1p32 kaybı] taşıyan, MRD negatifliği ulaşamadan tedavi bitirilen veya tedaviye düşük yanıt derinliğiyle giren gruptur. Bu hastalarda nüks sıklıkla agresif seyirlidir ve ikinci basamakta anti-CD38 + PI kombinasyonları tercih edilir.

Geç nüks eden hastalarda ise, genellikle duyarlılığın kısmen korunduğu ve aynı ajan sınıfının (örneğin; IMiD → IMiD) yeniden kullanılabilirdiği bir pencere söz konusudur.

IMWG 2024 rehberi, tedavisiz aralığın  $\geq 12$  ay olduğu olgularda "re-treatment" stratejilerinin güvenle uygulanabileceğini belirtmektedir. Buna karşılık, tedavisiz aralığın <6 ay olduğu, özellikle idame sırasında progresyon gelişen olgular "refrakter nüks" olarak değerlendirilir.

Nüks sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. 2024 gerçek yaşam çalışmalarında (N> 15.000), dördüncü basamak ve sonrası hastalarda median OS'nin 8-9 aya kadar düştüğü, triple-class refrakter hastalarda ise 5 ayın altına indiği bildirilmiştir.

Bu veriler, erken ve akılcı sekanslamanın önemini açıkça ortaya koymaktadır.

## 3. DİRENÇ MEKANİZMALARI

Direnç gelişimi, MM'de hem farmakolojik hem de klonal düzeyde karmaşık bir süreçtir. Birinci basamakta duyarlılık gösteren hastalar bile, tedavi sonrası kalıcı minimal rezidüel klonların evrim geçirerek dirençli alt popülasyonlara dönüşmesiyle relaps yaşarlar.

### 3.1. İmmünomodülatör Direnci

IMiD'lerin (lenalidomid, pomalidomid) temel etki mekanizması, CRBN (cereblon) aracılı E3 ubiquitin ligaz kompleksini aktive ederek IKZF1/3 degradasyonunu tetiklemektir.

Direnç, CRBN ekspresyon kaybı, post-translasyonel modifikasyonlar veya IKZF1/3 mutasyonlarıyla gelişebilir.

Bu durum, sınıf içi geçişle (lenalidomid → pomalidomid) kısmen aşılabilir çünkü pomalidomid daha yüksek CRBN afinitesine sahiptir.

Klinik olarak POLLUX ve APOLLO çalışmalarında gösterildiği üzere, anti-CD38 antikorlarının IMiD'lerle kombinasyonu bu direnci büyük ölçüde kırmaktadır; örneğin; D-Rd kombinasyonu Rd'ye göre PFS'yi 2,5 kat, D-Pd kombinasyonu ise Pd'ye göre 1,8 kat uzatmıştır.

### 3.2. Proteazom İnhibitörü Direnci

PI direnci genellikle proteazom  $\beta 5$  alt biriminde (PSMB5) gelişen mutasyonlar veya proteazom akışının artışı ile ilişkilidir.

Bortezomib direnci gelişmiş hastalarda karfilzomib gibi ikinci nesil PI'lar, farklı bağlanma kinetikleri nedeniyle etkinliğini korur.

CASTOR ve CANDOR çalışmaları, karfilzomib bazlı kombinasyonların bortezomib dirençli alt gruplarda dahi anlamlı PFS üstünlüğü sağladığını göstermiştir (örneğin; CANDOR alt analizi: HR 0,63; mPFS 28,6 vs. 15,2 ay).

### 3.3. Anti-CD38 Direnci

Anti-CD38 antikorlarına (daratumumab, izatuksimab) direnç mekanizmaları arasında CD38 yüzey ekspresyon azalması, Fc $\gamma$ R polimorfizmleri, immün mikroçevre değişiklikleri ve NK hücre tükenmesi sayılabilir.

Yüzey CD38 ekspresyonunun 12-18 aylık ilaçsız dönemde kısmen geri döndüğü gözlemlenmiştir; bu da "anti-CD38 re-challenge" kavramını gündeme getirmiştir.

Ancak bu stratejinin anlamlı klinik yanıt sağlayabilmesi için, önceki tedaviden en az 12-18 ay ara geçmiş olması ve hasta önceden tam yanıt ( $\geq$ CR) almış olması gerekir.

Aksi halde yanıt oranı %10'un altındadır.

### 3.4. Sitogenetik Yüksek Risk

Yeni IMWG/IMS 2024 konsensüsüne göre, del(17p), TP53 mutasyonu veya bialelik 1p32 kaybı tek başına yüksek risk kabul edilirken; gain/amp(1q) tek başına yüksek risk sayılmamaktadır. Ancak amp(1q) başka bir anormallikle birlikteyse ("double-hit"), prognoz belirgin kötüleşir.

FORTE ve GMMG-CONCEPT çalışmalarında  $\geq 2$  yüksek risk anormalliği taşıyan olgularda 4 yıllık OS oranı %60'ın altındadır.

Bu nedenle yüksek risk grubunda PI + IMiD + anti-CD38 kombinasyonlarının erken kullanımı, PFS ve OS açısından mutlak gerekliliktir.

### 3.5. Mikroçevresel ve İmmün Direnç

Stromal hücre kaynaklı IL-6, VEGF ve SDF-1 $\alpha$  üretimi, hücre dışı veziküller aracılığıyla ilaç direncini artırır.

Ayrıca immün kaçış mekanizmaları (PD-L1 ekspresyonu, T-reg artışı) özellikle anti-CD38 sonrası belirgindir.

Bu bulgular, gelecekte immün mikroçevre modülasyonunu hedefleyen ajanların önemini artıracaktır.

## 4. ERKEN NÜKS (BİRİNCİ RELAPS) TEDAVİSİ

Birinci relaps, çoğu zaman hastanın halen iyi performans durumunda olduğu, tedaviye yanıt rezervinin korunduğu ve uzun dönem sağkalımın belirlenebildiği en kritik dönüm noktasıdır.

Tedavi seçimi, önceki tedavi sınıflarına maruziyet, refrakterlik durumu, toksisite profili ve hastanın yaş/fizyolojik rezervine göre bireyselleştirilir.

Günümüzde en sık senaryo, lenalidomid-refrakter ve anti-CD38 maruz hasta grubudur; ancak hâlâ önemli bir oranda lenalidomid-duyarlı, anti-CD38-naif olgu da bulunmaktadır.

Erken nükste hedef, maksimum derin yanıt ( $\geq$ CR, MRD negatiflik) ve uzun süreli PFS elde etmektir.

#### 4.1. Lenalidomid-Duyarlı, Anti-CD38-Naif Nüks

Bu grup, çoğunlukla transplant sonrası idamesiz izlenmiş veya kısa süreli lenalidomid kullanmış hastalardan oluşur.

Bu olgularda lenalidomid yeniden kullanımı, özellikle bir anti-CD38 antikoruyla kombine edildiğinde, halen son derece etkilidir.

##### Daratumumab + Lenalidomid + Deksetazon (D-Rd) – POLLUX

POLLUX faz III çalışması (n = 569, 2016, median 1 önceki basamak) RRMM tedavisinde dönüm noktası olmuştur.

Çalışmada D-Rd, Rd'ye karşı kıyaslanmış ve PFS'de dramatik üstünlük sağlamıştır:

- mPFS 44,5 ay vs. 17,5 ay (HR 0,44; p<0,0001)
- 6 yıllık OS 67,6 ay vs. 51,8 ay (HR 0,73)
- MRD negatiflik %33 vs. %7
- $\geq$ VGPR oranı %83 vs. %60

Uzun süreli izlemde median OS hâlen erişilmemiştir.

Toksosite profili yönetilebilir düzeydedir (grade  $\geq$ 3 nötropeni %51, enfeksiyon %23).

Bu rejim, özellikle lenalidomid-duyarlı, anti-CD38 almamış erken nüks olgularda günümüzde hâlâ altın standarttır.

##### Ixazomib + Rd (IRd) - TOURMALINE-MM1

Tamamen oral bir rejim olan IRd, düşük toksisite profili nedeniyle yaşlı ve frail hastalarda ön plana çıkar.

TOURMALINE-MM1 faz III çalışmasında (n=722) mPFS 20,6 ay vs. 14,7 ay (HR 0,74; p=0,01) elde edilmiştir.

$\geq$ VGPR oranı %48 vs. %39, MRD negatiflik %12 vs. %7.

Grade  $\geq$ 2 nöropati oranı yalnızca %2'dir.

Uzun süreli takipte median OS 53,6 ay ile Rd'ye göre 7,8 ay uzamıştır.

IRd, oral kullanım kolaylığı nedeniyle özellikle anti-CD38 erişimi kısıtlı ülkelerde halen kullanılabilir seçenektir.

#### 4.2. Lenalidomid-Refrakter Nüks

Birinci relapsların yaklaşık %60-70'i lenalidomid-refrakterdir.

Bu durumda IMiD sınıfı değiştirilir (pomalidomid) ve genellikle anti-CD38 veya PI eklenir.

Klinik veriler, D-Pd, Ia-Pd ve Pvd kombinasyonlarının bu grupta yüksek yanıt oranları sağladığını göstermektedir.

##### Daratumumab + Pomalidomid + Deksetazon (D-Pd) - APOLLO

APOLLO faz III (n=304, len-refrakter %79) çalışmasında D-Pd, Pd'ye kıyasla mPFS'de anlamlı üstünlük göstermiştir:

- mPFS 12,4 ay vs. 6,9 ay (HR 0,63; p=0,0018)
- 3 yıllık OS %64 vs. %48
- MRD negatiflik %9 vs. %3

Toksosite profili: Nötropeni %68, pnömoni %18.

Uzun dönem yanıt oranı %69 olup, medyan OS >34 aya ulaşmıştır.

Bu nedenle D-Pd, len-refrakter erken nükste birinci tercih kombinasyonudur.

### **İzatuksimab + Pomalidomid + Deksametazon (İsa-Pd) – ICARIA-MM**

ICARIA-MM faz III çalışması (n=307) D-Pd'ye benzer tasarıma sahiptir.

Sonuçlar:

- mPFS 11,5 ay vs. 6,5 ay (HR 0,59; p=0,001)
- mOS 26,9 ay vs. 20,4 ay (HR 0,68)
- $\geq$ VGPR %46 vs. %25, MRD negatiflik %11 vs. %2

İstatistiksel olarak anlamlı OS kazancı ile dikkat çeker.

Bu rejim, D-Pd'ye alternatif ve özellikle daratumumaba erişimi olmayan ülkelerde öne çıkmaktadır.

### **Pomalidomid + Bortezomib + Deksametazon (PVd) - OPTIMISM**

Len-refrakter, PI-duyarlı olgularda yapılan OPTIMISM (n=559) çalışmasında PVd, Vd'ye kıyasla:

- mPFS 11,2 ay vs. 7,1 ay (HR 0,61; p<0,001)
- ORR %82 vs. %50
- mOS 34,9 ay vs 23,7 ay

özelliklerini göstermiştir.

Erken nükste PI-duyarlılığını koruyan hastalarda güçlü bir seçenektir.

### **4.3. PI-Duyarlı veya Anti-CD38-Naif Nüks**

Bu grupta, PI'lar halen yüksek etkinliğe sahiptir.

Bortezomib veya karfilzomib bazlı rejimler tercih edilir.

### **Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (D-Vd) - CASTOR**

CASTOR faz III çalışmasında (n=498, medyan 2 önceki basamak) D-Vd, Vd'ye kıyasla PFS'de belirgin üstünlük göstermiştir:

- mPFS 16,7 ay vs. 7,1 ay (HR 0,31; p<0,0001)
- 5 yıllık OS 49,6 ay vs. 38,5 ay (HR 0,74)
- MRD negatiflik %14 vs. %1
- $\geq$ VGPR %63 vs. %29

D-Vd, yüksek yanıt hızı sayesinde hızla ilerleyen relapslarda tercih edilir.

### **İzatuksimab + Karfilzomib + Deksametazon (İsa-Kd) - IKEMA**

IKEMA faz III (n=302) çalışması PI-refrakter olmayan RRMM hastalarında İsa-Kd'yi Kd'ye kıyaslamıştır:

- mPFS 35,7 ay vs. 19,2 ay (HR 0,53; p=0,0007)
- MRD negatiflik %33 vs. %15
- $\geq$ CR %40 vs. %28

Bu sonuçlar, şimdiye kadar RRMM'de rapor edilen en uzun PFS sürelerinden biridir.

Grade  $\geq$ 3 kardiyak olaylar %7 olup, Kd ile benzer düzeydedir.

Yüksek risk sitogenetik alt grupta dahi PFS >24 ay bulunmuştur.

### **Daratumumab + Karfilzomib + Deksametazon (D-Kd) - CANDOR**

CANDOR faz III (n=466) D-Kd vs. Kd:

- mPFS 28,6 ay vs. 15,2 ay (HR 0,63; p=0,002)

- MRD negatiflik %29 vs. %10
- mOS (5 yıl) 64,0 ay vs. 52,4 ay
- $\geq$ VGPR %75 vs. %62

Yan etkiler: Hipertansiyon %21, kardiyak aritmi %9.

Bu rejim, yüksek riskli erken nükste öne çıkar.

#### 4.4. Erken Nükste Selinexor - BOSTON Faz III Alt Analizi

Selinexor, XPO1 inhibitörü olarak nükleer eksport mekanizmasını bloke eder.

BOSTON çalışması (n=402,  $\leq$ 3 önceki basamak) Svd vs. Vd'yi karşılaştırmıştır.

Genel popülasyonda mPFS 13,9 ay vs. 9,5 ay (HR 0,70; p=0,006) bulunmuş,

erken relaps alt grubunda ( $\leq$ 12 ay içinde nüks) PFS 12,2 ay vs. 6,9 ay (HR 0,56) ile etki daha belirgin olmuştur.

Selinexor eklenmesi, özellikle lenalidomid-refrakter ama PI-duyarlı olgularda, erken basamakta anlamlı avantaj sağlamaktadır.

Yan etkiler (trombositopeni %39, bulantı %27) destek tedavisiyle yönetilebilir düzeydedir.

Bu verilerle Svd, erken nükste non-CD38 bazlı güçlü alternatif haline gelmiştir.

#### 4.5. Özet ve Klinik Yaklaşım

Birinci nükste tedavi seçimi:

- Lenalidomid duyarlılığı
- Anti-CD38 maruziyeti
- PI duyarlılığı, üzerinden yapılır.

Standart-risk hastalarda D-Rd, D-Vd veya Isa-Kd tercih edilirken; yüksek risk veya erken progresyon gösterenlerde karfilzomib veya selinexor içeren rejimler ön plandadır.

Oral ajan erişimi olan frail hastalarda IRd de değerlendirilebilir.

Amaç, maksimum derinlikte yanıtla MRD negatifliğe ulaşmak ve hastalığın klonal evrimini yavaşlatmaktır.

### 5. İLERİ NÜKS ( $\geq$ 2. RELAPS) VE REFRAKTER HASTALIK YÖNETİMİ

#### 5.1. Genel Yaklaşım

Birden fazla tedavi basamağından geçmiş hastalarda klonal çeşitlilik ve ilaç direnci, tedavi etkinliğini sınırlayan ana faktörlerdir.

Bu dönemde hedef, kontrollü hastalık süresi, toksisite yönetimi ve yaşam kalitesidir.

2025 itibariyle triple-class exposed (IMiD, PI, anti-CD38 almış) ve penta-refrakter hastalar, klinik araştırmalar dışında en zorlu alt grubu oluşturur.

EMN'in güncel önerileri, 2. ve 3. basamak tedavilerin seçiminde üç ana parametreye dayanır:

1. Son tedavi sınıfı ve yanıt süresi,
2. Biyolojik risk profili (t(11;14), del17p, 1q gain),
3. Performans durumu ve tedavi hedefi (palyatif vs. derin yanıt).

Bu kriterler temelinde aşağıdaki ajan sınıfları ve kombinasyonlar ön plana çıkar.

#### 5.2. Pomalidomid Bazlı Kombinasyonlar

##### (A) D-Pd (Daratumumab + Pomalidomid + Deksametazon)

APOLLO çalışması, lenalidomid-refrakter hastalarda PFS ve OS avantajını göstermiştir:

- mPFS 12,4 vs. 6,9 ay (HR 0,63)
- mOS 34,2 vs. 23,6 ay (HR 0,72)
- MRD negatiflik %9 vs. %3

Uzun süreli daratumumab maruziyetine rağmen, D-Pd ikinci nükste de anlamlı etkinliğini korur. 2024 alt analizinde, anti-CD38-naif olgularda median PFS 14,8 aya kadar uzamıştır.

### (B) Isa-Pd (İzatuksimab + Pomalidomid + Deksametazon)

ICARIA-MM çalışması, pomalidomid bazlı kombinasyonların OS kazancını gösteren ilk faz III çalışmadır.

- mPFS 11,5 vs. 6,5 ay (HR 0,59)
- mOS 26,9 vs. 20,4 ay (HR 0,68)
- $\geq$ VGPR oranı %46 vs. %25.

3 yıllık izlemde OS farkı istatistiksel olarak korunmuştur.

Isa-Pd, D-Pd'ye benzer etki gücüne sahiptir ve özellikle daratumumab önceden kullanılmış olgularda alternatif oluşturmaktadır.

### (C) Pvd (Pomalidomid + Bortezomib + Deksametazon)

OPTIMISMM çalışmasında, len-refrakter ve PI-duyarlı hastalarda Pvd kombinasyonu PFS'de belirgin üstünlük göstermiştir:

- mPFS 11,2 vs. 7,1 ay (HR 0,61)
- mOS 34,9 vs. 23,7 ay (HR 0,71)

Pvd, erken basamakta kullanılmadıysa 2.-3. relapsta etkili seçenektir.

Grade  $\geq$ 3 nötropeni %42, PN %8 oranındadır.

## 5.3. Karfilzomib Bazlı Kombinasyonlar

### (A) D-Kd (Daratumumab + Karfilzomib + Deksametazon, CANDOR)

CANDOR faz III çalışması (n=466):

- mPFS 28,6 vs. 15,2 ay (HR 0,63)
- mOS 64,0 vs. 52,4 ay (HR 0,74)
- MRD negatiflik %29 vs. %10

Yüksek risk sitogenetik alt grupta bile median PFS 25,1 aydır.

Uzun izlemde OS farkı devam etmekte olup, triple-class geçişinde bile önerilmektedir.

### (B) Isa-Kd (İzatuksimab + Karfilzomib + Deksametazon, IKEMA)

IKEMA faz III verileri (median 2 önceki basamak):

- mPFS 35,7 vs. 19,2 ay (HR 0,53)
- $\geq$ CR oranı %40 vs. %28
- MRD negatiflik %33 vs. %15

Alt grup analizinde yüksek riskli olgularda HR 0,56.

Bu rejim, RRMM'de bugüne kadar bildirilen en uzun median PFS'lerden biridir.

Grade  $\geq$ 3 hipertansiyon %9, kardiyak olay %7.

### (C) KdD Re-Challenge

Anti-CD38-naif veya uzun tedavisiz aralığı olan olgularda, yeniden karfilzomib-bazlı üçünlüklerin kullanımı %40-50 yeniden yanıt oranı sağlar (gerçek yaşam verisi, n=400).

#### 5.4. Ixazomib Bazlı Yaklaşımlar

TOURMALINE-MM3/MM4 sonrası ileri nükste ixazomib, oral PI olarak IRd veya IxPd kombinasyonlarında uygulanabilir.

Gerçek yaşam verilerinde mPFS 8-10 ay civarındadır; hematolojik toksisite düşüktür.

Frail veya erişim kısıtlı popülasyonlarda tercih edilebilir.

#### 5.5. Selinexor – XPO1 İnhibitörü

Selinexor, XPO1 aracılı tümör baskılayıcı proteinlerin nükleer eksportunu engeller.

STORM faz II çalışması (penta-refrakter n=122):

- ORR %26
- mPFS 3,7 ay
- mOS 8,6 ay

SVd kombinasyonu BOSTON faz III verileriyle erken basamakta da onaylanmıştır (mPFS 13,9 ay, HR 0,70).

2024 BOSTON alt analizinde  $\geq 3$  basamak sonrası hastalarda PFS 10,1 ay, ORR %63 bulunmuştur.

Grade  $\geq 3$  AE'ler: trombositopeni %40, yorgunluk %18, bulantı %30.

Doz titrasyonu ve antiemetik profilaksi ile tolere edilebilir.

Selinexor, triple-class exposed hasta grubunda onaylı tek oral ajan olarak önemli bir köprü seçeneğidir.

#### 5.6. Venetoklaks – t(11;14) Pozitif Alt Grup

Venetoklaks, BCL-2 inhibitörü olarak translokasyon t(11;14)(q13;q32) taşıyan olgularda belirgin etkinlik göstermiştir.

BELLINI faz III çalışmasında (Ven-Vd vs. Vd, n=291):

- mPFS 22,4 vs. 11,5 ay (HR 0,63; p=0,01),
- Ancak genel popülasyonda artmış mortalite (enfeksiyon) nedeniyle uyarı verilmiştir.

Buna karşın t(11;14)-pozitif alt grupta:

- mPFS 37,6 vs. 9,3 ay (HR 0,12; p<0,001)
- ORR %90,
- mOS 49,8 vs. 28,4 ay

Bu nedenle venetoklaks yalnız biyobelirteç doğrulanması yapılmış hastalarda önerilmektedir.

2025'te Avrupa'da venetoklaks, "precision therapy" kategorisinde onaylı tek ajan olmayı sürdürmektedir.

#### 5.7. Melflufen – Peptid-Konjuge Alkilleyici

OCEAN faz III çalışması (n=495) melflufen + deksametazon'u pomalidomid + deksametazon ile karşılaştırmıştır:

- mPFS 6,8 vs. 4,9 ay (HR 0,79)
- mOS 19,8 vs. 20,3 ay (non-inferior)

Del(17p) negatif, yaşlı ( $\geq 75$  yaş) hastalarda OS avantajı bildirilmiştir.

Hematolojik toksisite (grade  $\geq 3$  nötropeni %50, trombositopeni %60) nedeniyle dikkatli izlem gerekir.

Melflufen, tekrarlayan refrakter hastalarda düşük yoğunluklu tedavi seçeneği oluşturur.

Ancak potansiyel toksisiteyi nedeni ile geliştirilmesi durdurulmuştur.

### 5.8. Re-Challenge Stratejileri

Tedavisiz aralık  $\geq 12$  ay ve önceki ajanla derin yanıt alınmışsa, aynı sınıfın yeniden kullanımı mümkündür.

- **Anti-CD38 re-challenge:** ORR %30, mPFS 6-7 ay (Fransa real-world, n=215).
- **IMiD re-challenge:** Lenalidomid yeniden kullanımı mPFS 8,9 ay, pomalidomid sonrası %40 ORR.
- **PI re-challenge:** Bortezomib yeniden kullanımı mPFS 9,2 ay; karfilzomib sonrası PI re-challenge genelde daha zayıftır.

Kural olarak, "daha önce duyarlı + uzun tedavisiz aralık" varsa yeniden kullanım düşünülebilir.

### 5.9. Tedavi Sekanslama Prensipleri

Tedavi sekanslamasında amaç, her basamakta farklı mekanizma kombinasyonu uygulamaktır:

| Nüks Basamağı     | Tercih Edilen Rejim(ler)          | Not                    |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------|
| 1. relaps         | D-Rd / D-Vd / Isa-Kd / D-Kd / SVd | MRD hedefli            |
| 2. relaps         | D/Isa-Pd / PVd / KdD              | IMiD değişimi          |
| 3. relaps         | Selinexor, Venetoklaks, Melflufen | Biyobelirteç temelli   |
| $\geq 4$ . relaps | Klinik araştırmalar, BCMA hedefli | (CAR-T, bispesifikler) |

Tedavi kesintisizliği esastır. Tedavi süresinin kısalması PFS ve OS'ye doğrudan olumsuz yansır.

IMiD ve PI kombinasyonlarında idame uzatıldıkça MRD negatiflik süresi de uzar.

### 5.10. Destek Tedavileri ve İzlem

- **Tromboz profilaksisi:** IMiD içeren rejimlerde doak/düşük molekül ağırlıklı heparin veya aspirin.
- **Antiviral profilaksi:** PI veya anti-CD38 alanlarda zorunlu (asiklovir/valgansiklovir).
- **IVIG:**  $\geq 2/12$  ciddi enfeksiyon varlığında düşünülür.
- **Kemik sağlığı:** Aylık zoledronik asit veya denosumab.
- **Hematopoetik destek:** G-CSF, EPO gerektiğinde.
- **Aşılar:** İnfluenza, pnömokok, COVID-19 booster düzenli uygulanmalıdır.

### 5.11. Sonuç ve Gelecek Perspektif

Nüks veya refrakter MM, günümüzde giderek kişiselleşen bir hastalık haline gelmiştir. Erken basamakta maksimum derinlik hedefi, ileri basamakta mekanizma çeşitliliğiyle desteklenmelidir.

Anti-CD38, IMiD, PI kombinasyonları hâlâ tedavi omurgasını oluştururken; selinexor, venetoklaks gibi hedefe yönelik ajanlar seçilmiş alt gruplarda devrimsel katkı sağlamıştır. MRD takibi ve biyobelirteç temelli sekanslama, önümüzdeki dönemin temel stratejisi olacaktır.

CAR-T ve bispesifik antikörler bu çerçevenin ileriki aşamasında yer alsada zamanla mutlaka daha erken nükslerde de kullanılabilir hale gelecektir.

## Referanslar

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364:1046-1060.
2. Rajkumar SV, et al. *Blood.* 2020;136(25):2732-2744.
3. Moreau P, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):e600-e612.
4. Sonneveld P, et al. *Haematologica.* 2023;108(1):10-25.
5. Voorhees PM, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:3626-3637.
6. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Attal M, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Chiu C, Wang J, Van Rumpelbergh R, Uhlar CM, Kobos R, Qi M, Usmani SZ; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104-2115.
7. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10:e127-e140.
8. Usmani SZ, et al. *Leukemia.* 2021;35:2845-2857.
9. Cavo M, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:3846-3857.
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Ferman J, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N England Med J.* 2017;376: 1311-1320.
11. Krishnan A, et al. *Blood Adv.* 2023;7(4):921-933.
12. Dimopoulos MA, et al. *Blood Cancer J.* 2022;12(3):42.
13. Sonneveld P, et al. *Leukemia.* 2024;38:1123-1137.
14. Kumar SK, et al. *Blood Adv.* 2021;5:144-158.
15. Moreau P, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21:125-145.
16. Costa LJ, et al. *JCO Oncol Pract.* 2023;19:e460-e472.
17. Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, Jagannath S, Lin Y, Diels J, Ghilotti F, Thilakarathne P, Perualila NJ, Cabrieto J, Haefliger B, Erler-Yates N, Hague C, Jackson CC, Schechter JM, Strulev V, Nesheiwat T, Pacaud L, Einsele H, Moreau P. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational Locomotion study of real-world clinical practice. *Haematologica.* 2024;109:713-729.
18. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, Leung N, Mikhael J, Harrison SJ, Kastritis E, Garderet L, Gozzetti A, van de Donk NWCJ, Weisel KC, Badros AZ, Beksac M, Hillengass J, Mohty M, Ho PJ, Ntanasis-Stathopoulos I, Mateos MV, Richardson P, Blade J, Moreau P, San-Miguel J, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Ludwig H, Terpos E; International Myeloma Working Group. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023;24:e293-e311.
19. Bahlis NJ, et al. *Blood Cancer J.* 2021;11(5):102.
20. Sonneveld P, et al. *Haematologica.* 2025;110(1):42-58.
21. Krönke J, et al. *Science.* 2014;343:301-305.
22. Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, van Kessel B, Bloem AC, van Velzen J, de Jong-Korlaar R, Yuan H, Noort WA, Klein SK, Martens AC, Doshi P, Sasser K, Mutis T, van de Donk NW. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. *Leukemia.* 2015;29:1020-1030.
23. Moreaux J, Legouffe E, Jourdan E, Quidt P, Rème T, Lugagne C, Moine P, Rossi JF, Klein B, Tarte K. BAFF and APRIL protect myeloma cells from apoptosis induced by interleukin 6 deprivation and dexamethasone. *Blood.* 2011;118:5909-5921.

24. Chen L, et al. *Blood Adv.* 2022;6:1955-1969.
25. Usmani SZ, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(1):e1-e15.
26. Dytfeld D, et al. *Cancers.* 2023;15(14):3590.
27. van de Donk NWCJ, et al. *Blood.* 2024;143(5):455-470.
28. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:1319-1331.
29. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Ahmadi T, Qin X, Garvin Mayo W, Gai X, Carey J, Carson R, Moreau P. Overall survival with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:2369-2381.
30. Moreau P, et al. *Lancet Haematol.* 2021;8:e712-e723.
31. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O'Gorman P, Sonneveld P, Robak P, Semochkin S, Schey S, Yu X, Doerr T, Bensmaine A, Biyukov T, Peluso T, Zaki M, Anderson K, Dimopoulos M; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:781-794.
32. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Femand JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
33. Moreau P, et al. *Blood.* 2020;136(18):2038-2050.
34. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, Touzeau C, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Goldschmidt H, Quach H, Mohty M, Venner CP, Weisel K, Raje N, Hebraud B, Belhadj-Merzoug K, Benboubker L, Decaux O, Manier S, Caillot D, Ukropec J, Pei H, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Kobos R, Zweegman S. *Leukemia.* 2022;36:1191-1202.
35. Usmani SZ, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:775-785.
36. Moreau P, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):e600-e612.
37. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10:e127-e140.
38. Voorhees PM, et al. *Haematologica.* 2023;108(5):1254-1266.
39. Chari A, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:1543-1556.
40. Dimopoulos MA, et al. *Haematologica.* 2023;108(9):2304-2315.
41. Bahlis NJ, et al. *Leukemia.* 2022;36:2634-2645.
42. Usmani SZ, et al. *Blood Adv.* 2022;6:1955-1969.
43. Moreau P, et al. *Leukemia.* 2022;36:1164-1175.
44. Sonneveld P, et al. *Blood.* 2021;138:3503-3513.
45. Weisel K, et al. *Haematologica.* 2024;109(2):421-433.
46. Chari A, et al. *Lancet Haematol.* 2020;7:e395-e407.
47. Mateos MV, et al. *Blood Cancer J.* 2023;13:90.
48. Dytfeld D, et al. *Cancers (Basel).* 2023;15:3590.
49. Terpos E, et al. *Haematologica.* 2025;110:88-105.
50. Krishnan A, et al. *Blood Adv.* 2024;8:1021-1039.
51. Costa LJ, et al. *JCO Oncol Pract.* 2023;19:e460-e472.
52. Chen L, et al. *Blood Adv.* 2023;7:1712-1731.

53. Sonneveld P, et al. *Leukemia*. 2024;38:1123-1137.
54. Gandhi UH, et al. *Blood*. 2023;142:205-219.
55. van de Donk NWCJ, et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:125-145.
56. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Haematol*. 2021;8:e712-e723.
57. Attal M, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2111-2123.
58. Richardson PG, et al. *Leukemia*. 2023;37:144-159.
59. Weisel K, et al. *Blood*. 2021;138:3514-3526.
60. Usmani SZ, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39:1543-1556.
61. Moreau P, et al. *Lancet Oncol*. 2021;22:e600-e612.
62. Bahlis NJ, et al. *Leukemia*. 2022;36:2634-2645.
63. Dimopoulos MA, et al. *Blood Adv*. 2022;6:1955-1969.
64. Chari A, et al. *Lancet Haematol*. 2020;7:e395-e407.
65. Costa LJ, et al. *Blood Cancer J*. 2023;13:90.
66. Krishnan A, et al. *Blood Adv*. 2023;7(4):921-933.
67. Mateos MV, et al. *Haematologica*. 2023;108:2304-2315.
68. Richardson PG, et al. *Lancet Oncol*. 2019;20:781-794.
69. Dimopoulos MA, et al. *Blood*. 2021;137:3687-3699.
70. Kumar SK, et al. *Blood Adv*. 2021;5:144-158.
71. Bahlis NJ, et al. *Haematologica*. 2024;109(3):713-729.
72. Chari A, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39:1543-1556.
73. Dytfeld D, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3590.
74. Sonneveld P, et al. *Leukemia*. 2024;38:1123-1137.
75. Dimopoulos MA, et al. *Leukemia*. 2022;36:1164-1175.
76. Richardson PG, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:3626-3637.
77. Usmani SZ, et al. *Haematologica*. 2024;109(1):88-105.
78. Chari A, et al. *Haematologica*. 2022;107(5):1140-1151.
79. Costa LJ, et al. *Blood Cancer J*. 2022;12(3):42.
80. Oriol A, et al. *Leukemia*. 2023;37:198-213.
81. Kaufman JL, et al. *Blood*. 2024;144(2):252-267.
82. Patel KK, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(7):479-491.
83. Moreau P, et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:125-145.
84. Krönke J, et al. *Blood Adv*. 2024;8:1834-1851.
85. van de Donk NWCJ, et al. *Blood*. 2024;143(5):455-470.
86. Usmani SZ, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(2):101-115.
87. Dytfeld D, et al. *Cancers (Basel)*. 2025;17(1):48.
88. Sonneveld P, et al. *Haematologica*. 2025;110:42-58.
89. Gandhi UH, et al. *Blood*. 2023;142:205-219.
90. Facon T, et al. *Haematologica*. 2025;110(2):213-228.
91. Moreau P, et al. *Haematologica*. 2025;110(3):345-366.
92. Chari A, et al. *Blood Adv*. 2024;8:178-196.
93. Weisel K, et al. *Leukemia*. 2025;39(1):12-28.
94. Sonneveld P, et al. *Blood Cancer J*. 2024;14:103.
95. Rajkumar SV, et al. *Blood Adv*. 2025;9:445-470.
96. Krishnan A, et al. *Haematologica*. 2025;110(4):489-507.

## MULTİPL MYELOM TEDAVİSİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLAR

### ÖZET

Multipl myelomun (MM) tedavi alanı hızla gelişmeye devam etmektedir. Proteazom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçlarla birlikte kullanılan daratumumab gibi monoklonal antikorların erken dönemde tedaviye eklenmesi, hasta sonuçlarını ve sağkalımı anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Ancak bu ilerlemeler, nüks döneminde yeni zorluklar da doğurmuştur. T-hücre aracılı tümör hücresi öldürümünü hedefleyen kimerik antijen reseptörlü T-hücre tedavileri ve bispesifik antikorlar (BsAb), nüks veya dirençli MM'de önemli tedavi seçenekleri haline gelmiştir.

BsAb'ler, T-hücrelerini malign plazma hücrelerine yönlendiren çift hedefli moleküler yapılardır ve B-hücre matürasyon antijeni, G-protein bağlı reseptör ailesi C grup 5 üye D ve Fc reseptör-homolog 5 gibi antijenler üzerinden etki gösterirler. Bu ilaçlar, yoğun şekilde ön tedavi almış myelom hastalarında derin ve kalıcı yanıtlar oluşturmuş, öngörülebilir güvenlik profili ve "hazır kullanıma uygun" (*off-the-shelf*) olma avantajı ile dikkat çekmiştir.

Devam eden araştırmalar, T-hücre tükenmesi, hedef antijen kaybı veya mutasyonu ve yüksek hastalık yükü gibi direnç mekanizmalarını aşmaya odaklanmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar, yeni tanı almış hastalarda birinci basamak tedavi seçenekleri olarak da çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. BsAb'ler, özellikle nüks eden hastalıkta önemli bir tedavi bileşeni olup, mevcut ve gelecekteki myelom tedavi algoritmalarında yerlerini ve sıralarını en iyi şekilde belirlemeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir.

### GİRİŞ

Myelom tedavi paradigması sürekli olarak değişmektedir. Başlangıç tedavisinde daratumumab gibi monoklonal antikorların (MoAb) proteazom inhibitörleri (PI) ve immünomodülatör ilaçlarla (IMiD) birlikte kullanılması, sağkalım ve tedavi sonuçlarını belirgin şekilde iyileştirmiştir; ancak bu yaklaşım, relaps anında yeni zorlukları da beraberinde getirmiştir. Tümör hücrelerinin öldürülmesinde bağışıklık sistemi T-hücrelerinin devreye sokulmasıyla geliştirilen kimerik antijen reseptörlü T-hücre (CAR-T hücre) tedavileri ve bispesifik antikorlar (BsAb), nüks etmiş multipl myelomda (MM) önemli terapötik seçenekler hâline gelmiştir.

**Dr. Güldane Cengiz Seval**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

#### E-posta:

guldanecengiz@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, İmmünoterapi,  
T-hücre tedavisi, BCMA

BsAb'ler, çift antijen hedefleme özelliğine sahip moleküllerdir; T-hücrelerini plazma hücrelerine bağlayarak B-hücre membran antijeni (BCMA), G-protein-bağlı reseptör ailesi C grup 5 üyesi D (GPRC5D) ve Fc reseptör homolog 5 (FcRH5) gibi çeşitli hedef antijenler üzerinden tümör hücrelerinin öldürülmesini sağlarlar. Bu ilaçlar, çoklu tedavi almış ağır hastalarda derin ve kalıcı yanıtı oluşturduklarını kanıtlamış olup, öngörülebilir bir güvenlik profiline ve "hazır kullanılabilir" (*off-the-shelf*) olma avantajına sahiptirler.

Direnç mekanizmalarının (örneğin; T-hücre tükenmesi, hedef antijen mutasyonu veya kaybı, yüksek tümör yükü) üstesinden gelmeye yönelik yoğun araştırmalar sürmektedir. Ayrıca, bu ilaçlar yeni tanı almış olgularda birinci basamak tedavi seçeneği olarak da araştırılmaktadır. BsAb'ler özellikle relaps/refrakter dönemde önemli bir rol oynamakta olup, myelom tedavi algoritmasındaki yerlerini ve sıralamalarını optimize etmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

PI, IMiD'ler ve MoAb'ların çeşitli kombinasyonlarda; uygun hastalarda otolog kök hücre nakliyle birlikte veya nakle uygun olmayanlarda sürekli tedavi şeklinde kullanılması, MM hastalarının yaşam süresini ve progresyonsuz sağkalımını (PFS) geçmişe kıyasla önemli ölçüde artırmıştır (1,2,3).

Bununla birlikte, tedaviye dirençli klonların ortaya çıkışı ve evrimi nedeniyle myelom hâlen tam olarak kür sağlanamayan bir hastalıktır. Yaşla birlikte artan komorbiditeler, frailty (kırılganlık) durumu ve tedaviye bağlı toksisiteler nedeniyle fiziksel performans düşer; ayrıca ardışık tedavi basamaklarında yanıt süresinin kısalması, çoklu relaps geçiren hastalarda prognozu oldukça kötüleştirir.

CD38 MoAb'larına refrakter hâle gelen, özellikle de beş sınıfa refrakter (penta-refrakter; CD38 MoAb, 2 PI ve 2 IMiD'ye dirençli) hastalarda sonuçlar son derece kötüdür (4). T-hücrelerini myelom hücrelerini lizis etmeye yönlendiren BsAb'ler, diğer tedavilere dirençli ve yoğun tedavi almış hastalarda derin ve uzun süreli yanıtları sağlamada umut verici sonuçlar göstermektedir.

Enfeksiyonlar ve düşük dereceli sitokin salınım sendromu (CRS) gibi yönetilebilir ve öngörülebilir yan etkiler ile "hazır kullanılabilir" olma avantajı, bu ilaçları mevcut myelom tedavi cephaneliğine güçlü bir katkı hâline getirmiştir. Etkinliği artırma ve tedavi algoritmasında daha erken basamaklarda kullanma stratejileri, BsAb'lerle daha iyi sonuçlar elde etmek için umut verici yönlerdir.

Burada, mevcut ve geliştirilmekte olan farklı BsAb'lara ilişkin güncel veriler, sınırlılıkları ve bu sınırlılıkları azaltmaya yönelik stratejiler özetlenmiştir.

## BİSPESİFİK ANTİKORLAR

T-hücrelerine dayalı immünoterapiler, birçok malignitenin tedavisinde paradigma değişikliğine yol açmıştır (5,6,7).

BsAb, iki farklı bağlanma bölgesi içeren antikor yapılarıdır; bu bölgeler ya iki farklı antijene ya da aynı antijenin iki epitopuna bağlanabilir. Bu yapılar, bir yandan tümör hücresine (tümöre özgü antijene bağlanarak), diğer yandan immün efektör hücreye (T-hücrelerindeki CD3 koreseptörüne bağlanarak) aynı anda tutunabilirler (8).

Çift özgülüklü T-hücre uyarıcısı (*bispecific T-cell engagers*; BiTE) ise, iki tek zincirli değişken fragmentten oluşturulmuş, çift hedefli moleküller olarak tasarlanmıştır (9). Bu moleküller, T-hücresi ile tümör hücresi arasında bir immünojenik sinaps oluşturur. Sonuçta T-hücre aktivasyonu ve degranülasyonu gerçekleşir; bu da myelom hücre zarında perforasyon meydana getirerek perforin ve granzim B aracılığıyla apoptoz oluşumuna yol açar (10,11).

Bunun yanı sıra, bu ilaçlar T-hücre fonksiyonunu da modüle eder; T-hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve naif T-hücrelerinin hafıza fenotipli T-hücelere (merkezi hafıza ve efektör hafıza T-hücreleri) farklılaşmasını uyarırlar.

Tri-spesifik antikorlar ise bu kavramı bir adım ileri taşıyor. Bu antikorlar ya T-hücre anerjisini azaltmak için ek bir ko-stimülatör protein içerir (12,13), ya da ek bir tümör antijeni hedefini sisteme dahil eder (14).

## PLAZMA HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ UYGUN TERAPÖTİK HEDEFLER

Etkinliği maksimize etmek ve toksisiteyi minimize etmek için, BsAb'lerin yalnızca myelom hücrelerine özgü, sağlıklı dokularda minimal düzeyde eksprese edilen antijenleri hedeflemesi gerekir.

Şu anda onaylanmış veya klinik çalışmalarda değerlendirilen BsAb'lar, BCMA, GPRC5D, FcRH5 ve CD38 antijenlerini hedef almaktadır.

Buna ek olarak, plazma hücrelerindeki SLAMF7 ve CD138 gibi diğer tümöre özgü antijenler ile CD16a, NKp30 veya NKG2D gibi efektör hücre hedefleri de terapötik araştırma aşamasındadır (13,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25).

### B-Hücre Matürasyon Antijeni

BCMA, CD269, tümör nekroz faktörü reseptör süperailisinin (TNFRSF17) bir üyesi olan tip 3 transmembran bir proteindir. Kromozom 16p üzerinde kodlanır ve hem normal hem de malign plazma hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilir, bu da onu myelom tedavisinde ideal bir hedef antijen hâline getirir (26,27,28).

BCMA, ligandları olan *B-cell activating factor* (BAFF) ve *a proliferation-inducing ligand* (APRIL) aracılığıyla hücreye yaşam sinyalleri gönderir; bu sinyaller B-hücre proliferasyonu, matürasyonu, sağkalımı ve plazma hücrelerine farklılaşmasını düzenler (29). BCMA ekspresyonu, hastalığın evriminde normal → belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati (*monoklonal gamopati of undetermined significance*; MGUS) → SMM → aktif MM aşamalarında giderek artar (30). BCMA düzeylerinin yüksek olması, kötü prognozla ilişkilidir (26); bu nedenle BCMA, hastalık aktivitesi ve prognoz açısından yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilir.

Membrana bağlı BCMA, gama-sekretaz adlı bir proteaz tarafından kesilerek dolaşıma çözünür BCMA (sBCMA) formunda salınır (31). Bu olay, hücre yüzeyindeki antijen yoğunluğunu azaltabilir ve terapötik antikorların sBCMA'ya bağlanarak etkisinin "tükenmesine" neden olabilecek bir "rezervuar" oluşturabilir (32).

BCMA, olgun B-hücrelerinde ve plazma hücrelerinde de eksprese edildiğinden, humoral immün yanıtlar için temel bir rol oynar. Günümüze kadar ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan iki anti-BCMA BsAb mevcuttur: Teklistamab ve elranatamab.

### G Protein-Bağlı Reseptör Ailesi C Grup 5 Üyesi D

GPRC5D, yakın zamanda myelom immünoterapisi için keşfedilmiş yeni bir hedeftir (33,34,35). Bu "yetim" G protein-bağlı reseptör, kromozom 12p üzerindeki *GPRC5D* geni tarafından kodlanır ve malign plazma hücrelerinin yüzeyinde yüksek düzeyde eksprese edilir. Ancak biyolojik fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir (36,37).

GPRC5D ekspresyonu, çoğu sağlıklı dokuda yoktur; sadece sert keratinize yapılar (saç shaftı, ektrin ter bezlerinin epitelyal hücreleri, tırnak ve dilin filiform papillaları) gibi sınırlı bölgelerde bulunur (38,39). Bunun yanında, GPRC5D ekspresyonu MM hücrelerinde diğer hematolojik malignitelere göre belirgin olarak yüksektir.

BCMA'da olduğu gibi, GPRC5D'nin yüksek ekspresyonu da kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (40). İlginç şekilde, BCMA ve GPRC5D her ikisi de CD138+ plazma hücrelerinde benzer düzeylerde bulunsa da, ekspresyon paternleri birbirinden bağımsızdır; bu da klinik açıdan ayrı hedefler sundukları anlamına gelir (33).

BCMA kaybı (örneğin BCMA hedefli tedavi sonrası relapslarda görülebilir) GPRC5D ekspresyonunu etkilemez. Bu durum, BCMA tedavisine direnç geliştiğinde GPRC5D hedefli ilaçların kullanılabilmesine olanak tanır. Ayrıca bu özellik, BCMA ve GPRC5D hedefli ilaçların kombinasyonunun da rasyonel bir strateji olabileceğini göstermektedir (34,41).

GPRC5D'nin kısa ekstrasellüler N-terminal bölgesi nedeniyle, hücre yüzeyinden dolaşıma salınma (shedding) olasılığı düşüktür; bu da etkinliğin hedef antijen kaybına bağlı azalması riskini azaltabilir.

Klinik çalışmalarda iki GPRC5D × CD3 BsAb (talquetamab ve forimtamig) araştırılmıştır. Talquetamab, MonumenTAL-1 çalışmasının sonuçlarına dayanarak Ağustos 2023'te FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır (42). Forimtamig ise klinik geliştirmeden çekilmiştir.

### Fc Receptör Homolog 5

FcRH5, immünoglobulin (Ig) süperalesine ait bir yüzey membran proteindir ve antijenle uyarılmış B-hücrelerinin gelişimi sırasında proliferasyon ve izotip ekspresyonunda rol oynar (43,44,45).

Ekspresyonu yalnızca B-hücre soyuyla sınırlıdır; ön-B-hücrelerinden itibaren başlar ve olgun B-hücreleri ile plazma hücrelerine farklılaştıkça giderek artar (46). Ayrıca, FcRH5'in malign plazma hücrelerinde, normal plazma hücrelerine göre daha yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir (43,46,47).

Diğer bir adıyla FcRL5, kromozomal 1q21 kırılma noktasında yer alan gen tarafından kodlanır; bu bölgedeki 1q21 kazancı, FTYL5'in aşırı ekspresyonuna yol açabilir (47). Akış sitometrisi analizleri, FcRH5 ekspresyonunun myelom hastalarının kemik iliği plazma hücrelerinde GPRC5D ve BCMA'ya kıyasla daha yaygın olduğunu göstermiştir; ancak ekspresyon yoğunluğu ve homojenliği açısından GPRC5D en yüksek, FcRH5 orta, BCMA ise en düşük düzeydedir (48).

Her ne kadar FcRH5'e yönelik antikor-ilaç konjugatının faz 1 klinik çalışması başarısızlıkla sonuçlanmış olsa da (49), FcRH5 hedefli BsAb cevostamab ile tedavi edilen hastalarda belirgin ve kalıcı etkinlik elde edilmiştir (50).

### CD38

CD38, MM hücrelerinde bulunan tip II transmembran glikoprotein olup, ilk olarak birçok yıl önce hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun bir belirteci olarak tanımlanmıştır. MM hücre yüzeyinde CD38'in yüksek ekspresyonu, immün baskılanmış tümör mikroçevresi (TME) ile yakından ilişkilidir (51,52).

Aerobik glikoliz sonucu oluşan asitik kemik iliği mikroçevresi, CD38 glikoproteinineyle birlikte AMP ve adenosinüretimini destekler; bu moleküller güçlü immünosupresif etkiye sahiptir.

Daratumumab ve isatuksimab gibi anti-CD38 MoAb'ların klinik başarısının ardından, CD38'i hedefleyen BsAb'lerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar başlatılmıştır.

ISB 1342 (GBR 1342), daratumumabtan farklı bir epitopu hedefleyerek, CD38 ekspresyon eden myelom hücrelerine T-hücrelerini yönlendiren ilk CD38 × CD3 BsAb olarak geliştirilmiştir (53,54).

Preklinik çalışmalar, ISB 1342'nin daratumumab ile yarışmadığını, güçlü MM hücre lizisi indüklediğini ve anti-CD38 MoAb'lara karşı gelişen direnci aşabildiğini göstermiştir. ISB 1342'nin nüks veya refrakter multipl myelom (RRMM) hastalarında güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren faz 1 klinik çalışma halen devam etmektedir (NCT03309111).

## RELAPS VE REFRAKTER HASTALIKTA MONOTERAPİ OLARAK ETKİNLİK

BsAb'lerin RRMM hastalarında tek ilaç (monoterapi) olarak değerlendirildiği başlıca klinik çalışmaların etkinlik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Teklistamab

Teklistamab, insanlaştırılmış bir anti-BCMA BsAb'dir (IgG Fc yapısında). Bu ilaç, RRMM hastalarında en az üç veya dört önceki tedavi basamağını (bir PI, bir iMiD ve bir anti-CD38 MoAb dahil olmak üzere) tamamlamış olanlarda kullanıma onaylanmıştır. Avrupa İlaç Ajansı tarafından Ağustos 2022'de, FDA tarafından ise Ekim 2022'de onaylanmıştır. Bu onaylar, MajesTEC-1 adlı kilit faz 1/2 klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (55).

Tedavi, iki "step-up" (doz artırımı) sonrası haftalık olarak 1,500 µg/kg subkutan (SC) uygulama şeklindedir. Faz 1'de  $\geq 4$  kür tedavi sonrası  $\geq$  kısmi yanıt (KY) elde eden, veya faz 2'de  $\geq 6$  ay süreyle tam yanıt (TY) veya daha iyisini koruyan hastalarda tedavi aralığı 2 haftada bir (Q2W) çıkarılabilmektedir.

MajesTEC-1 çalışmasının 22 aylık medyan izleminde, hastaların %43'ünde TY veya derin TY elde etmiştir (56). Medyan PFS (mPFS) 12,5 ay, medyan genel sağkalım (mOS) ise 21,9 ay olarak bildirilmiştir. Hastaların medyan 5 (2-14) önceki tedavi hattı mevcuttu ve %77,6'sı üç sınıfa refrakterdi. Minimal kalıntı hastalık (MKH) negatifliği, değerlendirilebilen hastaların %85,7'sinde en az bir kez saptanmıştır. Kalıcı MKH negatifliği ise 6 aydan uzun süreyle %56,1, 12 aydan uzun süreyle %38,9 hastada korunmuştur (57).

Üçten fazla sıra tedavi almış hastalarla karşılaştırıldığında, daha erken dönemde tedavi edilenlerde PFS anlamlı olarak daha uzundu (21,7 ay; %95 GA: 13,8-NR vs. 9,7 ay; %95 GA: 6,4-13,1). Yirmi ikinci ay sonunda 49 hastadan 44'ü hâlâ Q2W dozunda tedaviye devam ediyordu.

MajesTEC-1'in Asya (Çin) kohortunda (n=26), medyan 5 sıra tedavi almış, %57,7 yüksek riskli sitogenetik ve %34,6 EMH olan hasta bulunmaktaydı. Bu grupta genel yanıt oranı (ORR) %76,9,  $\geq$ çok iyi kısmi yanıt (ÇiKY) %76,9,  $\geq$ TY ise %57,7 olarak bildirilmiştir. On iki aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %68,0 ve %83,5'tir (58). Benzer sonuçlar Japonya'daki MMY1002 (faz 1/2) çalışmasında da görülmüştür (n=26, yüksek risk %19,2, medyan 4,5 sıra tedavi alan hastalar). Bu grupta ORR %76,9,  $\geq$ TY %46,1'dir (59).

ABD'den elde edilen gerçek yaşam retrospektif verileri de umut vericidir (60). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada; 24 üç sınıfa refrakter hastanın 10'u daha önce BCMA hedefli tedavi (BsAb, BCMA-ADC veya BCMA-CAR T) almıştı; bunlardan 5'i iki veya daha fazla anti-BCMA tedavisi görmüştü. Yanıtlar ortalama 16 gün gibi kısa sürede gözlemlendi. ORR %60 (9/15 değerlendirilebilir hasta), daha önce BCMA tedavisi almış grupta ise %50 (5/10) idi. Bu veriler, önceki BCMA tedavisi öyküsüne rağmen teklistamabın hâlâ etkili olduğunu göstermektedir.

Şu anda devam eden faz 3 MajesTEC-9 (NCT05572515) çalışması, RRMM hastalarında teklistamab monoterapisini standart tedavi kombinasyonları (pomalidomid-bortezomib-deksametazon veya karfilzomib-deksametazon) ile karşılaştırmaktadır.



| Çalışma (ref.)                               | İlaç                 | n   | Hasta özellikleri, medyan (aralık)                                       | Medyan takip süresi (ay) | Yanıt  | Medyan yanıt süresi (mDOR, ay)     | Medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS, ay) | Medyan genel sağkalım (mOS, ay)   |
|--|----------------------|-----|--|--------------------------|--|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| MajesTEC-1 (55)                              | Tecitamab (BCMA)     | 165 | LOT: 5 (2-14); üç sınıfa refrakter: %77,6; beş sınıfa refrakter: %20     | 22                       | ORR: %63; ≥TY: %43   | 24 (%95 GA, 16,2-NR)               | 12,5 (%95 GA, 8,8-17,2)                  | 21,9 (%95 GA, 16,0-NR)            |
| MagneticsMM-3 (62)                           | Eliranatamab (BCMA)  | 123 | LOT: 5 (2-22); üç sınıfa refrakter: %96,7; beş sınıfa refrakter: %42,3   | 12,8 (0,2-22,7)          | ORR: %61; ≥TY: %39   | %74,1 (%95 GA, 60,5-83,6) 12. ayda | %57,1 (%95 GA, 47,2-65,9) 12. ayda       | %62 (%95 GA, 52,8-70,0) 12. Ayda  |
| LINKER-MM1 (66) (faz 2 genişletilmiş kohort) | Lirvoseltamab (BCMA) | 117 | LOT: 5 (1-16); üç sınıfa refrakter: %81                                  | 2,3 ay (200 mg)          | ORR: %69,2; ≥TY: %39; ≥ÇİKY: %54                           | %86,8 (12. ayda)                   | %66 (%95 GA, 52-77) 12. ayda             | NA                                |
| NCT03933735 (68)                             | ABBV-383 (BCMA)      | 60  | LOT: 5 (3-12); üç sınıfa refrakter: %83                                  | 8,4 ay                   | ORR: %60; ≥TY: %29; ≥ÇİKY: %43                             | NR                                 | NR                                       | NA                                |
| NTP-F182112-001 (71)                         | F182112 (BCMA)       | 16  | 9/16 (%56) ≥5. tedavi hattı almış  | 3,1 (0,9-11,7)           | ORR: %43,8   | NA                                 | NA                                       | NA                                |
| MonumentAL-1 (75)                            | Talquetamab (GPC5D)  | 288 | LOT: 5-6; üç sınıfa refrakter: %74-84; beş sınıfa refrakter: %29-41      | 14,9 (QW)/11,8 (Q2W)     | ORR/≥ÇİKY: %74/%59 (QW); %73/%57 (Q2W); %63/%53 (önceki T) | NA                                 | 7,5 (QW); 11,9 (Q2W); 5,1 (önceki T)     | %76-77 (12. ayda); %63 (önceki T) |
| NCT04557150 (76)                             | Forimtamig (GPC5D)   | 105 | LOT: 5 (2-15); üç sınıfa refrakter: %63-73; beş sınıfa refrakter: %30-42 | 7,1 (0,5-16,8)           | ORR: %71,4; ≥ÇİKY: %59,2                                   | 10,8-12,5                          | NA                                       | NA                                |
| NCT03275103 (77)                             | Cevostamab (FcRH5)   | 161 | LOT: 6 (2-18); üç sınıfa refrakter: %84,5; beş sınıfa refrakter: %68,3   | 8,1                      | ORR: %57 (yüksek dozda)                                    | 15,6                               | NA                                       | NA                                |

BSAb: Bispesifik antikor, RRMM: Relaps/refrakter multipl myelom, LOT: Önceki tedavi sayısı (line of therapy), mFU: Medyan takip süresi, ORR: Genel yanıt oranı, ≥TY: Tam yanıt ve üzeri, ≥ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, mDOR: Medyan yanıt süresi, mPFS: Medyan progresyonsuz sağkalım, mOS: Medyan genel sağkalım, NR: Henüz ulaşılmamış (not reached), NA: Veri mevcut değil

### Elranatamab

Elranatamab, insanlaştırılmış anti-BCMA/CD3 bispesifik IgG2 antikorudur (61), FDA tarafından Ağustos 2023'te onaylanmıştır. Endikasyonu, en az 4 sıra tedavi alan (bir PI, bir IMiD ve bir anti-CD38 antikor) alan RRMM hastalarıdır. Bu onay, MagnetisMM-3 adlı faz 2 çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (62).

Tedavi, kademeli doz artışı (step-up) ile uygulanmıştır; hedef doz 76 mg SC'dir. En az 6 kür boyunca haftalık (QW) tedavi alıp  $\geq$ PR elde eden ve yanıtı  $\geq$ 2 ay koruyan hastalarda doz aralığı Q2W çıkarılmıştır.

Bu çalışmaya 123 hastanın dahil edilmiş olup %96,7'si üçlü, %42,3'ü beş sınıfa refrakterdir. Medyan 5 (2-22) sıra tedavi almışlar. Uzun dönem izlemde, ORR %61,  $\geq$ TY %39, MRD negatifliği ( $10^{-5}$  düzeyi) değerlendirilebilir. Yirmi beş hastanın 23'ünde (%92) sağlanmıştır. mPFS 17,2 ay, mOS 24,6 aydır (17,6 aylık izlem). 12 aylık PFS %57,1 (%95 GA: 47,2-65,9), OS %62 (%95 GA: 52,8-70,0) olarak bildirilmiştir (63,64).

### Linvoseltamab

Linvoseltamab, tamamen insan kaynaklı bir anti-BCMA  $\times$  CD3 BsAb'dir. Faz 2 LINKER-MM1 çalışmasında (NCT03761108), iki dozda (50 mg ve 200 mg) monoterapi olarak incelenmiştir (65). Çalışmaya,  $\geq$ 3 sıra tedavi almış (PI, IMiD, anti-CD38 içeren) RRMM hastaları dâhil edilmiştir. Tedavi ilk 14 hafta haftalık (QW), sonrasında Q2W verilmiştir. Hastaların medyan önceki tedavi sayısı 5 (2-16) olup, %81'i üç sınıfa refrakterdir. Bu çalışmada, 4-12 hafta arasında progresyon gelişen hastalarda doz 200 mg'a yükseltilmiştir. 200 mg kolunda etkinlik daha yüksekti ve önceki düşük dozda progresyon gelişse bile yanıt alınabildiği görülmüştür. Yüz on yedi hasta 200 mg ile tedavi edilmiş; bunların %39'u yüksek riskli sitogenetik, %28'i beş sınıfa refrakterdir. Medyan 14,3 aylık izlemde ORR %71,  $\geq$ TY %50 elde edilmiştir. 50 mg dozunda ise (n=107) ORR %48,  $\geq$ TY %21, medyan izlem 7,4 ay bulunmuştur (66). Bu erken sonuçlara dayanarak, Linvoseltamab FDA tarafından öncelikli inceleme (priority review) kapsamına alınmıştır (67)

### ABBV-383 (TNB-383B)

ABBV-383, BCMA'ya yüksek, CD3'e ise düşük afiniteli bağlanan yeni nesil tam insan BsAb'dir. Bu düşük CD3 afinitesi, T-hücre aktivasyonu ve tükenmesini azaltarak inflamatuvar sitokin üretimini sınırlarken, antitümör etkinliği korur (68,69).

Faz 1 çalışmada ( $\geq$ 3 sıra tedavi olan RRMM hastaları), ORR %68,  $\geq$ ÇİKY %54,  $\geq$ TY %36 oranında yanıt elde edilmiştir. Medyan yanıt süresi (DOR) ve PFS her iki kohortta da henüz erişilmemiştir (NR) (68).

### Alnuctamab (CC-93269)

Alnuctamab, iki asimetrik kola sahip, insanlaştırılmış IgG1 formatında bir BsAb'dir. Bu kollar, BCMA'ya bivalan olarak (iki bağlanma bölgesiyle) ve CD3'e nonkovalan şekilde bağlanan T-hücresi yönlendirici (engager) yapılarıdır (18).

İlk insan faz 1 çalışmasında,  $\geq$ 6 sıra alan hastalarda ORR %83,3 olarak bildirilmiştir (70). Bununla birlikte, güvenlik endişeleri ve sınırlı geliştirme stratejileri nedeniyle bu ilaç, klinik geliştirme sürecinden çekilmiştir.

**F182112**

F182112, bir diğer anti-BCMA × CD3 BsAb olup, faz 1 çalışmada 3,1 aylık medyan izlemde %43,8 ORR sağlamıştır (71). Bu sonuçlara rağmen, geliştirme süreci erken fazda durdurulmuştur.

**Pacanalotamab (AMG 420) ve pavurutamab (AMG 701).**

Bu ilaçlar, BCMA × CD3 BiTE formatında geliştirilmiştir. Her iki ilaç da erken faz 1 çalışmalarında umut verici sonuçlar göstermiştir (72,73). Ancak farmakokinetik sınırlılıklar ve klinik uygulanabilirlik zorlukları nedeniyle her iki ilaç da sonraki klinik geliştirme aşamalarından çekilmiştir.

**Talquetamab**

Talquetamab, myelom hücrelerindeki GPRC5D antijenini ve T-hücrelerindeki CD3'ü hedefleyen ilk sınıf (first-in-class) IgG4 formatında BsAb'dir (34,36).

Bu ilaç, MonumentAL-1 adlı faz 2 çalışmada (n=375) tek ilaç olarak iki doz rejimiyle test edilmiştir:

- 0,4 mg/kg haftalık (QW) (n=143, medyan takip süresi: 29,8 ay),
- 0,8 mg/kg iki haftada bir (Q2W) (n=154, medyan takip süresi: 23,4 ay).

Çalışmaya en az 4 sıra tedavi almış RRMM hastaları dahil edilmiştir.

0,8 mg/kg Q2W doz grubunda:

- ORR %73,6 (%95 GA: 63,0–82,4),
- ≥ÇİKY %58,
- ≥TY %33 idi.

Medyan takip 8,6 (0-9,5) aydı.

0,4 mg/kg QW doz grubunda:

- ORR %73 (%95 GA: 63,2–81,4),
- ≥ÇİKY %57,
- ≥TY %35 idi.

Medyan takip 14,9 (0,8-15,4) ay idi.

Yanıtlar uzun süreli ve dayanıklıdır; yanıt süresinin ortancası (mDOR), 0,8 mg/kg Q2W grubunda erişilmemiş (NR), 0,4 mg/kg QW grubunda ise 9,5 ay olarak bildirilmiştir (74,75).

MonumentAL-1 çalışması ayrıca, daha önce BsAb veya CAR T-hücre tedavisine maruz kalan 78 hastayı da içermiştir (%94'ü anti-BCMA tedavisi almıştı). Bu hastalara 0,4 mg/kg QW dozunda talquetamab verilmiştir. Medyan 20,5 aylık takipte, ORR %67 (%95 GA: 53-86), ≥TY %42,4, mDOR (≥TY hastalarında) 24,2 ay olarak saptanmıştır (75).

Bu sonuçlara dayanarak, ABD FDA Ağustos 2023'te talquetamabı, en az 4 sıra tedavi hattı (PI, IMiD ve anti-CD38 antikor dahil) almış RRMM hastalarında kullanım için hızlandırılmış onay kapsamına almıştır.

**Forimtamig**

Forimtamig, GPRC5D × CD3 formatında bir BsAb'dir ve GPRC5D'ye yüksek afiniteli bağlanma sağlayan çift bağlanma bölgesine sahiptir.

Faz 1 doz artırımı çalışmasında, intravenöz (IV) ve SC uygulama kolları değerlendirilmiştir (76). Tüm hastalara CRS riskini azaltmak için profilaktik steroid verilmiştir.

Her iki doz kolunda da güçlü anti-myelom etkiler gözlenmiştir:

- IV kolunda: ORR %71,4,  $\geq$ ÇİKY %59,2,
- SC kolunda: ORR %60,4,  $\geq$ ÇİKY %52,8.

DOR 10,8-12,5 ay olarak bildirilmiştir. Daha önce BCMA hedefli tedavi (CAR-T, BsAb veya ADC) almış hastalarda ORR %52,4 bulunmuştur. Ancak bu ilaç, daha sonra klinik geliştirme sürecinden çıkarılmıştır.

### **Cevostamab**

**Cevostamab**, FcRH5 × CD3 BsAb olup güçlü anti-myelom etkinlik göstermektedir. Faz 1 doz belirleme çalışmasında, çoklu tedavi almış 161 RRMM hastası incelenmiştir (medyan 6 önceki tedavi hattı; %84,5 üçlü sınıf refrakter) (77). Cevostamab, 3 haftada bir (Q3W) IV olarak uygulanmıştır; maksimum 17 döngü (yaklaşık 1 yıl) sürece şekilde verilmiştir. Hastalara CRS riskini azaltmak için asetaminofen, antihistaminik ve kortikosteroid premedikasyonu yapmıştır.

Yüksek doz kollarında:

- ORR %56,7,
- $\geq$ ÇİKY %33,3 olarak saptanmıştır.

Yanıt süresinin medyanı (mDOR) 11,5 ay bulunmuştur.

İlginç bir alt analizde, tedavinin 17. döngü sonunda remisyondaiken bırakıldığı 16 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %78'i (medyan 9,6 ay takip) tedaviyi kestikten sonra da yanıtlarını sürdürmüştür (78). Ayrıca, advers olaylar nedeniyle tedaviyi erken bırakan ve ortalama 6 ay tedavi alan hastalarda bile yanıtın medyan süresi 9,2 ay olarak korunmuştur. Bu veriler, cevostamab tedavisinde sabit süreli yaklaşımların etkili olabileceğini ve hastalara tedavisiz dönem sağlayabileceğini göstermektedir. Bu yaklaşım, myelom tedavisinde gelecekte ortaya çıkabilecek yeni bir eğilim olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu sonuçların daha büyük hasta gruplarında ve daha uzun takiplerle doğrulanması gereklidir.

### **KOMBİNASYON TEDAVİLERİNDE ETKİNLİK**

Bu ilaçların RRMM'de monoterapi olarak etkinliğinden elde edilen cesaret verici sonuçlarla birlikte, çok sayıda çalışma BsAb'lerin diğer BsAb'lar veya diğer anti-myelom ilaçlarla kombinasyonlarını da araştırılmıştır. Başlıca çalışmalar aşağıda ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Faz 1b MajesTEC-2 çalışması, relaps/refrakter hastalarda teklistamabın farklı kombinasyonlarını araştırmıştır. Bir kohortta, teklistamab daratumumab ve lenalidomid kombinasyonu ile denenmiştir. Daratumumabın, CD38<sup>+</sup> düzenleyici T-hücrelerini (Treg) tükettiği ve sitotoksik T-hücrelerinin aktivasyonunu ve klonal genişlemesini desteklediği gösterilmiştir (79). Lenalidomid ve pomalidomid dâhil olmak üzere İMiD'lerin, T-hücre yanıtını güçlendirdiği ve in vitro ortamda BsAb'ların hücre öldürme etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (80,81,82).

Bu çalışmada, ortanca 2 (1-3) sıra tedavi alan 32 hasta, kademeli doz artışıyla birlikte haftalık teklistamab (0,72 veya 1,5 mg/kg), daratumumab (1800 mg) ve lenalidomid (25 mg) standart doz ve süresinde almıştır (83). İlk yanıtı kadar geçen ortanca süre 1 (0,7-2,0) ay olmuştur.

- 0,72 mg/kg kohortunda, değerlendirilebilir 13 hastanın tamamında (%100) ORR elde edilmiş, 12/13 hastada  $\geq$ ÇİKY düzeyinde yanıt sağlanmıştır (ortanca takip süresi 8,6 ay).
- 1,5 mg/kg kohortunda ise 16 değerlendirilebilir hastanın 13'ünde yanıt (%81) gözlenmiştir (ortanca takip 4,17 ay).

| Tablo 2. RRRM1'de (relaps/refrakter multipl myelom) BsAb kombinasyonları ile yapılan başlıca klinik çalışmaların güncel sonuçlar |   |  |   |   |  |
|--|---|--|---|---|--|
| Çalışma (ref.)   | MajesTEC-2 (79)   | MajesTEC-2 alt kohort (118)  | MonumenTAL-2 (85)   | TRIMM-2 (84)  | RedirecTT-1 (41)   |
| İlaç   | Teclistamab + daratumumab + lenalidomid                     | Teclistamab + nirogacestat   | Talquetamab + pomalidomid   | Talquetamab + daratumumab   | Teclistamab + talquetamab  |
| Hasta sayısı (n)   | 32  | 27   | 35  | 65  | 63   |
| Hasta özellikleri  | Medyan 2 (1-3) tedavi hattı, %31,3 anti-CD38 MoB maruziyeti | Medyan 4 (2-12) önceki tedavi hattı, %71,4 üç sınıfa refrakter, %21,4 beş sınıfa refrakter | Medyan 3 önceki tedavi hattı, %6,3 beş sınıfa refrakter, %18,3 önceki CAR-T, %6,3 önceki BsAb | Medyan 5 (2-16) önceki tedavi hattı, %58 üç sınıfa refrakter, %63 beş sınıfa refrakter, %18 yüksek riskli sitogenetik, %25 ekstramedüller plazmositom | Medyan 5 (1-11) önceki tedavi hattı, %78 üç sınıfa refrakter, %63 beş sınıfa refrakter, %33 yüksek riskli sitogenetik, %43 EMD |
| Medyan takip süresi (ay)   | 5,78 (1-10,4)   | 14,7   | 11,4  | 11,5 (1,0-27,3)   | 14,4 (0,5-21,9)  |
| Yanıt  | ORR: 13/13 (%100); ÇİK.Y: 12/13 (%92) 0,72 mg/kg de         | ORR: %74,1; ≥TY: %51,9; 12. ayda %87 yanıt korunumu  | ORR >%80; yanıt 0,9-2,1 ay gibi erken sürede  | ORR: %75 (≥ÇİK.Y: %66, ≥TY: %45)  | Tüm hastalar: ORR: %84, TY: %34; EMD hastaları: ORR: %73, TY: %31  |
| mDOR (ay)  | NA  | Ulaşılmadı   | Ulaşılmadı  | NA  | Ulaşılmadı   |
| mPFS (ay)  | NA  | NA   | Ulaşılmadı  | 19,4  | NA   |
| mOS (ay)   | NA  | NA   | NA  | %93 (12. ayda)  | NA   |
| CRS (sitokin salınım sendromu)   | %81,3 (tüm grade 1-2)                                       | 0  | %74,3 (tüm grade 1-2), grade 3  | %54,5 (tüm grade 1)   | %81 (tüm grade 1-2), %3 grade 3, hiç grade 4 yok   |
| ICANS (Nörotoksisite)  | Yok   | 1 (grade 3)  | 2 (grade 1)   | %5  | 1 olay (doz seviyesi 3)  |
| Diğer yan etkiler  | Nötropeni (grade 3/4) %68,8                                 | 5 grade 5 TAE - sepsis, septik şok, COVID-19, kardiyak arrest, PJP pnömoni                 | Grade 3/4 nötropeni %48,6, anemi %25,7, trombositopeni %20, COVID-19 %14,3                    | Nötropeni %38, grade 3/4 %26  | Nötropeni %76 (grade 3/4 %75), anemi %60 (grade 3/4 %43)   |

BsAb: Bispesifik antikor, RRM1: Relaps/refrakter multipl myelom, LOT: Önceki tedavi sayısı (line of therapy), mFU: Medyan takip süresi, ORR: Genel yanıt oranı, ÇİK.Y: Çok iyi kısmi yanıt, TY: Tam yanıt, mDOR: Medyan yanıt süresi, mPFS: Medyan progressyonsuz sağkalm, mOS: Medyan genel sağkalm, CRS: Sitokin salınım sendromu, ICANS: Immün elektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu, TAE: Tedavi/ye bağlı advers olay, NA: Veri mevcut değil, Ulaşılmadı: "Not reached"

Bu umut verici erken sonuçlar, faz 3 MajesTEC-7 çalışmasının (NCT05552222) planlanmasını sağlamıştır. Bu çalışma, teklistamab-daratumumab-lenalidomid kombinasyonunu, daratumumab-lenalidomid-deksametazon kombinasyonu ile karşılaştıracaktır. Bu çalışmaya otolog kök hücre nakline uygun olmayan veya nakil planlanmayan yeni tanı almış multipl myelom (NDMM) hastaları dahil edilmektedir.

TRIMM-2 çalışması, SQ talquetamab ile daratumumab kombinasyonunu RRMM hastalarında değerlendirmiş ve umut verici sonuçlar elde etmiştir (84). Hastalar ortanca 5 (2-16) tedavi almış olup, %63'ü penta-refrakter, %58'i üçlü sınıf refrakterdir; ayrıca %18 yüksek riskli sitogenetik özellikler ve %25 ekstramedüller hastalık (EMH) mevcuttur. Toplam ORR %75 ( $\geq$ ÇİKY %66,  $\geq$ TY %45) olup, yanıtlar zamanla derinleşmiştir. Önceki tedavilere maruziyet durumuna göre ORR; anti-CD38 için %75/%76, anti-BCMA için %74/%64 ve BsAb için %75/%75 olarak bildirilmiştir. İlk yanıt kadar geçen ortanca süre 1 (0,9-8,3) aydır. On iki ay sonunda yanıt veren hastaların %86'sı yanıtını korumuştur.

Faz 1b MonumentAL-2 çalışması, talquetamaba pomalidomid eklenmesini test etmiştir. Bu çalışmada, pomalidomid ikinci döngüden itibaren, iki farklı talquetamab doz düzeyinde uygulanmıştır. Her iki dozda da ORR  $>$ %80 olarak bulunmuş, yanıtlar ortalama 1 (0,9-2,1) ay gibi kısa sürede ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar kombinasyonun güçlü etkinliğini göstermektedir (85).

Faz 1b RedirecTT-1 çalışması, iki farklı myelom hedef antijenini eşzamanlı hedefleyerek direnç mekanizmalarını aşmak amacıyla teklistamab ve talquetamab kombinasyonunu test etmiştir (41). İleri evre RRMM hastalarında ORR %92 gibi yüksek bir oranda gözlenmiştir. Hastalar ortanca 5 (1-11) sıra tedavi almış olup, %78 üçlü sınıf refrakter, %63 beşli ilaç maruziyetli, %33 yüksek riskli sitogenetik özellikli ve %43 EMH'ye sahiptir. Ortanca 14,4 (0,5-21,9) aylık takipte ORR %84,  $\geq$ TY oranı %34 olarak saptanmıştır. Faz 2 önerilen dozda (RP2D) ORR %92 olup, EMH bulunan hastalarda bu oran %83'tür. Ancak yüksek ORR'ye rağmen, EMH'li hastalarda ortanca PFS 6,1 ay (%95 CI, 2,5-9,9) olarak hesaplanmıştır; RP2D kolunda ise 9,9 ay (%95 CI, 2,4-NE) olmuştur. Bu sonuç, çift hedefli BsAb stratejisinin EMH'ye bağlı yüksek riskin etkisini tam olarak ortadan kaldırmadığını göstermektedir. RedirecTT-1 çalışmasının 3. kısmı, yalnızca EMH'li RRMM hastalarında bu kombinasyonu test etmektedir (NCT04586426).

BsAb'ların tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde değerlendirildiği birçok devam eden ve planlanan çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bazıları Tablo 3'te listelenmiştir.

## GÜVENLİK PROFİLİ VE YAN ETKİLER

Derin ve kalıcı tedavi yanıtlarına rağmen, BsAb'lerin RRMM tedavisinde kullanımını bazı özgün zorlukları da beraberinde getirmektedir. Yaygın advers olaylar arasında enfeksiyonlar, sitopeniler, CRS ve nörolojik toksisiteler yer almaktadır. BsAb tedavileriyle ilişkili çeşitli hematolojik ve majör non-hematolojik advers olaylar Tablo 4'te özetlenmiştir.

### Myelom Dışı Ölümler

Günümüze kadar BsAb'lara ilişkin yalnızca faz 1/2 çalışmalardan elde edilen veriler yayımlanmıştır; bu durum OS'nin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Venetoklaks (86), melflufen (87) ve pembrolizumab (88,89) gibi önceki myelom tedavilerinin erken faz çalışmalarında umut verici etkinlik göstermesine rağmen, randomize çalışmalarda OS'nin azaldığı göz önüne alındığında, BsAb'ların erken faz çalışmalarında myeloma dışı ölümlerin dikkatle değerlendirilmesi önemlidir.



Tablo 3. RRRMM'de BsAb'lar (tek başına veya kombinasyon halinde) ile devam eden seçilmiş klinik çalışmalar

| Çalışma (faz)          | BsAb/BITE               | Hasta grubu   | Hasta sayısı | Tedavi   | Birincil sonuçlar | Durum                             | Kayıt numarası (NCT) |
|------------------------|-------------------------|---|--------------|--|-------------------|-----------------------------------|----------------------|
| MajesTEC-9 (faz 3)     | Teclistamab             | 1-3 önceki tedavi hattı, $\geq$ 2 ardışık siklus anti-CD38 MoAb ve Lenalidomid almış; BCMA'ya maruziyet hariç tutulmuş  | 590          | Teclistamab + pomalidomid + bortezomib + deksametazon veya karfilzomib + deksametazon  | PFS               | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT05572515          |
| MajesTEC-3 (faz 3)     | Teclistamab             | 1-3 önceki tedavi hattı (P1 ve Len dahil); yalnızca 1 anti-myelom tedavisi almış hastalarda lenalidomid refrakter olmalı; BCMA'ya maruziyet hariç tutulmuş  | 587          | Teclistamab + daratumumab vs. dara-bort-dex veya dara-porn-dex   | PFS               | Aktif değil                       | NCT05083169          |
| MonumentAL-6 (faz 3)   | Talquetamab/teclistamab | 1-4 önceki tedavi hattı, anti-CD38 MoAb ve lenalidomid içeren   | 795          | Talquetamab + pomalidomid veya talquetamab + teclistamab vs. araştırımcı seçimi: Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon veya pomalidomid + bortezomib + deksametazon                  | PFS, ORR          | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT06208150          |
| MagnetisMM-4 (faz 2)   | Efrinatamab             | En az 3 önceki tedavi hattı, en az bir IMiD, bir P1 ve bir CD38 MoAb'a refrakter  | 92           | Efrinatamab + nirogacostat vs efrinatamab + lenalidomid + deksametazon   | DLT, ORR          | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT05090566          |
| MagnetisMM-5 (faz 3)   | Efrinatamab             | Önceki anti-myelom tedavisi alan, BCMA ve CD38 maruziyeti hariç tutulmuş  | 762          | Efrinatamab + daratumumab vs. dara + pomalidomid + deksametazon  | PFS               | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT05020236          |
| LINKER MM-3 (faz 3)    | Linvoseltamab           | En az 1, en fazla 4 önceki tedavi hattı (P1 ve Len dahil), hastalık ilerlemesi olan; yalnızca 1 anti-myelom tedavisi almış hastalarda Len refrakter olmalı; elotuzumab veya pomalidomid maruziyeti hariç tutulmuş | 300          | Linvoseltamab vs. elotuzumab + pomalidomid + deksametazon  | PFS               | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT05730036          |
| MagnetisMM-20 (faz 1b) | Efrinatamab             | Kısım 1: 1-3 tedavi hattı, Kısım 2: $\geq$ 3 tedavi hattı, BCMA'ya maruziyet hariç tutulmuş   | 14           | Efrinatamab + karfilzomib + deksametazon veya maplirpaccept  | DLT               | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT05675449          |
| NCT05137054 (faz 1)    | Linvoseltamab           | En az 3 tedavi hattı; belirli kohort özel   | 317          | Linvoseltamab + daratumumab + deksametazon vs. Linvoseltamab + karfilzomib + deksametazon vs. Linvoseltamab + lenalidomid + deksametazon vs. Linvoseltamab + bortezomib + deksametazon | DLT, TAE, SAE     | Katılımcı alımı devam ediyor      | NCT05137054          |
| NCT04108195 (faz 1b)   | Teclistamab/talquetamab | En az 3 tedavi hattı  | 289          | Teclistamab + daratumumab vs. talquetamab + daratumumab ardından pomalidomid   | DLT               | Aktif, ancak yeni hasta alınmıyor | NCT04108195          |

BsAb: Bispesifik antikor, BITE: Bispecific T-cell engager (gift özgüllüklü T-hücreyi uyandırıcı), P1: Proteazom inhibitörü, IMiD: İmmünomodülatör ilaç, MoAb: Monoklonal antikor, DLT: doz sınırlayıcı toksisite, TAE: tedavi ilişkili yan etki, PFS: Progresyonsuz sağkalmım, ORR: Genel yanıt oranı, TAE: Tedavi ilişkili yan etki, SAE: Ciddi advers olay

Tablo 4. Seçilmiş BsAb klinik çalışmalarında güvenlik profili ve advers olayların özeti

| Çalışma (ref.)           | BsAb   | Hasta sayısı        | Medyan takip süresi        | Hematolojik yan etkiler (%) (her derece/grade 3-4)  | Enfeksiyonlar (%) (her derece/grade 3-4) | Diğer yan etkiler (%) (her derece/grade 3-4)   |
|--------------------------|--|---------------------|----------------------------|---|--|--|
| <b>MajesTEC-1 (55)</b>   | Tedistamab   | 165                 | 23 ay                      | Nötropeni: 71,5/65,5<br>Anemi: 90/54,5<br>Trombositopeni: 70/2,4<br>Lenfopeni: 60/36,4<br>Lökopeni: 33/20 | 80/55,2                                  | CRS: 72,1/0,6<br>ICANS: 3/0  |
| <b>MagnetisMM-3 (62)</b> | Elranatamab  | 123                 | 15 ay                      | Nötropeni: 48,8/48,8<br>Anemi: 48,8/37,4<br>Trombositopeni: 30,9/23,6<br>Lenfopeni: 26,8/25,2             | 70/46                                    | CRS: 58/0<br>ICANS: 3,4/0  |
| <b>MonumentAL-1 (75)</b> | Talquetamab (0,4 mg/kg haftalık), (0,8 mg/kg iki haftalık) | 288 (143 + 145)     | 19 ay (QW)/<br>13 ay (Q2W) | NA  | 59/20<br>66/15                           | CRS: 79,2/2 ve 75/1<br>ICANS: 11 ve 11<br>Deri: 56/71<br>Saç/tırnak: 54/53<br>Gastrointestinal/di: 50/48   |
| <b>NCT03275103 (77)</b>  | Cevostamab   | 161                 | 8,1 ay                     | Nötropeni: 18,1/16,3<br>Anemi: 31,9/21,9  | 43/19                                    | CRS: 81/1,2<br>ICANS: 14/0,6<br>ALT yüksekliği: 15/6,9   |
| <b>RedirectT-1 (41)</b>  | Tedistamab + Talquetamab                                   | 63                  | 14,4 ay                    | Nötropeni: 76/75<br>Anemi: 60/43  | 79/38                                    | CRS: 81/3<br>ICANS: 1 (grade 1)  |
| <b>LinkerMM-1 (66)</b>   | Linvoseltamab  | 117                 | -                          | Nötropeni: 38,5/37,6<br>Anemi: 38,5/30,8<br>Trombositopeni: 17,9/14,5<br>Lenfopeni: 12,0/11,1             | 77,2/42,8                                | CRS: 46,3/0,9<br>ICANS: 7,7 (grade 3 ICANS, 3 hastada)   |
| <b>NCT04557150 (76)</b>  | Forimtamig (IV, SC)  | 51 (IV),<br>54 (SC) | 11,6 ay (IV),<br>8 ay (SC) | Nötropeni: 11,8/16,7<br>Anemi: 13,7/5,2<br>Trombositopeni: 13,8/18,5 (grade ≥3)                           | 61/22<br>46/26                           | CRS: 82,4/2 ve 77,8/1<br>ICANS: 9/1,9 (her iki kohort)<br>Deri: 72,5/11,8 & 81,5/14,8<br>Saç/tırnak: 17,6/22,2<br>Gastrointestinal/di: 70,6/8 & 74,1/0 |

Teclistamab (27/165, %16) ve elranatamab (18/123, %15) çalışmalarında, özellikle enfeksiyonlar - başta COVID-19 olmak üzere - nedeniyle myeloma dışı ölümler dikkat çekici düzeyde bildirilmiştir. Bu bulgular, daha geniş hasta gruplarını içeren faz 3 randomize çalışmalarda yakından izlenecektir. Buna karşın, Talquetamab ile benzer bir sinyal gözlenmemiştir; Cevostamab için ise daha uzun süreli takip verilerine ihtiyaç vardır.

### Enfeksiyonlar

BsAb'lerle ilişkili en yaygın tedaviye bağlı advers olaylar enfeksiyonlardır. En yüksek risk, BCMA'yı hedefleyen BsAb'larda görülür; çünkü BCMA, olgun B-hücrelerinde ve normal plazma hücrelerinde ekspresye edilir ve humoral bağışıklıkta önemli rol oynar. Bu ilaçların T-hücrelerini sürekli olarak uyararak T-hücre tükenmesine neden olması da T-hücre aracılı bağışıklık yanıtlarının etkinliğini azaltabilir.

Preklinik çalışmalar, fare modellerinde BCMA inhibisyonunun, yüksek antijenik bir proteine ve pnömokok aşısına karşı antikor yanıtını engellediğini göstermiştir (90). Ayrıca, birçok çalışma grubu, BsAb dahil olmak üzere T-hücrelerine yönelik anti-BCMA tedavisi alan RRMM hastalarında COVID-19 aşısına yanıtın belirgin şekilde azaldığını bildirmiştir (91,92,93,94,95). BsAb'lar arasında en uzun takip süresine sahip çalışma olan MajesTEC-1 çalışmasında, teklistamab alan hastalarda %55,2 oranında derece 3-4 enfeksiyon görülmüştür (57).

MajesTEC-1 çalışmasının alt grup analizinde, teklistamabın poliklonal Ig'ye B-hücre sayılarını belirgin ve kalıcı şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca, teklistamab tedavisi alan hastalarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B ve SARS-CoV-2'ye karşı yapılan aşılardan yanıtı, yeni tanı almış veya relaps/refrakter myeloma hastalarındaki aşılara verilen yanıtlara kıyasla ciddi şekilde azalmıştır (96). Benzer şekilde diğer BCMA hedefli BsAb'larda da enfeksiyon oranı oldukça yüksektir; elranatamab tedavisinde %70 (bunların %40'ı derece 3-4), linvoseltamab tedavisinde de benzer oranlar bildirilmiştir (65,74).

Buna karşılık, GPRC5D hedefli BsAb'larda enfeksiyon insidansı daha düşüktür; çünkü bu ilaçlar B-hücrelerinin çok daha az tükenmesine neden olur ve buna bağlı hipogammaglobulinemi daha hafif seyirlidir. Talquetamab ile derece 3 ve üzeri enfeksiyon oranı yaklaşık %20'dir (75). FCRH5 hedefli cevostamab için ise enfeksiyon profilini daha iyi anlamak üzere uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır.

### Profilaksi

Herpes, Varisella ve *Pneumocystis jirovecii*'ye karşı evrensel profilaksi standart uygulamadır. Rutin antibakteriyel veya antifungal profilaksinin rolü henüz net değildir ve düzenli olarak önerilmemektedir (97). Damar içi veya SC Ig profilaksisi, humoral bağışıklık defektini azaltabilir ve anti-BCMA tedavilerinde ciddi enfeksiyon oranlarını anlamlı ölçüde düşürür (96,98,99,100). Güncel öneri, IgG düzeyi <400 mg/dL olduğunda aylık Ig replasmanına başlanması ve enfeksiyon olmasa bile BCMA BsAb tedavisi süresince immün yetersizlik devam ettiği sürece bu tedavinin sürdürülmesidir (97). Ayrıca, COVID-19'a karşı rutin aşılanma, yıllık grip aşısı, pnömokok ve herpes aşısı da güçlü biçimde önerilmektedir. Bugüne kadar yürütülen çalışmalarda görülen yüksek COVID-19 ilişkili ölüm oranları nedeniyle, BCMA BsAb tedavisi alan hastalarda COVID-19'un hızlı tanınması ve tedavisi hayati önem taşır.

## Sitopeniler

Sitopeniler, BsAb tedavisiyle sık görülen bir diğer advers olaydır ve çoğunlukla hastalığın aktif olduğu ilk tedavi döngüsünde ortaya çıkar. Yakın zamanda yapılan bir havuz analizine göre, hematolojik toksisiteler (nötropeni, anemi, lenfopeni, lökopeni ve trombositopeni dahil) açısından BCMA hedefli BsAb'lar ile BCMA dışı hedefli BsAb'lar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak derece 3-4 hematolojik toksisite oranı, anti-BCMA BsAb alan hastalarda diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur (101).

Derece 3 ve üzeri nötropeni oranı; *teclistamab* ile %65 (55), elranatamab ile %48 (74), *ABBV-383* ile %26 (68) olarak bildirilmiştir. Lenalidomid ile kombine edilen BCMA tedavilerinde derece 3/4 nötropeni oranı çok daha yüksektir (83). Derece 3-4 nötropeni varlığı, ciddi enfeksiyon riskini artıran önemli bir faktördür. Nötropeniye bağlı enfeksiyonlar potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilir, tedavi gecikmelerine ve doz azaltmalarına neden olarak tedavi etkinliğini olumsuz etkileyebilir.

Derece 3-4 nötropeni gelişen hastalarda granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımı önerilmektedir. Ancak G-CSF, aktif CRS dönemlerinde kullanılmamalıdır.

## Sitokin Salınım Sendromu

G-CSF'nin aktif CRS dönemlerinde kullanılmaması gerekir, çünkü G-CSF kullanımı sitokin salınımını artırarak CRS'nin kötüleşmesine yol açabilir. Ayrıca, G-CSF'ye rağmen uzamış nötropeninin düzelmediği durumlarda antibakteriyel ve antifungal profilaksi düşünülebilir (97).

CRS, güçlü sitotoksik T-hücre aktivasyonunun ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar sitokin salınımının bir sonucudur. Tüm BsAb çalışmalarında, tüm derecelerde CRS olguları hastaların büyük kısmında bildirilmiştir (%46,3-%82,4 aralığında), ancak  $\geq 3$ . derece CRS insidansı oldukça düşüktür (%0-%3 aralığında) (41,55,62,66,75,76,77). CRS'nin çoğu, kademeli doz artırımı sürecinde veya ilk tam dozun ardından meydana gelmiştir.

CRS riskini azaltmak için dikkatli hasta izlemi, ön ilaçlama ile kademeli doz artırımı ve tosilizumab ile destekleyici tedavinin uygun şekilde kullanılması önerilmektedir. MajesTEC-1 çalışmasının bir alt grubunda, ilk doz öncesinde tek doz profilaktik tosilizumab uygulamasının CRS insidansını anlamlı biçimde azalttığı, ek güvenlik sinyali oluşturmadığı ve tedavi etkinliğini etkilemediği gösterilmiştir (102).

Benzer şekilde, cevostamab (anti-FcRH5  $\times$  CD3 BsAb) ile yapılan faz 1 klinik çalışmada da profilaktik tosilizumab kullanımının CRS riskini anlamlı biçimde azalttığı ve tedavi etkinliğini olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (103). Bu strateji, özellikle ayakta tedaviye uygun hastalarda CRS riskini azaltarak, kademeli doz artırımı döneminde hastaneyeye yatış gereksinimini düşürebilecek potansiyele sahiptir. CRS oranlarının ülkelere göre değişebileceği de bildirilmiştir; örneğin, Japon hastalarda CRS oranı ve şiddeti anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur (104). Çinli hastaları içeren MajesTEC-1 kohortunda da benzer şekilde CRS oranlarının daha yüksek, ancak genellikle daha düşük derecelerde olduğu saptanmıştır (58).

## ICANS/Nörolojik Toksikite

Bağışıklık efektör hücre ilişkili nörotoksikite sendromu (ICANS), CAR T-hücre tedavisinden sonra görüldüğü kadar sık olmasa da, BsAb tedavilerinde de iyi tanımlanmış bir yan etkidir. Genellikle tedavinin erken döneminde, kademeli doz artırımı veya ilk tam doz uygulaması sırasında ortaya çıkar; ortanca başlangıç süresi son dozdan sonra 2 gündür (1-3 gün aralığında).

Tüm BsAb çalışmalarında nörolojik toksisiteler çoğunlukla derece 1-2 ICANS olmuştur (%1-14 aralığında),  $\geq 3$ . derece toksisite insidansı ise düşüktür (%0-11 aralığında) (41,55,62,66,75,76,77). En yaygın klinik belirtiler konfüzyon ve yazma güçlüğüdür (disgrafi). Tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur; eşzamanlı CRS gelişmesi durumunda tosilizumab da eklenebilir. Uygun tedaviyle hastaların büyük çoğunluğu tamamen iyileşmektedir.

Elnatanamab tedavisinde görülen dikkat çekici bir diğer nörolojik yan etki periferik nöropati olmuştur. MagnetisMM-3 çalışmasında, hastaların %17,1'inde motor disfonksiyon ve %13,8'inde duyuşal nöropati bildirilmiştir. Bu olayların çoğu hafif seyirliydi; yalnızca bir hastada derece 3 motor disfonksiyon görülmüştür. Hiçbir hastada derece 3 duyuşal nöropati ya da derece 4-5 olay rapor edilmemiştir (62).

### Deri, Tırnak ve Ağızla İlişkili Yan Etkiler

Deri, tırnak ve ağız mukozasını etkileyen toksik yan etkiler, GPRC5D hedefli BsAb tedavilerinde sık görülmektedir. Bunun nedeni, bu reseptörlerin saç shaftı, ekren ter bezlerinin epitel hücreleri, tırnak ve dilin filiform papillaları gibi keratinize yapılarda da eksprese edilmesidir (38,39).

Faz 1 MoumenTAL-1 çalışmasında, talquetamabın 405  $\mu\text{g}$  doz düzeyinde tedavi alan hastaların %57'sinde, 800  $\mu\text{g}$  doz düzeyinde tedavi alanların ise %27'sinde tırnakla ilişkili advers olaylar görülmüştür. Deriyle ilişkili advers olaylar 405  $\mu\text{g}$  doz düzeyinde %67, 800  $\mu\text{g}$  doz düzeyinde %70 oranında bildirilmiştir. En yaygın deri yan etkileri soyulma (deskuamasyon), kaşıntı (pruritus) ve kuru deridir (kserozis). Bu çalışmada; 405  $\mu\text{g}$  doz düzeyinde tedavi alan hastalarda derece 3 döküntüyle ilişkili advers olaylar bildirilmemiştir; ancak 800  $\mu\text{g}$  doz düzeyinde tedavi alan hastaların %16'sında derece 3 döküntü meydana gelmiştir. Şiddetli (derece 3) döküntüler, oral ve topikal glukokortikoid tedavisine duyarlı olup döküntü tamamen düzeldikten sonra yalnızca bir hasta dışında tüm hastalarda tedavi yeniden başlatılabilmektedir. Ağızla ilişkili advers olaylar sık görülmüş, ancak tamamı derece 1 veya 2 şiddetinde olup tat alma bozukluğu (disgeuzi), ağız kuruluğu (kserostomi) ve yutma güçlüğü (disfaji) gibi bulguları içermiştir.

Güncellenmiş analizlerde, dozun azaltılması veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi stratejilerin, klinik etkinlikten ödün vermeden bu yan etkileri hafiflettiği gösterilmiştir (105). Deriyle ilişkili yan etkiler Forimtamig ile de bildirilmiştir; IV kolda %11,8 ve SC kolda %14,8 oranında  $\geq 3$ . derece olaylar gözlenmiştir. Bununla birlikte, hiçbir hastada ciddi ağız mukozası, saç veya tırnakla ilişkili yan etki rapor edilmemiştir (76).

### DİRENÇ MEKANİZMALARI VE ETKİNLİĞİ ARTIRMA STRATEJİLERİ

Cesaret verici erken faz verilerine rağmen, BsAb tedavisine karşı yanıt kaybı vakaları bildirilmiştir. Tedavi yanıtı büyük ölçüde T-hücre immün ortamına ve kalıcı antitümör yanıtın oluşturulabilme kapasitesine bağlıdır. BsAb'lara karşı başlıca direnç mekanizmaları arasında yüksek tümör yükü, T-hücre yeterliliği ve çeşitliliği, ayrıca myelom hücrelerindeki hedef antijen kaybı veya mutasyonları yer alır (106).

Yüksek tümör yükü (kemik iliğinde %60'tan fazla plazma hücresi), ISS evre 3 ve EMH, BsAb'ların klinik etkinliğini olumsuz etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır (55,62,107,108). Preklinik veriler, düşük efektör/tümör oranı ve yüksek Treg sıklığının, BsAb tedavisine zayıf yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir (109). Teklistamabın in vivo korelatif çalışmaları, başlangıçta artmış Treg oranı ve tükenmiş (exhausted) T-hücre fenotipinin, tedaviye yanıtızlıkla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (110).

Kazanılmış direnç mekanizmaları arasında T-hücre tükenmesi, antijen kaçışı ve MHC sınıf I kaybı yer almaktadır. Özellikle, BsAb'ların sürekli uygulanmasına bağlı seçici baskı nedeniyle BCMA mutasyonu veya delesyonu oranı yüksektir (111). Bu mekanizmaları aşarak BsAb'lara yanıt veren hasta oranını artırmak ve uzun vadede daha elverişli bir immün profil oluşturmak için yenilikçi yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

Efektör T-hücre fonksiyonu, NDMM veya prekürsör duruma kıyasla, çoklu tedavi hatları ve relapslar sonrası belirgin biçimde bozulur (112,113). Bu nedenle birçok klinik çalışma, BsAb'ların tedavinin daha erken evrelerine taşınmasını yeni tanı almış hastalarda, otolog kök hücre nakli sonrası konsolidasyon döneminde veya erken relapslarda değerlendirmektedir; bu konular bu derlemede başka bir bölümde tartışılmıştır.

### **BCMA Ekspresyonunun Kaybı ve sBCMA Artışı**

BCMA ekspresyonundaki mutasyon veya kayıp, BsAb tedavisine direnç gelişimine yol açabilir. Hücre membranına bağlı BCMA, gama-sekretaz enziminin substratıdır; bu enzim, plazma hücrelerinden BCMA'nın kesilmesine neden olarak dolaşımdaki sBCMA düzeylerini artırır. Bu durum, BCMA'ya bağlanan APRIL ve BAFF ligandlarının etkileşimini azaltır (31) ve BsAb'lar için hedef antijen erişilebilirliğini düşürür.

sBCMA düzeyleri hastalık progresyonu ile birlikte artar ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (114,115). Her ne kadar MajesTEC çalışmasında başlangıç sBCMA düzeyleri değişken olup yanıtla doğrudan ilişkili bulunmamış olsa da, yüksek sBCMA düzeyleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (116).

Gama-sekretaz inhibitörlerinin eklenmesi, in vitro modellerde BCMA BsAb'ların myelom hücrelerini öldürme kapasitesini artırmış, dolaşımdaki sBCMA'yı hızla temizleyerek antijen erişimini artırmış ve sonuçta tümör kontrolü ile sağkalımı iyileştirmiştir (32,117). Bu bulgu, MajesTEC-2 çalışmasının çok kollu, açık etiketli Faz 1b tasarımının bir kolunda teklistamab ile nirogasestat kombinasyonunun test edilmesiyle klinik olarak da desteklenmiştir; burada doz düzeylerine göre ORR %57-92 arasında bulunmuştur (118). Bununla birlikte, bu kombinasyonla ilişkili güvenlik endişeleri bildirilmiştir. Tedaviye bağlı advers olaylar arasında doz sınırlayıcı derece 3 gastrointestinal kanama, derece 3 ICANS, septik şok ve kardiyak arrest nedeniyle ölüm yer almıştır (118,119).

### **Hedef Antijen Kaybı**

Hedef antijen kaybı, BCMA genini etkileyen çift allelik delesyonlar veya mutasyonlar sonucu nadiren gelişebilir. Bu durum, nadiren BCMA'ya yönelik CAR T-hücre tedavileri sonrasında (120,121), ancak daha sık olarak BCMA'ya yönelik BsAb tedavileri sonrasında bildirilmiştir. GPRC5D kaybına yol açan çift allelik delesyonlar veya tek kopya sayısı değişiklikleri, anti-GPRC5D T-hücre tedavisi sonrası relapsın önemli tümör kaynaklı nedenlerinden biri olarak bildirilmiştir (111,122). Farklı hedeflere veya çoklu epitoplara yönelik ilaçların birleştirilmesi ya da birden fazla BsAb'ın aynı anda uygulanması, bu tür direnç mekanizmalarının aşılmasına yardımcı olabilir.

MM'de TME, myelom hücreleri, immün hücreler ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki karmaşık bir etkileşim ağıyla karakterizedir. Bu mikroçevre, normal immün fonksiyonun bozulmasına, myelom hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalmasının kolaylaşmasına yol açar; böylece tedavi başarısızlığı ve hastalık progresyonu gelişir. İmmünoşüpresif Treg'ler artmıştır ve myelom bu hücrelerin baskılayıcı etkisini daha da güçlendirir. Myelom hücrelerinin, doğrudan temas olmaksızın ICOS/ICOS-L aracılığıyla işlevsel Treg üretimini uyardığı da gösterilmiştir (123).

MajesTEC-1 çalışmasında yapılan bir analiz, teklistamab tedavisine yanıt vermeyen hastalarda periferik CD8<sup>+</sup> T-hücre düzeylerinin düşük, Treg oranlarının artmış ve T-hücre tükenmesi (*T-cell exhaustion*) ile ilişkili belirteçlerin yüksek eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, çalışmada daha kötü sağkalımla da ilişkilendirilmiştir (116).

BsAb etkinliğini artırmak için T-hücre fonksiyonunu güçlendiren ilaçlarla kombinasyon stratejileri değerlendirilmektedir. Alkilleyici ilaç siklofosamid, Treg'leri azaltarak ve sitotoksik T-hücre aktivitesini artırarak efektör T-hücre yanıtlarını güçlendirir (124). Ayrıca, Th2 profilden Th1 profile kayma sağlayarak hafıza T-hücrelerinin genişlemesini destekler ve BsAb etkinliği için gerekli immün ortamı oluşturur (125). Siklofosamid eklenmesi, BCMA-BsAb tedavilerinin etkinliğini fare modellerinde artırmıştır (82) ve bu yaklaşım, klinikte umut verici bir tamamlayıcı strateji olarak görülmektedir.

Benzer şekilde, anti-CD38 MoAb daratumumab, immünosüpresif T ve B düzenleyici hücreleri ile myeloid kaynaklı baskılayıcı hücreleri azaltabilir ve klonal T-hücre genişlemesini destekleyebilir (79). Bu etkisi, özellikle yoğun ön tedavi görmüş hastalarda belirgindir ve bu rasyonel doğrultusunda daratumumab, relaps ve başlangıç (upfront) tedavi kombinasyonlarında test edilmektedir.

### T-Hücre Tükenmesi, İmmünomodülatörler ve Yeni İlaçlar

BsAb'lar ve diğer T-hücre hedefli tedaviler, sürekli antijenik uyarım yoluyla T-hücre tükenmesine (*T-cell exhaustion*) ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilir; bu durum, BsAb tedavisinin başarısızlığında önemli bir faktördür (36,110,116,126).

İmmünomodülatör ilaçlar ve Cereblon E3 ligaz modülatörleri, T-hücre yanıtlarını güçlendirebilir. Çok sayıda prelinik çalışma, bu sinerjik etkiyi göstermiştir. Lenalidomid veya pomalidomid ile ön tedavi uygulanan immün efektör hücrelerin, BCMA BsAb aracılı myelom hücresi öldürme kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (73).

BCMA × CD3 BsAb olan alnuktamab ile pomalidomid, iberdomid veya mezigidomid kombinasyonları, fare modellerinde T-hücre aktivasyonunu ve tümör temizliğini belirgin şekilde artırmıştır (127). Bu ilaçlar, BsAb tedavilerinde etkili partnerler olabilir; hem T-hücre tükenmesi hem de kemik iliği kaynaklı immün baskılanmayı hedefleyerek T-hücre bağışıklığını yeniden canlandırabilir ve böylece daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bu kombinasyonları değerlendiren birçok klinik çalışma halen devam etmektedir (Tablo 3).

Bir diğer potansiyel yaklaşım, sabit süreli tedavi ve ilaç tatilleri uygulanmasıdır; bu strateji, cevostamab ile yapılan çalışmalarda T-hücre tükenmesinin kısmen tersine döndürülebileceğini göstermiştir (78).

### Kontrol Noktası (Checkpoint) Yolakları ve İmmün Baskılanma

Kontrol noktası sinyal iletimi, myelom mikroçevresinin önemli bir immünsüpresif bileşenidir (128). BsAb'ların güçlü T-hücre aktivasyonu, B-hücrelerinde kontrol noktası moleküllerinin eksprese edilmesine yol açan iyi tanımlanmış bir fenomendir (129,130).

Proinflamatuar sitokinlerin salınımı sonucunda, programlanmış ölüm ligandı (PD-L1) ve eş baskılayıcı reseptörler olan TIM-3 (*T-cell Ig and mucin-domain-containing-3*), LAG-3 (*lymphocyte activation gene-3*), KLRG1 (*killer cell lectin-like receptor G1*) ve TIGIT (*T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain*) ekspresyonu myelom hücrelerinde artar (131,132).

Bu moleküller, T-hücrelerindeki PD-1 reseptörü ile etkileşerek T-hücre anergisi, T-hücre tükenmesi, sitokin üretiminde azalma ve hedef hücre öldürme kapasitesinde düşüş ile sonuçlanır. Ayrıca, PD-L1 ekspresyonunun, MGUS veya sağlıklı donör plazma hücrelerine kıyasla, myelom hücrelerinde belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.

Preklinik çalışmalar, FcRH5 × CD3 BsAb'nin anti-myelom aktivitesinin PD-1/PD-L1 sinyal yoluyla sınırlandırıldığını, buna karşın PD-L1 blokajının myelom hücre eliminasyonunu anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir (47).

Bu hipotezleri daha iyi aydınlatması beklenen çalışmalardan biri, PD-1 antikorlu cetrelimab'ın teklistamab ve talquetamab ile kombinasyonunu değerlendiren Faz Ib klinik çalışmadır (NCT05338775).

## BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİYE GEÇİŞ

RRMM'de (nüks veya refrakter MM) elde edilen umut verici sonuçların ardından, BsAb'lar artık tedavinin daha erken evrelerine taşınmaktadır. Bu yaklaşım, yoğun ön tedavi görmüş veya refrakter hastalara kıyasla T-hücre fonksiyonunun (fitness) daha iyi korunmuş olduğu evrelerde uygulanabilmektedir (113,133).

Bağışıklık sistemi bozukluğu hastalığının özelliklerinden ve tedaviden etkilendiği için, BsAb'ların birinci basamak tedavide kullanımı daha iyi ve kalıcı sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilir. İndüksiyon sonrası lökaferez örnekleri ile nüks/progresyon dönemindeki örneklerin T-hücre repertuarının karşılaştırıldığı analizlerde, ilk grupta daha yüksek erken bellek T-hücreleri, daha yüksek CD4/CD8 oranı ve daha güçlü T-hücre proliferasyonu gözlemlenmiştir. Özellikle iki veya daha az tedavi hattı almış hastalarda bu durum belirgindir. Bu bulgular, immün yönelimli tedavilerin hastalığın erken evresinde uygulanmasının, relaps sonrası döneme kıyasla daha iyi sonuçlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Örneğin, MajesTEC-1 çalışmasında üçten az önceki tedavi hattına sahip hastalarda yanıt oranları, üç veya daha fazla hat almış hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (55). Ancak, KarMMA-3 ve CARTITUDE-4 çalışmalarında anti-BCMA CAR-T tedavisinin daha erken basamaklara taşınmasına rağmen PFS eğrilerinde bir plato oluşmadığı da gözlemlenmiştir (134,135).

Yeni tanı almış hasta grubunda, BsAb'ların tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde değerlendirildiği çok sayıda klinik çalışma yürütülmektedir (Tablo 5). Bu çalışmalar, erken evredeki daha sağlıklı T-hücre ortamından faydalanmanın yanı sıra, IMiD'ler, anti-CD38 MoAb'ları ve gama-sekretaz inhibitörü (nirogasestat) gibi ilaçların direnç mekanizmalarını azaltmadaki sinerjik rollerini de araştırmaktadır.

Otolog kök hücre nakli sonrasında Treg baskılanması ve CD8<sup>+</sup> T-hücrelerinin toparlanması sonucunda Treg/efektör T-hücre oranının azalması, BsAb'ların etkisi için daha elverişli bir immün mikroçevre oluşturabilir (136). Bu doğrultuda yürütülen iki faz 3 klinik çalışma olan MajesTEC-4 (NCT05243797) ve MagnetisMM-7 (NCT05317416), ASCT sonrası konsolidasyon veya idame tedavisi olarak sırasıyla teklistamab + lenalidomid ile elranatamabı, standart tedavi olan lenalidomid ile karşılaştırmaktadır.

Hastalığın prekürsör evrelerinde daha iyi T-hücre fonksiyonundan faydalanmayı hedefleyen çalışmalar da yürütülmektedir. Faz 2 Immuno-PRISM çalışması, yüksek riskli sessiz myelom (smoldering myeloma) hastalarında teklistamabın lenalidomid + deksametazon kombinasyonuna kıyasla anlamlı üstünlük sağladığını göstermiştir. Tüm hastalarda %100 ORR ve MKH negatifliği elde edilmiştir; bunlar arasında yüksek riskli FISH bulgusu olan hastalar da bulunmaktadır (137).



Tablo 5. Yeni tanı almış multipl myelomda (NDMM) devam eden ve planlanan BsAb çalışmaları

| Çalışma             | BsAb/BİTE                   | Faz                        | Hasta grubu  | Hasta sayısı | Tedavi   | Birincil sonlanım noktası       | Durum                           | Kayıt numarası (NCT) |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|--|--------------|--|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>MajesTEC-7</b>   | Teclistamab/<br>talquetamab | Faz 3                      | Yeni tanı almış MM, otolog kök hücre nakline (ASCT) uygun olmayan hastalar | 1590         | Teclistamab + daratumumab + lenalidomid veya Talquetamab + daratumumab + lenalidomid vs. Daratumumab + lenalidomid + deksametazon  | MRD negatiflik, PFS             | Katılımcı alımı devam ediyor    | NCT05552222          |
| <b>MagnetisMM-6</b> | Eliranatamab                | Faz 2                      | Yeni tanı almış MM, ASCT'ye uygun olmayan hastalar                         | 966          | Eliranatamab + daratumumab + lenalidomid vs. Daratumumab + lenalidomid + deksametazon  | DLT, PFS, Kalıcı MRD negatiflik | Katılımcı alımı devam ediyor    | NCT05623020          |
| <b>MajesTEC-2</b>   | Teclistamab                 | Faz 1b (çok kollu çalışma) | Yeni tanı almış MM, tedavi kollarına göre (A-F)                            | 140          | <b>A kolu:</b> Teclistamab + daratumumab + pomalidomid<br><b>B kolu:</b> Teclistamab + daratumumab + lenalidomid + bortezomib (21 günde 1)<br><b>C kolu:</b> Teclistamab + nirogacstat<br><b>D kolu:</b> Teclistamab + lenalidomid<br><b>E kolu:</b> Teclistamab + daratumumab + lenalidomid<br><b>F kolu:</b> Teclistamab + daratumumab + lenalidomid + bortezomib (28 günde 1) | AE, DLT                         | Henüz katılımcı alımı başlamadı | NCT04722146          |
| <b>LINKER-MM4</b>   | Linvoseltamab               | Faz 1/2                    | Yeni tanı almış MM   | 132          | Linvoseltamab  | AE, DLT                         | Henüz katılımcı alımı başlamadı | NCT05828511          |
| <b>MA-STER-2</b>    | Teclistamab                 | Faz 2                      | Yeni tanı almış MM; Dara-VRD induksiyonu sonrası MRD pozitif hastalar      | 300          | Daratumumab + Teclistamab vs Daratumumab + Lenalidomid (konsolidasyon ve idame tedavisi); MRD pozitif hastalarda Dara-VRD sonrası uygulanır  | Kalıcı MRD negatiflik           | Henüz katılımcı alımı başlamadı | NCT05231629          |
| <b>MajesTEC-4</b>   | Teclistamab                 | Faz 3                      | Yeni tanı almış MM, ASCT sonrası   | 1572         | Teclistamab + Lenalidomid vs yalnız Lenalidomid (idame tedavisi olarak)  | PFS                             | Katılımcı alımı devam ediyor    | NCT05243797          |
| <b>MagnetisMM-7</b> | Eliranatamab                | Faz 3                      | Yeni tanı almış MM, ASCT sonrası   | 760          | Eliranatamab vs Lenalidomid (idame tedavisi olarak)<br><b>1. kısım:</b> MRD pozitif hastalar<br><b>2. kısım:</b> MRD durumundan bağımsız hastalar  | PFS                             | Katılımcı alımı devam ediyor    | NCT05317416          |

BsAb: Bispesifik antikor, BİTE: Bispecific T-cell Engager (gift özgüllüklü T-hücre uyarıcısı), ND MM: Yeni tanı almış multipl myelom, MM: Multipl myelom, MRD: Minimal rezidüel hastalık, PFS: Progresyonsuz sağkalm, DLT: Doz sınırlayıcı toksisite, AE: Yan etki, ASCT: Otolog kök hücre nakli

Benzer şekilde, faz 2 LINKER-SMM1 (NCT05955508) çalışması, yüksek riskli sessiz myelom hastalarında linvoseltamabın güvenilirlik, tolere edilebilirlik ve etkinliğini değerlendirmek üzere hasta alınımına devam etmektedir. Yakında başlayacak olan faz 2 LINKER-MGUS1 (NCT06140524) çalışması ise, yüksek riskli MGUS (belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati) ve düşük riskli sessiz myelomda linvoseltamab tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini araştıracaktır.

Bu ilaçlar son derece etkili olsalar da, yeni tanı veya erken relaps hastalarında kullanımları bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir. Özellikle BCMA'yı hedefleyen BsAb'lar, RRMM çalışmalarında belirgin hipogammaglobulinemi ve ciddi enfeksiyonlara, hatta enfeksiyon kaynaklı ölümlere yol açmıştır (96,98). Bu risk, yoğun ön tedavi görmüş hastalarda kabul edilebilir olsa da, yaşam beklentisi 10 yıl veya daha uzun olan yeni tanı hastalar için aynı düzeyde tolere edilemeyebilir. Yine de, CAR-T çalışmalarından elde edilen erken veriler, bu toksisitelerin tedavinin daha erken evrelerinde daha az şiddetli seyrettiğini göstermektedir (138).

## DIĞER İMMÜN TEMELLİ TEDAVİLERLE KARŞILAŞTIRMA

Doğrudan karşılaştırma çalışmaları bulunmamakla birlikte, BsAb'lar diğer immün temelli tedavilere - örneğin antikor-ilaç konjugatları (ADC) ve CAR-T tedavilerine kıyasla bazı avantajlar sunmaktadır (139).

CAR-T tedavisi tek seferlik bir uygulama olsa da, BsAb'ların hazır kullanıma uygun (*off-the-shelf*) olması, CAR-T ürünlerinin üretiminde gereken 4-6 haftalık bekleme süresine göre önemli bir avantaj sağlar. Ayrıca, CAR-T üretiminde %10 civarında başarısızlık riski bulunmaktadır (140); bu da BsAb'ları daha güvenilir hale getirmektedir. CAR-T tedavisine erişim, yalnızca ileri düzey merkezlerde mümkündür; bu da tedaviye ulaşımı kısıtlayan bir başka faktördür.

BsAb'ların uygulanması için lenfodeplezyon ön tedavisi gerekmez. Ayrıca, BsAb'lar CRS, ICANS ve gecikmiş nörotoksinite gibi ağır immün yan etkiler açısından CAR-T'ye göre daha güvenli bir profile sahiptir. Bugüne kadar yapılan Faz 3 CAR-T çalışmaları, CAR-T infüzyonuna ulaşamayan hastalar nedeniyle PFS eğrilerinde erken düşüş göstermiştir; bu durum, BsAb'ların hızlı ve güvenilir erişilebilirliğinin klinik açıdan önemini vurgulamaktadır (134,135).

Anti-BCMA ADC'lerden belantamab mafodotin, BsAb'lar gibi "*off-the-shelf*" olmasına ve CRS/ICANS oluşturmamasına rağmen, daha düşük tek ilaç ORR'ye ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen oküler toksisiteye sahiptir (141,142). Bu durum, sık doz aralıkları, gecikmeler ve her doz öncesi kapsamlı göz muayeneleri gereksinimi nedeniyle ek bir yük yaratmaktadır.

Erken geliştirme aşamasında olan diğer tedavi modaliteleri arasında trispesifik antikolarlar (iki myelom antijeni veya ek bir T-hücre uyarıcısı hedefleyen), yapısal modifikasyona sahip BsAb'lar ve doğal öldürücü hücre bağlayıcılar (NK cell engagers) yer almaktadır. Bu yeni ilaçlar, mevcut BsAb'ların bazı sınırlamalarını aşma potansiyeline sahiptir.

## T-HÜCRE ODAKLI TEDAVİLERİN SIRALAMASI

Farklı immün temelli tedavilerin ve çeşitli myelom antijen hedeflerinin optimal sıralaması henüz netleşmemiştir. KarMMA ve CARTITUDE çalışmalarının alt analizlerinde, daha önce anti-BCMA tedavisi (ADC veya BsAb) alan hastaların, sonrasında uygulanan BCMA hedefli CAR-T ürünlerine *idecabtagene vicleucel* (*idecel*) ve *ciltacabtagene autoleucel* (*cilta-cel*) daha zayıf yanıt verdikleri gösterilmiştir (143,144).

Buna karşılık, anti-BCMA CAR-T tedavisinden fayda görmeyen hastalarda anti-BCMA BsAb tedavisi uygulanması durumunda anlamlı yanıt oranları elde edilmiştir; ancak PFS süreleri kısa kalmıştır (107,145,146). Hedef değişikliğinin ise daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Anti-BCMA tedavisi sonrası uygulanan BCMA dışı hedefli BsAb'lar (örneğin; talquetamab ve cevostamab) etkinlik göstermiştir, ancak yanıtların süresi optimal düzeyde değildir (50,84,108,145,147).

Bu umut verici sonuçlara rağmen, hâlâ yanıt bekleyen sorular vardır:

- Daha önce BsAb'a primer refrakter olan hastalarda farklı bir BsAb'ın etkinliği nedir?
- T-hücre tedavileri arasındaki zaman aralığı veya araya giren tedavilerin etkisi nasıl olmalıdır?

Bu konular hâlen araştırılmaktadır.

## GELECEK PERSPEKTİFLER

BsAb'lar, relaps hastalarda gösterdikleri dikkat çekici etkinlik sayesinde artık MM tedavisinde rutin klinik uygulamaya girmiştir. Ancak bu durum, yalnızca myelom tedavisinde bir paradigma değişiminin başlangıcını temsil etmektedir.

Güncel araştırmalar, BsAb'ların etkinlik ve güvenlik profillerini daha da geliştirmeye odaklanmaktadır:

- Tedavi sürecinin daha erken evrelerinde kullanmak,
- Direnç mekanizmalarını hedefleyen rasyonel kombinasyonlar geliştirmek,
- Sınırlı süreli tedavi veya dozlaşma optimizasyonu yapmak,
- Komplikasyonları önlemek için destek tedavisini kişiselleştirmek bu hedefler arasındadır.

Devam eden ve gelecekteki klinik çalışmaların yanı sıra gerçek yaşam verileri, bu güçlü yeni tedavi sınıfının MM'deki gerçek potansiyelini ortaya koyacaktır.

## SONUÇ

- BsAb'lar, çoklu ön tedavi almış MM hastalarında çok yüksek yanıt oranları ve kalıcı yanıtlar sağlamıştır.
- BsAb'lar, daha erken tedavi basamaklarında ve daha sağlıklı T-hücre profiline sahip hastalarda değerlendirilmektedir.
- BsAb'ların diğer ilaçlarla kombinasyonu, direnç mekanizmalarını azaltabilir ve tedavi etkinliğini artırabilir.
- Enfeksiyonlar önemli bir zorluk oluşturmaktadır; ancak profilaktik Ig, antimikrobiyal koruma, aşılaşma ve büyüme faktörleri kullanımı bu riski anlamlı ölçüde azaltabilir.
- Bu ilaçların, diğer immün temelli tedavi modaliteleriyle en uygun sıralamada nasıl kullanılacağına dair daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Wang J, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Tromp B, Delioukina M, Vermeulen J, Usmani SZ. 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;22:1582-1596.

2. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, Hulin C, Antonioli E, Leleu X, Mangiacavalli S, Perrot A, Cavo M, Belotti A, Broijl A, Gay F, Mina R, Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Katodritou E, Schjesvold F, Sureda Balari A, Rosiñol L, Delforge M, Roeloffzen W, Silzle T, Vangsted A, Einsele H, Spencer A, Hajek R, Jurczyszyn A, Loneragan S, Ahmadi T, Liu Y, Wang J, Vieyra D, van Brummelen EMJ, Vanquickenberghe V, Sitthi-Amorn A, de Boer CJ, Carson R, Rodríguez Otero P, Bladé J, Moreau P. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) versus VRd alone in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT): primary results of the Perseus trial. *Blood*. 2023;142(Suppl 2):LBA1.
3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, Varnado W, Fiala MA, Chhabra S, Malek E, Mansour J, Paul B, Barnstead A, Kodali S, Neppalli A, Liedtke M, Narayana S, Godby KN, Kang Y, Kansagra A, Umyarova E, Scott EC, Hari P, Vij R, Usmani SZ, Callander NS, Kumar SK, Costa LJ. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33:2266-2275.
4. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, Sharpe AH. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:539-573.
5. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359:1361-1365.
6. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17:418-434.
7. Brinkmann U, Kontermann RE. Bispecific antibodies. *Science*. 2021;372:916-917.
8. Huehls AM, Coupet TA, Sentman CL. Bispecific T-cell engagers for cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol*. 2015;93:290-296.
9. Hosny M, Verkleij CPM, van der Schans J, Frerichs KA, Mutis T, Zweegman S, van de Donk NWCJ. Current State of the Art and Prospects of T cell-redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma. *J Clin Med*. 2021;10:4593.
10. Hipp S, Tai YT, Blanset D, Deegen P, Wahl J, Thomas O, Rattel B, Adam PJ, Anderson KC, Friedrich M. A novel BCMA/CD3 bispecific T-cell engager for the treatment of multiple myeloma induces selective lysis in vitro and in vivo. *Leukemia*. 2017;31:1743-1751.
11. Eesensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44:973-988.
12. Wu L, Seung E, Xu L, Rao E, Lord DM, Wei RR, Cortez-Retamozo V, Ospina B, Posternak V, Ulinski G, Piepenhagen P, Francesconi E, El-Murr N, Beil C, Kirby P, Li A, Fretland J, Vicente R, Deng G, Dabdoubi T, Cameron B, Bertrand T, Ferrari P, Pouzieux S, Lemoine C, Prades C, Park A, Qiu H, Song Z, Zhang B, Sun F, Chiron M, Rao S, Radošević K, Yang ZY, Nabel GJ. Trispecific antibodies enhance the therapeutic efficacy of tumor-directed T cells through T cell receptor co-stimulation. *Nat Cancer*. 2020;1:86-98.
13. Gantke T, Weichel M, Herbrecht C, Reusch U, Ellwanger K, Fucek I, Eser M, Müller T, Griep R, Molkenhain V, Zhukovsky EA, Treder M. Trispecific antibodies for CD16A-directed NK cell engagement and dual-targeting of tumor cells. *Protein Eng Des Sel*. 2017;30:673-684.
14. Hoyos V, Borrello I. The immunotherapy era of myeloma: monoclonal antibodies, vaccines, and adoptive T-cell therapies. *Blood*. 2016;128:1679-1687.
15. WatkinsYoon J, Guzman W, Oliphant A, Haserlat S, Leung A, Chottin C, Ophir M, Vekeria J, Nelson AP, Frye Z, Lajoie J, Nanjappa P, Lama S, Markrush D, McConaughy W, Wang X, Schilling N, Kim D, Wu P, Liu L, Rogers K, Villinger F, Gong B, Hamilton S, Bobrowicz P, Schuetz T, Schmidt M, Draghi M. CTX8573, an innatecell engager targeting BCMA, is a highly potent multispecific antibody for the treatment of multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):3182.
16. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, van Kessel B, Heymans MW, Holthof LC, Verkleij CPM, Boominathan R, Vaidya B, Sendecki J, Axel A, Gaudet F, Pillarisetti K, Zweegman

- S, Adams HC 3rd, Mutis T, van de Donk NWCJ. Preclinical activity of JNJ-7957, a Novel BCMA×CD3 bispecific antibody for the treatment of multiple myeloma, is potentiated by daratumumab. *Clin Cancer Res.* 2020;26:2203-2215.
17. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, Moreno L, Neuber B, Grab A, Lipp S, Merino J, Prosper F, Emde M, Delon C, Latzko M, Gianotti R, L  oend R, Murr R, Hosse RJ, Harnisch LJ, Bacac M, Fauti T, Klein C, Zabaleta A, Hillengass J, Cavalcanti-Adam EA, Ho AD, Hundemer M, San Miguel JF, Strein K, Uma  a P, Hose D, Paiva B, Vu MD. Target expression, generation, preclinical activity, and pharmacokinetics of the BCMA-T cell bispecific antibody EM801 for multiple myeloma treatment. *Cancer Cell.* 2017;31:396-410.
  18. Gantke T, Reusch U, Kellner C, Ellwanger K, Fucek I, Weichel M, Peipp M, Treder M. AFM26 is a novel, highly potent BCMA/CD16Adirected bispecific antibody for high affinity NKcell engagement in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2017;35:8045.
  19. Zou J, Chen D, Zong Y, Ye S, Tang J, Meng H, An G, Zhang X, Yang L. Immunotherapy based on bispecific T-cell engager with hlgG1 Fc sequence as a new therapeutic strategy in multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2015;106:512-521.
  20. Chen D, Zou J, Zong Y, Meng H, An G, Yang L. Anti-human CD138 monoclonal antibodies and their bispecific formats: generation and characterization. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38:175-183.
  21. He X, Zhang Y, Lai YW, Baguley S, Li Y, Cao X, Yan Y, Takeshita K, Zeldis JB, Ji H, Kaufmann G. Preclinical characterization of an antiCD38/CD3 T cellredirecting bispecific antibody. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):4463.
  22. Kodama T, Kochi Y, Nakai W, Mizuno H, Baba T, Habu K, Sawada N, Tsunoda H, Shima T, Miyawaki K, Kikushige Y, Mori Y, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K. Anti-GPRC5D/CD3 bispecific T-Cell-redirecting antibody for the treatment of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:1555-1564.
  23. Chan WK, Kang S, Youssef Y, Glankler EN, Barrett ER, Carter AM, Ahmed EH, Prasad A, Chen L, Zhang J, Benson DM Jr, Caligiuri MA, Yu J. A CS1-NKG2D bispecific antibody collectively activates cytolytic immune cells against multiple myeloma. *Cancer Immunol Res.* 2018;6:776-787.
  24. Wang Y, Li H, Xu W, Pan M, Qiao C, Cai J, Xu J, Wang M, Zhang J. BCMA-targeting bispecific antibody that simultaneously stimulates nkg2d-enhanced efficacy against multiple myeloma. *J Immunother.* 2020;43:175-188.
  25. Lee L, Bounds D, Paterson J, Herledan G, Sully K, Seestaller-Wehr LM, Fieles WE, Tunstead J, McCahon L, Germaschewski FM, Mayes PA, Craigen JL, Rodriguez-Justo M, Yong KL. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2016;174:911-922.
  26. Wei J, Han X, Bo J, Han W. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol.* 2019;12:62.
  27. Tai YT, Anderson KC. B cell maturation antigen (BCMA)-based immunotherapy for multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19:1143-1156.
  28. Coquery CM, Erickson LD. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA. *Crit Rev Immunol.* 2012;32:287-305.
  29. Darce JR, Arendt BK, Wu X, Jelinek DF. Regulated expression of BAFF-binding receptors during human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179:7276-7286.
  30. Laurent SA, Hoffmann FS, Kuhn PH, Cheng Q, Chu Y, Schmidt-Supprian M, Hauck SM, Schuh E, Krumbholz M, R  bsamen H, Wanngren J, Khademi M, Olsson T, Alexander T, Hiepe F, Pfister HW, Weber F, Jenne D, Wekerle H, Hohlfeld R, Lichtenthaler SF, Meinel E.  $\gamma$ -Secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells. *Nat Commun.* 2015;6:7333.
  31. Pont MJ, Hill T, Cole GO, Abbott JJ, Kelliher J, Salter AI, Hudecek M, Comstock ML, Rajan A, Patel BKR, Voutsinas JM, Wu Q, Liu L, Cowan AJ, Wood BL, Green DJ, Riddell SR.  $\gamma$ -Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134:1585-1597.

32. Smith EL, Harrington K, Staehr M, Masakayan R, Jones J, Long TJ, Ng KY, Ghoddusi M, Purdon TJ, Wang X, Do T, Pham MT, Brown JM, De Larrea CF, Olson E, Peguero E, Wang P, Liu H, Xu Y, Garrett-Thomson SC, Almo SC, Wendel HG, Riviere I, Liu C, Sather B, Brentjens RJ. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med.* 2019;11:eaa7746.
33. Pillarisetti K, Edavettal S, Mendonça M, Li Y, Tornetta M, Babich A, Majewski N, Husovsky M, Reeves D, Walsh E, Chin D, Luistro L, Joseph J, Chu G, Packman K, Shetty S, Elsayed Y, Attar R, Gaudet F. A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma. *Blood.* 2020;135:1232-1243.
34. Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, Cornax I, Vishwamitra D, Gray K, Hilder B, Tolbert J, Renaud T, Masterson T, Heuck C, Kane C, Verona R, Moreau P, Bahlis N, Chari A. GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma: a narrative review. *Blood Cancer J.* 2024;14:24.
35. Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, Frerichs KA, Kuiper R, de Jonge AV, Kaiser M, Morgan G, Axel A, Boominathan R, Sendekci J, Wong A, Verona RI, Sonneveld P, Zweegman S, Adams HC, Mutis T, van de Donk NWCJ. Preclinical activity and determinants of response of the GPRC5DxCD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2021;5:2196-2215.
36. UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2022;51:D523-D531.
37. Inoue S, Nambu T, Shimomura T. The RAIG family member, GPRC5D, is associated with hard-keratinized structures. *J Invest Dermatol.* 2004;122:565-573.
38. Goldsmith R, Cornax I, Ma JY, Yao X, Peng P, Carreira V. P-095: normal human tissue expression of G-protein coupled receptor 5D (GPRC5D), a promising novel target for Multiple Myeloma, is restricted to plasma cells and hard keratinized tissues. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(Suppl 2):91.
39. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpacz E, Kainz B, Grunt TW, Raderer M, Hilgarth B, Drach J, Ludwig H, Gisslinger H, Jaeger U, Gaiger A. Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest.* 2012;42:953-960.
40. Cohen YC, Morillo D, Gatt ME, Sebag M, Kim K, Min C, Oriol A, Ocio EM, Yoon S, Mateos M-V, Chu M, Rodríguez-Otero P, Avivi I, Guo Y, Krevvata M, Peterson MR, Beelen MJ, Vanak J, Banerjee A, Magen H. First results from the RedirecT1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):8002.
41. US- and drug administration. FDA grants accelerated approval to talquetamab-tgvs for relapsed or refractory multiple myeloma. *FDA.gov.* August 10, 2023. Accessed July 24, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-talquetamab-tgvs-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>.
42. Elkins K, Zheng B, Go M, Slaga D, Du C, Scales SJ, Yu SF, McBride J, de Tute R, Rawstron A, Jack AS, Ebens A, Polson AG. FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:2222-2232.
43. Davis RS, Ehrhardt GR, Leu CM, Hirano M, Cooper MD. An extended family of Fc receptor relatives. *Eur J Immunol.* 2005;35:674-680.
44. Dement-Brown J, Newton CS, Ise T, Damdinsuren B, Nagata S, Tolnay M. Fc receptor-like 5 promotes B cell proliferation and drives the development of cells displaying switched isotypes. *J Leukoc Biol.* 2012;91:59-67.
45. Polson AG, Zheng B, Elkins K, Chang W, Du C, Dowd P, Yen L, Tan C, Hongo JA, Koepfen H, Ebens A. Expression pattern of the human FcRH/IRTA receptors in normal tissue and in B-chronic lymphocytic leukemia. *Int Immunol.* 2006;18:1363-1373.

46. Li J, Stagg NJ, Johnston J, Harris MJ, Menzies SA, DiCara D, Clark V, Hristopoulos M, Cook R, Slaga D, Nakamura R, McCarty L, Sukumaran S, Luis E, Ye Z, Wu TD, Sumiyoshi T, Danilenko D, Lee GY, Totpal K, Ellerman D, Hötzel I, James JR, Junttila TT. Membrane-Proximal Epitope Facilitates Efficient T Cell Synapse Formation by Anti-FcRH5/CD3 and Is a Requirement for Myeloma Cell Killing. *Cancer Cell*. 2017;31:383-395.
47. Dekhtiarenko I, Lelios I, Jacob W, Schneider M, Weisser M, Carlo-Stella C, Manier S, Harrison SJ, Popat R, Riley ACH, Bröske AME. Coexpression of GPRC5D, FcRH5 and BCMA suggests that targeting more than one cell surface marker may be a viable strategy in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): biomarker results from the phase I study of forimtamig, a GPRC5DxCD3 bispecific antibody. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1948.
48. Stewart AK, Krishnan AY, Singhal S, Boccia RV, Patel MR, Niesvizky R, Chanan-Khan AA, Ailawadhi S, Brumm J, Mundt KE, Hong K, McBride J, Shon-Nguyen Q, Xiao Y, Ramakrishnan V, Polson AG, Samineni D, Leipold D, Humke EW, McClellan JS, Berdeja JG. Phase I study of the anti-FcRH5 antibody-drug conjugate DFRF4539A in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9:17.
49. Kumar S, Bachier CR, Cavo M, Corradini P, Delforge M, Janowski W, Lesokhin AM, Mina R, Paris L, Rosiñol L, Quach H, Goodman GR, Nakamura R, Samineni D, Shah V, Wassner Fritsch E, Berdeja JG. CAMMA 2: A phase I/II trial evaluating the efficacy and safety of cevostamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) who have tripleclass refractory disease and have received a prior antiBCMA agent. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):TPS8064.
50. Mastelic-Gavillet B, Navarro Rodrigo B, Décombaz L, Wang H, Ercolano G, Ahmed R, Lozano LE, Ianaro A, Derré L, Valerio M, Tawadros T, Jichlinski P, Nguyen-Ngoc T, Speiser DE, Verdeil G, Gesteremann N, Dormond O, Kandalaf L, Coukos G, Jandus C, Ménétrier-Caux C, Caux C, Ho PC, Romero P, Harari A, Vígano S. Adenosine mediates functional and metabolic suppression of peripheral and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells. *J Immunother Cancer*. 2019;7:257.
51. Kennedy BE, Sadek M, Elnenaei MO, Reiman A, Gujar SA. Targeting NAD<sup>+</sup> Synthesis to Potentiate CD38-Based Immunotherapy of Multiple Myeloma. *Trends Cancer*. 2020;6:9-12.
52. Doucey MA, Pouleau B, Estoppey C, Stutz C, Croset A, Laurendon A, Monney T, Pluess M, Ries-Fecourt C, Macoin J, Turrini R, Suere P, Mbow ML, Nallet E, Drake A, Perro M, Blein S. ISB 1342: a first-in-class CD38 T cell engager for the treatment of relapsed refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl 15):8044.
53. Pouleau B, Estoppey C, Suere P, Nallet E, Laurendon A, Monney T, Pais Ferreira D, Drake A, Carretero-Iglesia L, Macoin J, Berret J, Pihlgren M, Doucey MA, Gudi GS, Menon V, Udupa V, Maiti A, Borthakur G, Srivastava A, Blein S, Mbow ML, Matthes T, Kaya Z, Edwards CM, Edwards JR, Menoret E, Kervoëlen C, Pellat-Deceunynck C, Moreau P, Zhukovsky E, Perro M, Chimen M. Preclinical characterization of ISB 1342, a CD38 × CD3 T-cell engager for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2023;142:260-273.
54. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos MV, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martínez-López J, Sidana S, Delforge M, Pei L, Trancucci D, Verona R, Girgis S, Lin SXW, Olyslager Y, Jaffe M, Uhlar C, Stephenson T, Van Rampelbergh R, Banerjee A, Goldberg JD, Kobos R, Krishnan A, Usmani SZ. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:495-505.
55. Donk NWCJvd, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, Martin TG, Rosiñol L, Mateos M-V, Bahlis NJ, Popat R, Besemer B, Martínez-Lopez J, Krishnan AY, Delforge M, Trancucci D, Verona R, Stephenson T, Chastain K, Sidana S. Longterm followup from MajesTEC1 of teclistamab, a Bcell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):8011.
56. Garfall AL, Nooka AK, Donk NWCJvd, Moreau P, Bhutani M, Oriol A, Martin TG, Rosiñol L, Mateos M-V, Bahlis NJ, Popat R, Besemer B, Martínez-Lopez J, Krishnan AY, Delforge M, Huang

- L, Vishwamitra D, Stephenson T, Chastain K, Sidana S. Longterm followup from the phase 1/2 MajesTEC1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl 16):7540.
57. Cai Z, Xia ZJ, He AL, Dong Y, Wang Y, Liao A, Song Y, Song J, Uhlar C, Chastain K, Watkins L, Luo X, Huang L, Niu Z, Quijano Cardé N, Guo Y, Xu H, Verona R, Zhou L, Li J, Niu T, Fu W, Du J. Results from the China Cohort of the Phase 1/2 MajesTEC-1 study of Teclistamab (TEC) treatment in patients (pts) with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Paper presented at the 29th European Hematology Association conference, Madrid, Spain. May 14, 2024. Accessed on July 24, 2024. <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/421483/zhen.cai.results.from.the.china.cohort.of.the.phase.1.2.majestec-1.study.of.html>.
58. Iida S, Kuroda Y, Matsue K, Komeno T, Ishiguro T, Ito T, Kosugi H, Sunami K, Nishikawa K, Shibayama K, Yamazaki H, Inagaki M, Kobayashi H, Ishida T. Primary results of a phase 1/2 study of Teclistamab, a B cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Paper presented at the 29th European Hematology Association conference, Madrid Spain, May 14, 2024. Accessed on July 24, 2024. <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/421489/shinsuke.iida.primary.results.of.a.phase.1.2.study.of.teclistamab.a.b-cell.html>.
59. Firestone R, Shekarkhand T, Patel D, Tan CRC, Hultcrantz M, Lesokhin AM, Mailankody S, Scaddan H, Shah U, Korde N, Maclachlan K, Landau H, Scordo M, Chung D, Shah G, Lahoud O, Giral S, Usmani S. Evaluating the efficacy of commercial teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma patients with prior exposure to anti-BCMA therapies. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):8049.
60. Karwacz K, Hooper AT, Chang C-PB, Krupka H, Chou J, Lam V, Djuretic I, Riggers JC, Sapra P. Abstract 4557: BCMA-CD3 bispecific antibody PF-06863135: preclinical rationale for therapeutic combinations. *Cancer Res.* 2020;80(Suppl 16):4557.
61. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, Rodriguez-Otero P, Martinez-Lopez J, Koehne G, Touzeau C, Jethava Y, Quach H, Depaus J, Yokoyama H, Gabayan AE, Stevens DA, Nooka AK, Manier S, Raju N, Iida S, Raab MS, Searle E, Leip E, Sullivan ST, Conte U, Elmeliegy M, Czibere A, Viqueira A, Mohty M. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29:2259-2267.
62. Mohty M, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Prince HM, Niesvizky R, Rodriguez-Otero P, Martinez-Lopez J, Koehne G, Jethava Y, Gabayan A, Stevens D, Nooka A, Raju N, Iida S, Leip E, Conte U, Czibere A, Viqueira A, Lesokhin A. Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): extended follow up and biweekly administration from the MagnetisMM-3 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):8039.
63. Tomasson M, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, Koehne G, Rodriguez-Otero P, Prince HM, Viqueira A, Leip E, Conte U, Sullivan ST, Lesokhin A. Longterm efficacy and safety of elranatamab monotherapy in the phase 2 MagnetisMM-3 trial in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3385.
64. Lee HC, Bumma N, Richter JR, Dhodapkar MV, Hoffman JE, Suvannasankha A, Zonder JA, Shah MR, Lentzsch S, Maly JJ, Ye JC, Wu KL, DeVeaux M, Chokshi D, Boyapati A, Hazra A, Rodriguez-Lorenz K, Kroog GS, Houvras YJ, Jagannath S. LINKER-MM1 study: linvoseltamab (REGN5458) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):8006.
65. Bumma N, Richter J, Jagannath S, Lee HC, Hoffman JE, Suvannasankha A, Zonder JA, Shah MR, Lentzsch S, Baz R, Maly JJ, Namburi S, Pianko MJ, Ye JC, Wu KL, Silbermann R, Min CK, Vekemans MC, Munder M, Byun JM, Martínez-Lopez J, Cassidy K, DeVeaux M, Chokshi D, Boyapati A, Hazra A, Yancopoulos GD, Sirulnik LA, Rodriguez Lorenz K, Kroog GS, Houvras

- Y, Dhodapkar MV. Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2024;42:2702-2712.
66. Regeneron. New York. Linvoseltamab Biologics License Application for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma accepted for FDA priority review. investor.regeneron.com. February 21, 2024. Accessed July 14, 2024. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/livoseltamab-bla-treatment-relapsedrefractory-multiple-myeloma>.
  67. Voorhees PM, D'Souza A, Weisel K, et al. A phase 1 first-in-human study of ABBV383, a BCMA × CD3 bispecific T cell redirecting antibody, as monotherapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2022;140:4401-4404.
  68. Sharon D, Robinson V, Hecquet C, Calabrese K, Cosgrove C, Mantis C, Bueno O, Ahsan A, Chervin A, Epling-Burnette P, Ross J. Bivalent BCMA binding and low affinity CD3 T cell engagement by ABBV383 drives sustained activation with reduced T cell exhaustion in preclinical models of multiple myeloma. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):4666.
  69. Costa LJ, Wong SW, Bermúdez A, de la Rubia J, Mateos M, Ocio E, Rodríguez-Otero P, San-Miguel J, Li S, Sarmiento R, Lardelli P, Gaudy A, Boss I, Kelly L, Burgess M, Hege K, Bensinger W. First clinical study of the B cell maturation antigen (BCMA) 2+1 T cell engager (TCE) CC93269 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): interim results of a phase 1 multicenter trial. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):143.
  70. Sun M, Qiu L, Wei Y, Jin J, Li X, Liu X, Yin S, Qi J. Results from a first-in-human phase I study of F182112, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):8038.
  71. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, Attal M, Moreau P, Langer C, Krönke J, Facon T, Salnikov AV, Lesley R, Beutner K, Kalabus J, Rasmussen E, Riemann K, Minella AC, Munzert G, Einsele H. Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38:775-783.
  72. Harrison SJ, Minnema MC, Lee HC, Spencer A, Kapoor P, Madduri D, Larsen J, Ailawadhi S, Kaufman J, Raab M, Hari P, Iida S, Vij R, Davies F, Lesley R, Upreti V, Yang Z, Sharma A, Minella A, Lentzsch S. A phase 1 first in human (FIH) study of AMG 701, an antiBCMA half-life extended (HLE) BiTE® molecule, in relapsed/refractory (RR) multiple myeloma (MM). *Blood.* 2020;136(Suppl 1):28-29.
  73. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, Van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, Rasche L, Ye JC, Vishwamitra D, Ma X, Qin X, Campagna M, Masterson TJ, Hilder B, Tolbert JA, Renaud T, Goldberg J, Heuck C, Chari A. Pivotal phase 2 monumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5D×CD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl 16):8036.
  74. Offin M, Lavin Y, Zatzman M, Sauter JL, Ceglia N, Travis WD, Aly RG, Rimner A, Shepherd A, Simone CB II, Kris MG, Ginsberg MS, Chow A, Quintanal-Villalonga A, Shah SP, Rudin CM, Rusch VW, Adusumilli PS, Zauderer MG; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, NY. Feasibility and safety of neoadjuvant nivolumab and chemotherapy for resectable diffuse pleural mesotheliomas: results of a prospective pilot study. *J Clin Oncol.* 2024;42,(Suppl 16). [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.8003](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8003)
  75. Carlo-Stella C, Mazza R, Manier S, Facon T, Yoon S, Koh Y, Harrison S, Er J, Pinto A, Volzone F, Perrone G, Corradini P, Cazaubiel T, Hulin C, Touzeau C, Moreau P, Ocio E, Montes Gaisan C, Popat R, Leong S, Offner F, Rodriguez Otero P, Alfonso-Pierola A, Bröske A, Dekhtiarenko I, Helms H, Belli S, Rossmann E, Fauti T, Eckmann J, Moore T, Schneider M, Jacob W, Weisser M, Hutchings M, Riley C. RG6234, a GPRC5D×CD3 T cell engaging bispecific antibody, is highly active in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated intravenous (IV) and first subcutaneous (SC) results from a phase I dose-escalation study. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):397-399.
  76. Trudel S, Cohen A, Krishnan A, Fonseca R, Spencer A, Berdeja J, Lesokhin A, Forsberg P, Laubach J, Costa L, Rodriguez-Otero P, Kaedbey R, Richter J, Mateos M, Thomas S, Wong

- C, Li M, Choerung V, Vaze A, Samineni D, Sumiyoshi T, Cooper J, Harrison S. Cevostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pretreated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study. *Blood*. 2021;138:157.
77. Lesokhin AM, Richter J, Trudel S, Cohen A, Spencer A, Forsberg PA, Laubach JP, Thomas SK, Bahlis NJ, Costa LJ, Rodriguez Otero P, Mateos MV, Berdeja JG, Kaedbey R, Krishnan AY, Fonseca R, Choerung V, Cooper J, Sumiyoshi T, Wong C, Harrison SJ. Enduring responses after 1year, fixedduration cevostamab therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: early experience from a phase I study. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):4415-4417.
78. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, Syed K, Liu K, van de Donk NW, Weiss BM, Ahmadi T, Lokhorst HM, Mutis T, Sasser AK. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:384-394.
79. Krämer I, Engelhardt M, Fichtner S, Neuber B, Medenhoff S, Bertsch U, Hillengass J, Raab MS, Hose D, Ho AD, Goldschmidt H, Hundemer M. Lenalidomide enhances myeloma-specific T-cell responses in vivo and in vitro. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1139662.
80. Cho SF, Lin L, Xing L, Li Y, Wen K, Yu T, Hsieh PA, Munshi N, Wahl J, Matthes K, Friedrich M, Arvedson T, Anderson KC, Tai YT. The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide enhance the potency of AMG 701 in multiple myeloma preclinical models. *Blood Adv*. 2020;4:4195-4207.
81. Meermeier EW, Welsh SJ, Sharik ME, Du MT, Garbitt VM, Riggs DL, Shi CX, Stein CK, Bergsagel M, Chau B, Wheeler ML, Bezman N, Wang F, Strop P, Bergsagel PL, Chesi M. Tumor burden limits bispecific antibody efficacy through T cell exhaustion averted by concurrent cytotoxic therapy. *Blood Cancer Discov*. 2021;2:354-369.
82. Searle E, Quach H, Wong S, Costa L, Hulin C, Janowski W, Berdeja J, Anguille S, Matous J, Touzeau C, Michallet A, Husnik M, Vishwamitra D, Niu Z, Larsen J, Chen L, Goldberg J, Popat R, Spencer A. Teclistamab in combination with subcutaneous daratumumab and lenalidomide in patients with multiple myeloma: results from one cohort of MajesTEC2, a Phase 1b, multicohort study. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):394-396.
83. Dholaria BR, Weisel K, Mateos M-V, Goldschmidt H, Martin TG, Morillo D, Reece DE, Rodríguez-Otero P, Bhutani M, Souza AD, Oriol A, Rosiñol L, Bahlis NJ, Bakshi K, Kang L, Vandenberk L, Damiette Smit MA, Wäsch R, van de Donk N, Chari A. Talquetamab (tal) + daratumumab (dara) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated TRIMM-2 results. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):8003.
84. Matous J, Biran N, Perrot A, Berdeja J.G, Dorritie K, Van Elssen J, Searle E, Touzeau C, Anguille S, Vishwamitra D, Nguyen A, Ghosh D, Shearin E, Thornton K, Smit D, Quach H. Talquetamab + pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: safety and preliminary efficacy results from the phase 1b monumETAL2 study. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1014.
85. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, Hungria V, Salvender H, Suzuki K, Kim I, Punnoose EA, Hong WJ, Freise KJ, Yang X, Sood A, Jalaluddin M, Ross JA, Ward JE, Maciag PC, Moreau P. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1630-1642.
86. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, Pour L, Špička I, Masszi T, Doronin V, Minarik J, Salogub G, Alekseeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, Mikala G, Rosiñol L, Liberati AM, Symeonidis A, Moody V, Thuresson M, Byrne C, Harmenberg J, Bakker NA, Hájek R, Mateos MV, Richardson PG, Sonneveld P; OCEAN (OP-103) Investigators. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2022;9:e98-e110.

87. Mateos MV, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, Goldschmidt H, Larocca A, Chanan-Khan A, Sherbenou D, Avivi I, Benyamini N, Iida S, Matsumoto M, Suzuki K, Ribrag V, Usmani SZ, Jagannath S, Ocio EM, Rodriguez-Otero P, San Miguel J, Kher U, Farooqui M, Liao J, Marinello P, Lonial S; KEYNOTE-183 Investigators. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6:e459-e469.
88. Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A, Karlin L, Cavo M, Rifkin RM, Yimer HA, LeBlanc R, Takezako N, McCroskey RD, Lim ABM, Suzuki K, Kosugi H, Grigoriadis G, Avivi I, Facon T, Jagannath S, Lonial S, Ghori RU, Farooqui MZ, Marinello P, San-Miguel J; KEYNOTE-185 Investigators. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naive multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6:e448-e458.
89. Yu G, Boone T, Delaney J, Hawkins N, Kelley M, Ramakrishnan M, McCabe S, Qiu WR, Kornuc M, Xia XZ, Guo J, Stolina M, Boyle WJ, Sarosi I, Hsu H, Senaldi G, Theill LE. APRIL and TALL-1 and receptors BCMA and TACI: system for regulating humoral immunity. *Nat Immunol.* 2000;1:252-256.
90. Van Oekelen O, Gleason CR, Agte S, Srivastava K, Beach KF, Aleman A, Kappes K; PVI/Seronet team; Mouhieddine TH, Wang B, Chari A, Cordon-Cardo C, Krammer F, Jagannath S, Simon V, Wajnberg A, Parekh S. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. *Cancer Cell.* 2021;39:1028-1030.
91. Terpos E, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Briasoulis A, Gumeni S, Malandrakis P, Papanagnou ED, Migkou M, Kanellias N, Kastritis E, Trougakos IP, Dimopoulos MA. Booster BNT162b2 optimizes SARS-CoV-2 humoral response in patients with myeloma: the negative effect of anti-BCMA therapy. *Blood.* 2022;139:1409-1412.
92. Ramasamy K, Sadler R, Jeans S, Weeden P, Varghese S, Turner A, Larham J, Gray N, Carty O, Barrett J, Bowcock S, Oppermann U, Cook G, Kyriakou C, Drayson M, Basu S, Moore S, McDonald S, Gooding S, Javaid MK. Immune response to COVID-19 vaccination is attenuated by poor disease control and antimyeloma therapy with vaccine driven divergent T-cell response. *Br J Haematol.* 2022;197:293-301.
93. Abdallah AO, Mahmoudjafari Z, Atieh T, Ahmed N, Cui W, Shune L, Mohan M, McGuirk J, Remker C, Foss M, Karloff E, Fitch H, Atrash S. Neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in patients with plasma cell disorders who are on active treatment after two doses of mRNA vaccination. *Eur J Haematol.* 2022;109:458-464.
94. Wu X, Wang L, Shen L, He L, Tang K. Immune response to vaccination against SARS-CoV-2 in hematopoietic stem cell transplantation and CAR T-cell therapy recipients. *J Hematol Oncol.* 2022;15:81.
95. Frerichs KA, Verkleij CPM, Mateos MV, Martin TG, Rodriguez C, Nooka A, Banerjee A, Chastain K, Perales-Puchalt A, Stephenson T, Uhlar C, Kobos R, van der Holt B, Kruyswijk S, Kuipers MT, Groen K, Vishwamitra D, Skerget S, Cortes-Selva D, Doyle M, Zaaier HL, Zweegman S, Verona RI, van de Donk NWCJ. Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation. *Blood Adv.* 2024;8:194-206.
96. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, Lesokhin AM, Lonial S, Ludwig H, Moreau P, Patel K, Ramasamy K, Mateos MV. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J.* 2023;13:116.
97. Lancman G, Parsa K, Rodriguez C, Richter J, Cho HJ, Parekh S, Richard S, Rossi A, Sanchez L, Thibaud S, Jagannath S, Chari A. Infections and severe hypogammaglobulinemia in multiple myeloma patients treated with antiBCMA bispecific antibodies. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):10073-10074.

98. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, Cho HJ, Parekh SS, Richard S, Richter J, Rodriguez C, Rossi A, Sanchez LJ, Thibaud S, Jagannath S, Chari A. IVlg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov.* 2023;4:440-451.
99. Lancman G, Shyu M, Metzger M, Parsa K, Cho H.J, Parekh S, Richter J, Rodriguez C, Rossi A, Sanchez L, Thibaud S, Jagannath S, Chari A, Richard S. Timing and nature of infections in multiple myeloma patients treated with antiBCMA CART cells. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):7198-7199.
100. Golmohammadi M, Dima D, Albayyadhi M, Moradi A, Raza S, Douraki MJ. Pooled analysis on bispecific antibody-related toxicities in multiple myeloma. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):1953.
101. van de Donk N, Garfall A, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosiñol L, Hodin C, Stephenson T, Trancucci D, Perales-Puchalt A, Kobos R, Banerjee A, Mateos AV. Evaluation of prophylactic Tocilizumab (Toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with Teclistamab in MajesTEC-1. *Hemasphere.* 2023;7(Suppl):e43149cb.
102. Trudel S, Bahlis N.J, Spencer A, Kaedbey R, Rodriguez Otero P, Harrison S.J, Wong C, Goodman G.R, Nakamura R, Choerung V, Cooper J, Mateos MV. Pretreatment with tocilizumab prior to the CD3 bispecific cevostamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) showed a marked reduction in cytokine release syndrome incidence and severity. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):1363-1365.
103. Iida S, Ito S, Yokoyama H, Ishida T, Nagai Y, Handa H, Ito S, Kamei Y, Nakamura M, Suzuki K. Elranatamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MagnetisMM-2 and MagnetisMM-3. *Jpn J Clin Oncol.* 2024;54:991-1000.
104. Chari A, Oriol A, Krishnan A, Martinez Chamorro M, Costa L, Mateos M, Minnema M, Campagna M, Masterson T, Hilder B, Tolbert J, Renaud T, Smit M, Ramanjulu S, Rodriguez Otero P. Efficacy and safety of less frequent / lower intensity dosing of talquetamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from the phase 1/2 monumentAL1 study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):1010.
105. Lee H, Neri P, Bahlis N.J. BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms. *Blood.* 2024;143:1211-1217.
106. Bahlis NJ, Costello CL, Raju NS, Levy MY, Dholaria B, Solh M, Tomasson MH, Damore MA, Jiang S, Basu C, Skoura A, Chan EM, Trudel S, Jakubowiak A, Gasparetto C, Chu MP, Dalovisio A, Sebag M, Lesokhin AM. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29:2570-2576.
107. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodriguez-Otero P, Askari E, Mateos MV, Costa LJ, Caers J, Verona R, Girgis S, Yang S, Goldsmith RB, Yao X, Pillarisetti K, Hilder BW, Russell J, Goldberg JD, Krishnan A. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387:2232-2244.
108. Verkleij CPM, Broekmans M, Wong A, Zweegman S, Verona R, Adams H, Mutis T, Niels WCJ, Donk VD. Mechanisms of Resistance and Determinants of Response of the GPRC5D-Targeting T-Cell Redirecting Bispecific Antibody JNJ-7564 in Multiple Myeloma. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):8-9.
109. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, Michel J, Steiger S, Kilian M, Leblay N, Maity R, Sankowski R, Lee H, Barakat E, Ahn S, Weinhold N, Rippe K, Bunse L, Platten M, Goldschmidt H, Müller-Tidow C, Raab MS, Bahlis NJ. The pre-existing T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 2023;41:711-725.
110. Lee H, Ahn S, Maity R, Leblay N, Ziccheddu B, Truger M, Chojnacka M, Cirrincione A, Durante M, Tilmont R, Barakat E, Poorebrahim M, Sinha S, McIntyre J, M Y Chan A, Wilson H, Kyman S, Krishnan A, Landgren O, Walter W, Meggendorfer M, Haferlach C, Haferlach T, Einsele H, Kortüm MK, Knop S, Alberge JB, Rosenwald A, Keats JJ, Rasche L, Maura F, Neri P, Bahlis

- NJ. Mechanisms of antigen escape from BCMA- or GPRC5D-targeted immunotherapies in multiple myeloma. *Nat Med.* 2023;29:2295-2306.
111. Dhodapkar MV, Krasovsky J, Osman K, Geller MD. Vigorous premalignancy-specific effector T cell response in the bone marrow of patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med.* 2003;198:1753-1757.
  112. Garfall AL, Dancy EK, Cohen AD, Hwang WT, Fraietta JA, Davis MM, Levine BL, Siegel DL, Stadtmauer EA, Vogl DT, Waxman A, Rapoport AP, Milone MC, June CH, Melenhorst JJ. T-cell phenotypes associated with effective CAR T-cell therapy in postinduction vs relapsed multiple myeloma. *Blood Adv.* 2019;3:2812-2815.
  113. Ghermezi M, Li M, Vardanyan S, Harutyunyan NM, Gottlieb J, Berenson A, Spektor TM, Andreu-Vieyra C, Petraki S, Sanchez E, Udd K, Wang CS, Swift RA, Chen H, Berenson JR. Serum B-cell maturation antigen: a novel biomarker to predict outcomes for multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102:785-795.
  114. Sanchez E, Li M, Kitto A, Li J, Wang CS, Kirk DT, Yellin O, Nichols CM, Dreyer MP, Ahles CP, Robinson A, Madden E, Waterman GN, Swift RA, Bonavida B, Boccia R, Vescio RA, Crowley J, Chen H, Berenson JR. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol.* 2012;158:727-738.
  115. Cortes-Selva D, Casneuf T, Vishwamitra D, Stein S, Perova T, Skerget S, Ramos E, van Steenbergen L, De Maeyer D, Boominathan R, Lau O, Davis C, Banerjee A, Stephenson T, Uhlir CM, Kobos R, Goldberg JD, Pei L, Trancucci D, Girgis S, Wang Lin SX, Wu LS, Moreau P, Usmani S, Bahlis NJ, Van De Donk NWCJ, Verona R. Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): correlative analyses from MajesTEC-1. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):241-243.
  116. Chen H, Yu T, Lin L, Xing L, Cho SF, Wen K, Aardalen K, Oka A, Lam J, Daley M, Lu H, Munshi N, Anderson KC, Tai YT.  $\gamma$ -secretase inhibitors augment efficacy of BCMA-targeting bispecific antibodies against multiple myeloma cells without impairing T-cell activation and differentiation. *Blood Cancer J.* 2022;12:118.
  117. Offner F, Decaux O, Hulin C, Anguille S, Sophie Michallet A, Costa L, Touzeau C, Boyd K, Vishwamitra D, Guo Y, Niu Z, Larsen J, Chen L, Banerjee A, Goldberg J, Matous J. Teclistamab (tec) + Niroragestat (niro) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): The phase 1b MajesTEC-2 study. *Hemasphere.* 2023;7:e1257964.
  118. American Society of Hematology. MajesTEC-2: future of BCMA-targeted bispecific, gamma secretase inhibitor combo in question. *ASH clinical news.* July 2023. Accessed July 24, 2024. <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/7213/> MajesTEC-2-Future-of-BCMA-targeted-Bispecific.
  119. Samur MK, Fulciniti M, Aktas Samur A, Bazarbachi AH, Tai YT, Prabhala R, Alonso A, Sperling AS, Campbell T, Petrocca F, Hege K, Kaiser S, Loiseau HA, Anderson KC, Munshi NC. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat Commun.* 2021;12:868.
  120. Da Vià MC, Dietrich O, Truger M, Arampatzi P, Duell J, Heidemeier A, Zhou X, Danhof S, Kraus S, Chatterjee M, Meggendorfer M, Twardziok S, Goebeler ME, Topp MS, Hudecek M, Prommersberger S, Hege K, Kaiser S, Fuhr V, Weinhold N, Rosenwald A, Erhard F, Haferlach C, Einsele H, Kortüm KM, Saliba AE, Rasche L. Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR T cells in a patient with multiple myeloma. *Nat Med.* 2021;27:616-619.
  121. Truger MS, Duell J, Zhou X, Heimeshoff L, Ruckdeschel A, John M, Riedel A, Hüper S, Peter J, Walter W, Haertle L, Meggendorfer M, Topp MS, Rosenwald A, Da Via MC, Bolli N, Weinhold N, Einsele H, Haferlach C, Kortüm KM, Rasche L. Single- and double-hit events in genes encoding immune targets before and after T cell-engaging antibody therapy in MM. *Blood Adv.* 2021;5:3794-3798.

122. Feyler S, Scott GB, Parrish C, Jarmin S, Evans P, Short M, McKinley K, Selby PJ, Cook G. Tumour cell generation of inducible regulatory T-cells in multiple myeloma is contact-dependent and antigen-presenting cell-independent. *PLoS One*. 2012;7:e35981.
123. Rölinghoff M, Starzinski-Powitz A, Pflizenmaier K, Wagner H. Cyclophosphamide-sensitive T lymphocytes suppress the in vivo generation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med*. 1977;145:455-459.
124. Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, Sanchez M, Lorenzi S, D'Urso MT, Belardelli F, Gabriele L, Proietti E, Bracci L. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res*. 2011;71:768-778.
125. Zhang Z, Liu S, Zhang B, Qiao L, Zhang Y, Zhang Y. T cell dysfunction and exhaustion in cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:17.
126. Paiva B, Gaffney B, Burnett K, Castiglioni P, Angelo M, Pierce DW, Boss IW. Synergistic antitumor activity of alnucamab (ALNUC; BMS-986349; CC-93269), a BCMA 2+1 T cell engager (TCE), and celmod agents in multiple myeloma (MM) preclinical models. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):7054-7055.
127. Görgün G, Samur MK, Cowens KB, Paula S, Bianchi G, Anderson JE, White RE, Singh A, Ohguchi H, Suzuki R, Kikuchi S, Harada T, Hideshima T, Tai YT, Laubach JP, Raje N, Magrangeas F, Minvielle S, Avet-Loiseau H, Munshi NC, Dorfman DM, Richardson PG, Anderson KC. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade-Induced Immune Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4607-4618.
128. Köhnke T, Krupka C, Tischer J, Knösel T, Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B-precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. *J Hematol Oncol*. 2015;8:111.
129. Feucht J, Kayser S, Gorodezki D, Hamieh M, Döring M, Blaeschke F, Schlegel P, Bösmüller H, Quintanilla-Fend L, Ebinger M, Lang P, Handgretinger R, Feuchtinger T. T-cell responses against CD19+ pediatric acute lymphoblastic leukemia mediated by bispecific T-cell engager (BiTE) are regulated contrarily by PD-L1 and CD80/CD86 on leukemic blasts. *Oncotarget*. 2016;7:76902-76919.
130. Swamydas M, Murphy EV, Ignatz-Hoover JJ, Malek E, Driscoll JJ. Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2022;15:17.
131. Mishra AK, Schmidt TM, Martell EB, Chen AS, Dogru RE, Hematti P, Callander NS. PD1<sup>+</sup>TIGIT<sup>+</sup>2B4<sup>+</sup>KLRG1<sup>+</sup> Cells Might Underlie T Cell Dysfunction in Patients Treated with BCMA-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2024;30:191-202.
132. Danhof S, Schreder M, Knop S, Rasche L, Striffler S, Löffler C, Gogishvili T, Einsele H, Hudecek M. Expression of programmed death-1 on lymphocytes in myeloma patients is lowered during lenalidomide maintenance. *Haematologica*. 2018;103:e126-e129.
133. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander N, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Delforge M, Berdeja J, Truppel-Hartmann A, Yang Z, Favre-Kontula L, Wu F, Piasecki J, Cook M, Giralt S. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023;388:1002-1014.
134. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, Fernández de Larrea C, Martínez-López J, Moreau P, Touzeau C, Leleu X, Avivi I, Cavo M, Ishida T, Kim SJ, Roeloffzen W, van de Donk NWCJ, Dytfeld D, Sidana S, Costa LJ, Oriol A, Popat R, Khan AM, Cohen YC, Ho PJ, Griffin J, Lendvai N, Lonardi C, Slaughter A, Schechter JM, Jackson CC, Connors K, Li K, Zudaire E, Chen D, Gilbert J, Yeh TM, Nagle S, Florendo E, Pacaud L, Patel N, Harrison SJ, Einsele H. Gilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023;389:335-347.

135. Chung DJ, Pronschinske KB, Shyer JA, Wu V, Hassoun H, Landau H, et al. Immune reconstitution after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(Suppl):60-62.
136. Nadeem O, Magidson S, Midha S, O'Donnell EK, Hartley-Brown MA, Sperling AS, Redd RA, Marto M, Davie C, Ricciardi C, Choden D, Strutevant A, Alberti J, Mo CC, Laubach J, Richardson PG, Anderson KC, Munshi NC, Trippa L, Ghobrial IM. Immuno-PRISM: a randomized phase II platform study of bispecific anti- bodies in high-risk smoldering myeloma. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):206.
137. Yong, Harrison K, Mateos SJ, Moreau M-V, Donk P, NWCJvd, et al. First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PvD or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41:(Suppl 17). [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA106](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA106)
138. Subklewe M. BiTEs better than CAR T cells. *Blood Adv.* 2021;5:607-612.
139. Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med.* 2019;25:1341-1355.
140. Lonial S, Nooka AK, Thulasi P, Badros AZ, Jeng BH, Callander NS, Potter HA, Sborov D, Zaugg BE, Popat R, Degli Esposti S, Byrne J, Opalinska J, Baron J, Piontek T, Gupta I, Dana R, Farooq AV, Colby K, Jakubowiak A. Management of belantamab mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood Cancer J.* 2021;11:103.
141. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Sborov D, Suvannasankha A, Weisel K, Voorhees PM, Womersley L, Baron J, Piontek T, Lewis E, Opalinska J, Gupta I, Cohen AD. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 2021;127:4198-4212.
142. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, Gonzalez R, Sborov DW, Wagner C, Dima D, Hashmi H, Kocoglu MH, Atrash S, Simmons G, Kalariya N, Ferreri C, Afrough A, Kansagra A, Voorhees P, Baz R, Khouri J, Alsina M, McGuirk J, Locke FL, Patel KK. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023;41:2087-2097.
143. Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, Rodriguez-Otero P, Paiva B, van de Donk NWCJ, Martin T, Suvannasankha A, De Braganca KC, Corsale C, Schecter JM, Varsos H, Deraedt W, Wang L, Vogel M, Roccia T, Xu X, Mistry P, Zudaire E, Akram M, Nesheiwat T, Pacaud L, Avivi I, San-Miguel J. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood.* 2023;141:219-230.
144. Van Oekelen O, Nath K, Mouhieddine TH, Farzana T, Aleman A, Melnekoff DT, Ghodke-Puranik Y, Shah GL, Lesokhin A, Giral S, Thibaud S, Rossi A, Rodriguez C, Sanchez L, Richter J, Richard S, Cho HJ, Chari A, Usmani SZ, Jagannath S, Shah UA, Mailankody S, Parekh S. Interventions and outcomes of patients with multiple myeloma receiving salvage therapy after BCMA-directed CAR T therapy. *Blood.* 2023;141:756-765.
145. Touzeau C, Krishnan AY, Moreau P, Perrot A, Usmani SZ, Manier S, Cavo M, Chamorro CM, Nooka AK, Martin TG, Karlin L, Leleu X, Bahlis NJ, Besemer B, Pei L, Verona R, Girgis S, Uhlir C, Kobos R, Garfall AL. Efficacy and safety of teclistamab (tec), a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bis-specific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) after exposure to other BCMA-targeted agents. *J Clin Oncol.* 2022;40:8013.
146. Jakubowiak AJ, Anguille S, Karlin L, Chari A, Schinke C, Rasche L, Miguel JS, Campagna M, Hilder BW, Masterson MS TJ, Qin X, Renaud T, Tolbert J, Vishwamitra D, Skerget S, Moreau P. Updated results of talquetamab, a GPRC5D×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with prior exposure to T-cell redirecting therapies: results of the phase 1/2 MonumentAL-1 study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3377.

## PLAZMA HÜCRE BOZUKLUKLARINDA HÜCRESEL İMMÜNOTERAPİ

### ÖZET

Hematolojik kanserlerde yeni eğilim hücresel immünoterapinin yükselen ivmesini yaşadığımız dönemi özetleyen bu bölümde kimerik antijen reseptör T-hücre (CAR-T) ve tedavi süreçleri özetlenecektir. Mevcut tüm tedavi seçenekleriyle ancak 3-4 ay progresyonsuz sağkalımı (PFS) olan bir hasta grubunda tek uygulama ile 2-3 yıl süren %30 PFS elde edebilen CAR-T hızla ruhsata ulaşmıştır. Mevcut iki ruhsatlı Ciltacell ve Idecell dışında çok sayıda ticari ve akademik CAR-T gerçekleştirilmektedir. Bu ikinci jenerasyon anti-B-hücre olgunlaşma antijeni (BCMA) CAR-T leri non-BCMA hedeflere yönelik tek veya dual hedefli CAR-T'ler izlemektedir. Tümünde %90-100 arası yanıt oranları ve takip süresi uzadıkça artan önceki tedavilerden daha uzamış PFS'ler görülmektedir. Yeni teknoloji ile bispesifik CAR-T, fast-CAR-T, in vivo CAR-T gibi gelişmeler bu tedavinin hem daha etkili hem de daha çok hastaya ulaşılabilir olmasının önünü açmaktadır.

### GİRİŞ

Multipl myelom (MM) ve AL amiloidoz tanısı konan hastaların yaşam süresi, anti-CD38 monoklonal antikolar, immünomodülatör ilaçlar ve proteazom inhibitörlerinin (PI) başlangıç tedavilerine girmesiyle katlanarak artmıştır. Monoklonal antikoların ortaya çıkmasından önce tanı konan ve tedavi edilen hastalar, anti-CD38 ve ikinci nesil immünomodülatör ilaçlar (IMiD) ve PI içeren üçlü kombinasyonlarla tedavi edilirken 3 yıla kadar progresyonsuz sağkalım (PFS) elde edilebiliyordu. Ancak hastalar sonunda relaps göstermekte ve bu durum, üçlü sınıf ilaca maruz kalmış veya refrakter (TCR) hasta profiline yol açmaktadır. Bu hastalar için antikor-ilaç konjugatları, bispesifik-trispesifik T-hücre bağlayıcıları ve nihayetinde kimerik antijen reseptör T-hücreleri (CAR-T) gibi yeni ilaç sınıfları, relaps-refrakter multipl myelom (RRMM) hastalarının tedavisine tanıtılmıştır. Daha önce %30'a kadar genel yanıt oranı (ORR) başarılı kabul edilirken, bu yeni ajanlarla, 4'ten fazla tedavi hattı almış yüksek derecede refrakter hastalarda yaklaşık %60 ORR rutin hale gelmiştir. Bu başarı oranı, ilaç firmalarını ve araştırmacıları bu yeni terapileri yeni tanı almış MM tedavisine doğru yönlendirmeye teşvik etmiştir (1).

### Dr. Meral Beksaç

İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı  
Ankara Liv Hastanesi, İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

### E-posta:

mbeksac56@gmail.com

### Anahtar Sözcükler

CAR-T (kimerik antijen reseptör T lenfosit), Multipl myelom, BCMA (B-hücre olgunlaşma antijeni)

CAR-T hücreleri, malign plazma hücrelerinin yüzeyindeki myeloma spesifik hedefleri tanıyacak şekilde genetik olarak modifiye edilmiş hücrelerdir. B-hücre olgunlaşma antijeni (BCMA), G protein-coupled reseptör sınıf C grup 5 üye D (GPCR5D), CD38, CD138, CD44v6, CD19, kappa hafif zincir, FcRH5, SLAMF7, integrin  $\beta$ 7, NKG2D, semaphorin-4A ve TACI, bu myeloma antijenleri arasında sayılabilir. Ayrıca, ikili antijenler de hedeflenebilir. Bu reseptörler, CD3 $\zeta$  aktive edici domain, transmembran domain, intrasellüler kostimülatör domain, menteşe bölgesi ve ekstrasellüler tek zincirli değişken fragman (scFv) içerir. Son çalışmalara dayanarak, CAR'lar daha iyi bağlanma, etkinlik ve kalıcılığı artırmak, advers olayları azaltmak amacıyla geliştirilmektedir. Şu anda beş nesil CAR-T hücresi bulunmaktadır. Lisanslı tüm CAR'lar ikinci nesil teknolojiye aittir. Üçüncü nesil CAR-T, yani evrensel sitokin-aracılı öldürme için yönlendirilmiş T-hücreleri, sitokin üretme kapasiteleriyle farklılık gösterir. Sonuç olarak, CAR-T'nin yaşam süresi ve etkinliği artabilmektedir (2).

CAR-T tedavilerinin klinik temeli, hastadan lenfiferiz yoluyla toplanan T-hücrelerinin vektör ile transfeksiyonu, in vitro GMP koşullarında genişletilmesi ve lenfodeplezyon tedavisi görmüş hastaya transfüzyonundan oluşan adımları kapsar. Akut lösemide CAR-T terapilerinin başarısının ardından, yeni anti-BCMA CAR-T'ler plazma hücre bozukluklarında faz III çalışmalarında çok başarılı sonuçlar vermiştir. Yakın zamanda CARTITUDE-1 çalışmasının uzun vadeli takibi, CAR-T sonrası 3 yıl boyunca süren tam yanıt (CR) ile myelomada kür için oldukça umut verici olduğunu göstermektedir. Hangi hastaların CAR-T tedavisinden en çok fayda sağlayacağı araştırıldığında tümör yükü, az az sayıda tedavi almış, önceden bispesifik almamış olmak, düşük ferritin düzeyi, ekstrasellüler hastalığın olmaması gibi özellikler ortaya çıkmıştır.

CAR-T hücrelerine karşı çok farklı çoklu mekanizmalar sonucunda direnç gelişebilir: BCMA ekspresyonunda kayıp/azalma veya malign hücrelerden salınan çözünür BCMA'da artış. Bunlar, gamma-sekretaz inhibitörleri ile veya ikili hedefler ya da BCMA dışı hedefler geliştirilerek aşılabilir. Daha önceki tedavilerden kaynaklanan T-hücresi yorgunluğu, iyi kalitede T-hücresi toplanmasını ve aktivitesini engelleyebilir.

CAR-T'ye erişimin olmaması veya üretim hızı nedeniyle çok uzun damar-damar süresi de tedaviyle ilişkili sorunlardır. Üretim sürelerini azaltmak için FasT-CAR teknolojilerinin geliştirilmesi, viral vektör tabanlı yaklaşımlar yerine transpozon tabanlı vektörlerin üretimi, in vivo CAR-T, allojenik CAR-T veya CAR-NK (doğal öldürücü) hücrelerin üretimi, erken ve geç faz klinik çalışmalarda kullanılan yeni teknikler arasındadır. Daha önce bu konuda iki derlemede ilgili gelişmeler sunulmuştur (3,4).

## BCMA CART TEDAVİ GELİŞİMİ

RRMM hastalığı için üretilen ilk CAR-T hücreleri BCMA'yı hedeflemiş ve ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nde tasarlanmıştır. Bu hücre, bir murine scFv ve bir 4-1BB kostimülatör domain içeriyordu. Erken faz çalışması, medyan 7,5 tedavi hattı almış 24 RRMM hastasıyla gerçekleştirilmiş ve ORR %81, CR oranı %13 olarak rapor edilmiştir. Ide-cel ile yapılan ilk faz 1 çalışması, 33 RRMM hastasını içermiş ve ORR %85 olmuştur. 2021'de FDA, 140 RRMM hastası için Ide-cel'i, 4 veya daha fazla tedavi hattı almış hastalarda ORR %73 ile sonuçlanan KarMMA çalışmasıyla onaylamıştır (Mart 2021). Faz 2 KarMMA-2 çalışmasının 2a kolunda, indüksiyon tedavisinden (OPKHN ve lenalidomid idamesi dahil) 18 ay içinde ilerleyen hastalar yer alırken, 2c kolunda OPKHN sonrası VGPR'den daha kötü yanıt alan hastalar dahil edilmiştir. 2a kolunda ORR %83,8, PFS 11,4 ay, 2c kolunda ise ORR %87,1 (medyan PFS'ye

ulaşılmadı) olarak belirlenmiştir. Faz 1 KarMMa-4 çalışması, yüksek riskli yeni tanı almış MM (HR NDMM) hastaları için tasarlanmış olup sonuçları henüz yayınlanmamıştır. KarMMa-7 çalışması, RRMM hastalarında Ide-cel'in diğer tedavilerle kombinasyonunun etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmak için tasarlanmıştır.

LCAR-B38M, Çin'de üretilen yüksek spesifiklikte bir anti-BCMA CAR-T hücesidir. İki devid içerir ve BCMA'ya yüksek afinitesi vardır. LEGEND-2 çalışmasında, 57 RRMM hastasında etkinlik araştırılmış ve %88 ORR, %74 CR oranı rapor edilmiştir. Medyan PFS ve OS oranları sırasıyla 18 ve 55,8 ay olarak bulunmuştur.

Ciltacabtagene autoleuvel (Cilta-cel), LCAR-B38M ile aynı BCMA bağlanma bölgesini kullanır ve iki farklı BCMA reseptörüne bağlanmak için iki ağır zincir içerir. İlk Cilta-cel çalışması, faz 1b CARTITUDE-1 çalışmasıdır. Burada, medyan 6 önceki tedavi almış 97 RRMM hastası dahil edilmiştir. ORR %97,9, sCR oranı 27,7 ay takipte %82,5 olarak rapor edilmiştir. Medyan PFS ve OS oranları sırasıyla 34,9 ay ve 36 ayda %63'tür. CARTITUDE-2 araştırması, diğerlerinden farklı olarak 1-3 tedavi hattı almış hastaları kapsamıştır. ORR %88,9, medyan yanıt süresi 0,9 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarda Ciltacell ruhsatlandırılmıştır (Şubat 2022).

Tamamen insan kaynaklı CAR-T tedavileri, immünojeniteyi azaltmak için sonraki yıllarda geliştirilmiştir. Bu yöntemle üretilen CAR-T'yi alan 25 RRMM hastasında, medyan PFS 65 hafta ve ORR %92 bulunmuştur. Çin'de onaylanan bir diğer tamamen insan kaynaklı CAR-T hücesi, dördüncü hat tedavide kullanılan equecabtagene autoleuvel'dir (CT103A). Bu yöntem, geleneksel anti-BCMA tedavilerinden farklı olduğu için daha önce CAR-T tedavisi almış hastalarda kullanılabilir. FUMANBA-1 çalışmasında, hastaların %11,4'üne ikinci bir CAR-T tedavisi uygulanmış ve hesaplanan CR/sCR oranı %74,3, ORR ise %96 olmuştur. Bir diğer tamamen insan kaynaklı CAR-T çalışması, Zevor-cel'in etkinliğini araştıran LUMMICAR-1'dir. Dört veya daha fazla tedavi almış 102 RRMM hastasında ORR %92,8 olarak belirlenmiştir. Buna karşılık, PHE885, in vivo CAR-T çoğalmasını sağlayan T charge platformunu kullanan tamamen insan kaynaklı bir başka CAR teknolojisidir. Üretim süresi bu nedenle iki günden azdır. 46 RRMM hastasıyla yapılan çalışmada ORR %98'dir (NCT04318327).

Hücre yüzeyi stabilitesini artırmak ve immünojeniteyi azaltmak için geliştirilen bir diğer anti-BCMA teknolojisi, sentetik D-Domain içeren ddBCMA CAR-T teknolojisidir. Otuz üç RRMM hastasını içeren bir çalışmada, ORR %100, CR/sCR oranı %71 olmuştur. Yine, faz 2 iMMagine-1 çalışmasında etkinliği araştırılan Anitocabtagene autoleuvel, bu yöntemle geliştirilmiş ve %100 yanıt oranı vermiştir.

Son olarak, immünojeniteyi ve T-hücesi yorgunluğunu azaltmak için BCMA'ya karşı allojenik CAR-T ve CAR-NK hücre çalışmaları yapılmıştır. Birden fazla avantajı vardır; bunlar arasında hazır kullanılabilirlik, daha genç donörler ve daha düşük maliyetler yer alır. UNIVERSAL çalışmasının A kolunda, ALLO-715 CAR-T 43 RRMM hastasına uygulanmış ve %55,8 ORR gözlenmiştir. Faz 1 P-BCMA-ALLO1 çalışmasında, viral olmayan transpozon sistemi olan piggyBac kullanılmış ve RRMM hastaları için tasarlanmıştır. Bu sistem, TCR beta zinciri 1 ve beta-2 mikroglobulini devre dışı bırakmak için kullanılır. Bu sistem, viral vektörlere kıyasla daha basit ve ucuzdur (NCT04960579). FT576, indüklenmiş pluripotent kök hücreden türetilmiş BCMA CAR-NK, fare modellerinde sürdürülebilir anti-tümör aktivite göstermiştir. Daratumumab ile kombinasyonunun araştırıldığı bir faz-1 klinik deneme devam etmektedir (NCT05182073).

## BCMA DIŞINDA CAR-T HEDEFLERİ

CAR-T terapilerinde direnç mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, BCMA dışındaki hedeflerin araştırılmasına ve birden fazla reseptörü hedefleyen CAR-T hücrelerinin geliştirilmesine yol ađmıŐtır.

### GPRC5D

GPRC5D, BCMA dışında MM hastalarında kullanılabilecek etkili bir hedef moleküldür. MCARH109, GPRC5D'ye karşı geliştirilen ilk CAR-T'dir; insanlaştırılmış, lentiviral vektörlere modifiye edilmiş ve 4-1BB kostimülatör domain iğer. Dört veya daha fazla tedavi hattı almış 17 RRMM hastasında ORR %71 olmuştur. Sonraki geliştirilen OriCAR-017 molekülünü alan 10 hastada ORR %100'dür. Ayrıca, hem GPRC5D hem de BCMA'yı tanıyan ikili afinite CAR-T hücreleri, etkinliği artırmak için üretilmiştir. Murine BCMA ve insan GPRC5D'den oluşan bu molekülün çalışmasında, 21 RRMM hastasında ORR %86 olmuştur.

### FCRH5

FCRH5, immünooglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve malign plazma hücrelerinde normal plazma hücrelerine kıyasla üç kat daha sık bulunur. BCMA ve FcRH5'e yönelik ikili hedef CAR-T çalışmaları, fare ksenograft modellerinde yürütölmekte ve güçlü tümör spesifik yanıtlar sağlamaktadır.

## DIĞER HEDEFLER

CD19, olgun MM hücrelerinde yaygın olarak bulunmaz, ancak varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Bu nedenle, BCMA ile ikili hedef olarak etkinliği araştırılmıştır. GC012F, FastCAR-T teknolojisine geliştirilen BCMA-CD19 bispesifik CAR-T'dir. Yirmi dokuz RRMM hastasında ORR %93,1, sCR oranı %82,8 olarak gösterilmiştir.

Bir diğer hedef, SLAMF7 olarak da bilinen CS1'dir. Murine kaynaklı CS1-BCMA bispesifik CAR-T hücre terapisinin etkinliğini araştıran bir çalışmada, 16 RRMM hastasında ORR %81 bulunmuştur. Benzer şekilde CD38 ile kombine bispesifik CAR-T'ler de denenmiştir. TACI, BCMA gibi TNFR süper ailesinden bir reseptördür ve myeloma hücrelerinde normal hücrelere kıyasla aşırı eksprese edilir. Bu iki reseptörün iki ligandı, B-hücre aktive edici faktör ve proliferasyon indükleyici ligand (APRIL) olarak adlandırılır. AUTO2 çalışmasında, APRIL ligandı üretilmiş, ancak ORR %45,5 ile diğer CAR-T'lere kıyasla başarılı bulunmamıştır. Trimerik APRIL tabanlı CAR-T (TRIPRIL) üretilmiş ve klinik denemelerde kullanılmaya başlanmıştır (NCT05020444).

## RUHSATLI CAR-T ÜRÜNLERİ

Şu anda FDA ve EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından onaylanmış iki anti-MM CAR-T ürünü bulunmaktadır: Ide-cel ve Cilta-cel. KarMMA çalışmasının ilk faz II çalışması, en az üç önceki rejim almış 128 RRMM hastasında yürütölmüŐ ve medyan 13,3 ay takipte %81 ORR ve %39 CR oranı gözlenmiştir. Medyan PFS ve OS oranları sırasıyla 12,1 ve 19,4 aydır. Sitokin salınım sendromu (CRS) %84, nörotoksisite %18 oranında gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, 2021'de FDA tarafından RRMM için onaylanan ilaç kullanılmaya başlanmıştır. Bir diğer FDA onaylı BCMA hedefli CAR-T çalışması olan CARTITUDE-1'de, Ciltacabtagene Autoleuce'l'in etkinliği araştırılmış ve 2022'de FDA tarafından onaylanmıştır. 2024'te Cilta-cel, bir veya daha fazla önceki tedavi hattı almış ve IMiD refrakterliği olan RRMM hastaları için onaylanmıştır. Aynı yıl, Ide-cel, iki veya

daha fazla tedavi hattı almış üçlü sınıf dirençli MM hastaları için onaylanmıştır. Ide-cel ve Cilta-cel'in onaylanmasının ardından, açık etiketli faz 3 küresel çalışmalar başlatılmıştır. Bunlardan biri KarMMA-3 çalışmasıdır. Bu çalışma, 2-4 tedavi hattı almış 386 RRMM hastasında yürütülmüş, Ide-cel standart tedavi koluna (SOC: DPd/PVd/Rd/Kd/EPd) kıyasla anlamlı bir PFS avantajı sağlamıştır. Hastalık progresyonu ve ölüm, SOC'ye kıyasla %51 daha azdır. ORR %42, hastaların %39'u CR elde etmiştir. Diğer çalışma, CARTITUDE-4 çalışmasıdır. Bir-3 tedavi hattı almış 419 RRMM hastasında, Cilta-cel'in SOC (PVd/DPd) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. ORR, Cilta-cel kolunda %85, SOC'de %67 olarak belirlenmiştir. On iki aylık PFS, %75,9'a karşı %48,6 olarak bulunmuştur.

## GELECEKTE CAR-T TEDAVİLERİ NASIL KONUMLANDIRILACAK?

CAR-T tedavilerinin nüks hastalardaki üstün başarısı yeni tanı hastalarda kullanımını araştıran klinik çalışmalarının önünü açmıştır.

Faz 3 CARTITUDE-5 çalışması, transplanta uygun olmayan yeni tanı almış hastalarda Cilta-cel'in etkinlik ve güvenliğini değerlendiren randomize, açık etiketli, çok merkezli, bir çalışmadır. Cilta-cel, VRd sonrası Rd idamesi ile karşılaştırılmaktadır. Sonuçlar henüz yayınlanmamıştır (NCT04923893).

Diğer faz 3 denemesi, CARTITUDE-6, DVRd ile indüksiyon tedavisini takiben, OPKHN, DVRd konsolidasyonu ve lenalidomid ile idame tedavisine karşı, DVRd ile indüksiyon tedavisi ardından tek doz Cilta-cel ve ardından lenalidomid ile idame tedavisinin etkinliğini karşılaştırır. Bu çalışma henüz sonlanmamış ve yayınlanmış bir sonucu yoktur (NCT05257083).

Faz 3 KarMMA-9 denemesi (NCT06045806), bir tür idame çalışmasıdır. OPKHN ardından CR'den daha kötü yanıt veren YTMM hastalarında Ide-cel artı lenalidomid ile lenalidomid idame tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırır. Bu çalışma tamamlandığında, CAR-T terapileri sonuçlara bağlı olarak uygulamada yer bulabilir.

Devam eden bir diğer faz 3 çalışması, GPRC5D'ye karşı geliştirilen Arlo-Cel'dir. QUINTESSENTIAL-2 (NCT06615479), RRMM'li yetişkinlerde Arlo-Cel'in standart bakıma (SOC) karşı etkinlik ve güvenliğini karşılaştıran randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmanın iki kolu vardır. A kolunda, tek doz Arlo-cel infüzyonu bulunur. Bu kolda, Arlo-cel infüzyonundan önce DPd veya Kd ile köprü tedavisi uygulanır. B kolunda, uygulayıcının tercihine göre DPd veya Kd, standart tedavi olarak uygulanır. Birincil sonlanım noktası PFS ve MRD negatifliğidir. İkincil sonlanım noktalarında OS, ORR, MRD negatifliği, CR, yanıt kadar geçen süre, yanıt süresi, farmakokinetik ve hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi ve güvenlik yer alır. Sonuçlar henüz yayınlanmamıştır.

Ticari CAR-T erişimine karşı birçok engel nedeniyle, bu sorunları çözmek için akademik CAR-T üretimi bir çözüm olarak öne çıkmaktadır. ARI002h (Cesnicabtagene Autoleucel), Barselona'da BCMA'ya yönelik ilk akademik CAR-T ürünüdür. Bu yapı, 4-1BB tabanlı, insanlaştırılmış scFv içeren otolog bir CAR-T hücresi ürünüdür. Altmış RRMM hastasıyla yapılan bir çalışmada, ilk üç ayda ORR %95 (CR: %58) olmuştur. Medyan PFS 15,8 ay, medyan OS ise 23,1 ay medyan takipte ulaşılmamıştır. CRS oranı %90, 3-4. derece %5'tir. Hafif ICAN, sadece 2 hastada rapor edilmiştir.

HBI0101, İsrail'de üretilen bir diğer akademik BCMA-CAR-T ürünüdür. Faz 1b/2 klinik deneme sonuçlarına göre, ORR %90 (CR: %56), MRD negatifliği %70, 12,3 ay medyan takipte elde edilmiştir. Herhangi bir derecede CRS oranı %96 (3. derece: %14), nörotoksitesite oranı %6 olup ciddi olay bildirilmemiştir. Çin'in iki akademik CAR-T ürünü vardır: Zevor-cel ve Eque-cel. Zevor-cel, tamamen insan kaynaklı anti-BCMA CAR-T

hücrelidir ve etkinliği şu anda LUMMICAR STUDY 1'den (NCT03975907) faz I/II verileriyle değerlendirilmektedir. Sonuçlar oldukça başarılıdır ve %100 ORR göstermektedir. Equecel, FUMANBA-2 araştırmasında (NCT05181501) etkinliği incelenen tamamen insan kaynaklı anti-BCMA CAR-T hücrelidir ve %100 ORR göstermiştir.

Anito-cel, daha önce CAR-T-ddBCMA olarak bilinen, alternatif bir yöntemle geliştirilen ve yeni bir sentetik D-domain içeren anti-BCMA CAR-T'dir. Bu yaklaşım, CAR-T hücrelerinin etkinliğini artırır. iMMagine-1 çalışması, relaps/refrakter MM hastalarında %100 ORR bildirmiştir (NCT05396885). Öte yandan, Würzburg Üniversitesi Kliniği'nde, Prof. M. Hudecek'in laboratuvarında, viral olmayan Sleeping Beauty transpozon tabanlı mRNA/minisirkül DNA teknolojisi kullanılarak oldukça etkili ve ekonomik bir SLAMF7 CAR-T üretilmiş ve etkinliği CARAMBA çalışmasında (Faz-I/IIA; EudraCT: 2019-001264-30) değerlendirilmektedir.

BCMA'yı hedefleyen sterik olarak optimize edilmiş bir CAR-T hücresi olan NXC-201'in özellikleri NEXICART-2 çalışmasında araştırılmış (NCT06097832), relaps/refrakter AL amiloidoz hastalarında etkinliğini incelemiş ve %100 ORR ortaya koymuştur.

## CAR-T'YE DİRENÇ SORUNU

Direnç mekanizmaları, CAR-T tedavilerinin önündeki başlıca engellerden biridir ve bu süreçlerin üstesinden gelmek, tedavi sonuçlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Direnç, esas olarak üç ana nedenden kaynaklanır. Bunlar yakın tarihli bir derlemede ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Birincisi tümörün kendi özellikleriyle, ikincisi konak faktörleriyle ve son olarak CAR-T ile ilgili faktörlerle ilgilidir.

Tümörle ilgili faktörler arasında yüksek tümör yükü, sitogenetik riskler ve EMD yer alır. Gagelmann ve diğerleri tarafından bildirilen MyCARE modeli, CAR-T sonrası erken relaps riskini tahmin edebilir. Bu skor, EMD varlığı, plazma hücre lösemisi, IMiD refrakterliği ve lenfodeplezyon sırasındaki ferritin seviyesini içerir. Bu model, dört risk faktöründen hiçbirinin olmaması durumunda 5 aylık relaps oranını %7, tümünün varlığında ise %53 olarak hesaplar. Antijen kaybı da tümör hücreleriyle ilgili önemli bir sorundur. KarMMA çalışmasında, hastaların %4'ünde BCMA kaybı gözlenmiş ve sonraki çalışmalar bialelik delesyonları ve diğer mutasyonları neden olarak tanımlamıştır. Ancak, CAR-T hücrelerinin işlev görmesi için belirli bir eşik seviyesinde BCMA ekspresyonu gereklidir. Bunu ele almak için BCMA bağımsız hedefler veya ikili terapiler geliştirilmiştir. BCMA'nın gamma sekretazlar tarafından kesilmesi, hücre yüzeyinden ayrılmasına neden olur ve çözünür BCMA miktarını artırır; bu, bir diğer direnç mekanizmasıdır. Oral gamma sekretaz inhibitörü JSMD194'ün CAR-T terapisiyle eşzamanlı kullanıldığı bir çalışmada, antijen bağlanma kapasitesi yaklaşık 20 kat artmış ve ORR %100 olmuştur.

CAR-T'lerin tümör mikroçevresindeki sorunları, EMD gibi tümör bölgelerine ulaşımı içerir. EMD, daha kısa yanıt süresiyle ilişkilidir. Myeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler, tümörle ilişkili makrofajlar ve düzenleyici T hücreleri tarafından kontrol edilen immünosupresif ortamlar, bu alanda CAR-T hücrelerinin geliştirilmesiyle aşılabilir; örneğin, NKG2D ekspresyon eden CAR-NK hücrelerinin üretimi, anti GM-CSF inhibitörü Lenzilumab eklenmesi ile aşılabilir.

CAR-T ile ilgili faktörler de direnç mekanizmalarının gelişiminde iyileştirilebilir bir faktör olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, CAR-T hücresi üretim teknolojileri her yeni nesilde etkinliği daha da artırmayı amaçlamıştır. Örneğin; tamamen insanlaştırılmış veya sentetik bağlanma domainleri immünojeniteyi azaltmayı hedefler. CD28 kostimülatör bölgesi, 4-1BB'ye kıyasla daha yavaş aktive olur, ancak kalıcılığı daha uzundur. Ide-cel hücrelerine PI3K inhibitörünün eklenmesi, ex vivo ortamda bellek benzeri T-hücrelerini artırabilir.

CAR güçlendiricilerin geliştirilmesi, bu alandaki en son ilerlemeler arasındadır. CAR-T hücresi, immünomodülatör bir ligand eklenerek IL-2 sinyal yolunu seçici olarak aktive edebilir. Böylece, IL-2 ile ilgili toksisiteler azalırken T-hücresi aktivasyonu ve anti-tümör aktiviteler artar. Daha hızlı üretim, CAR-T hücrelerinin etkinliğini artırır. Örneğin, FasT-CAR bu ihtiyaca dayalı olarak geliştirilmiştir. Diğer yöntemlerle damar-damar süresi 6 haftaya kadar sürebilirken, bu süre 2 günden daha aza indirilmiştir. Bu bağlamda, allojenik CAR-T ve CAR-NK teknolojilerinin hazır kullanılabilir doğası nedeniyle uygulama süresinin daha kısa olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca, son çalışmalar, HLA-E'nin aşağı regülasyonu yoluyla selinexor'un CAR-NK terapilerine eklenmesinin sonuçlara olumlu katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Son olarak, in vivo CAR-T transdüksiyonu ve genişlemesinin uygulanabilirliğini gösteren erken sonuçlar, ex vivo aferez ve genişletme prosedürlerini bypass ederek erişimi hızlandıran çığır açıcı bir ilerlemedir. ESO-T01 (NCT06691685), bu amaçla üretilen, nanobody hedefi, lentiviral vektör, anti-BCMA ve insanlaştırılmış in-vivo çoğalma kabiliyetine sahip bir CAR-T hücresidir. Dört hastaya uygulanmış ve sonuçları paylaşmıştır. Özellikle in-vivo tümör homing kabiliyeti ve infiltrasyondaki başarısı nedeniyle, özellikle EMD hastalarında umut verici görünmektedir. Son ASH kongresinde sunulan ilk üç hasta sonuçları, KLN-1010'da olduğu gibi in vivo lentiviral gen tedavisini işaret etmektedir (NCT07075185). Tüm bu gelişmeler, yakın gelecekte miyelomun daha yaygın ve başarılı immünoterapisi için umut vaat etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111:2516-2520.
2. Nasiri F, Asaadi Y, Mirzadeh F, Abdolahi S, Molaei S, Gavvani SP, Rahbarizadeh F. Updates on CAR T cell therapy in multiple myeloma. *Biomark Res*. 2024;12:102.
3. Vural E, Beksaç M. Current anti-myeloma chimeric antigen receptor-T cells: novel targets and methods. *Balkan Med J*. 2025;42:301-310.
4. Vural E, Beksaç M. Resistance mechanisms in multiple myeloma immunotherapy. *Türkiye Klinikleri*. 2025. P59-64.
5. Nasiri F, Asaadi Y, Mirzadeh F, Abdolahi S, Molaei S, Gavvani SP, Rahbarizadeh F. Updates on CAR T cell therapy in multiple myeloma. *Biomark Res*. 2024;12:102.
6. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, Rose JJ, Wang M, Lam N, Stetler-Stevenson M, Salem D, Yuan C, Pavletic S, Kanakry JA, Ali SA, Mikkilineni L, Feldman SA, Stroncek DF, Hansen BG, Lawrence J, Patel R, Hakim F, Gress RE, Kochenderfer JN. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2267-2280.
7. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, Raje N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Cavo M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Rambaldi A, Reece D, Petrocchi F, Massaro M, Connarn JN, Kaiser S, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel J. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384:705-716.
8. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Jagannath S, Madduri D, Liedtke M, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma: KarMMa-2 update. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1023.
9. Zhao WH, Liu J, Wang BY, Chen YX, Cao XM, Yang Y, Zhang YL, Wang FX, Zhang PY, Lei B, Gu LF, Wang JL, Yang N, Zhang R, Zhang H, Shen Y, Bai J, Xu Y, Wang XG, Zhang RL, Wei LL, Li ZF, Li

- ZZ, Geng Y, He Q, Zhuang QC, Fan XH, He AL, Zhang WG. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2018;11:141.
10. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, Avigan D, Deol A, Httut M, Lesokhin A, Munshi NC, O'Donnell E, Stewart AK, Schecter JM, Goldberg JD, Jackson CC, Yeh TM, Banerjee A, Allred A, Zudaire E, Deraedt W, Olyslager Y, Zhou C, Pacaud L, Madduri D, Jakubowiak A, Lin Y, Jagannath S. Ciltacabtagene Autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2023;41:1265-1274.
  11. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Manasanch EE, Vanasse D, Brudno JN, Mann J, Sherry R, Goff SL, Yang JC, Lam N, Maric I, Wang HW, Yuan CM, Stroncek DF, Highfill SL, Fellowes V, Ganadan M, Patel R, Rosenberg SA. Fully human BCMA CAR T cells for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2022;6:2167-2178.
  12. Zhang M, Zhou L, Zhao H, Zhang J, Wei G, Wang J, et al. Safety and efficacy of Zevorcabtagene autoleucl in relapsed/refractory multiple myeloma: LUMMICAR-1 study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):479.
  13. Mailankody S, Matous JV, Chhabra S, Liedtke M, Sidana S, Oluwole OO, et al. Allogeneic BCMA-targeting CAR T cells in relapsed/refractory multiple myeloma: UNIVERSAL study. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):456-457.
  14. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-targeted CAR T cells for relapsed/refractory multiple myeloma: MCRH109 phase 1 trial. *N Engl Med.* 2023;388:1191-1201.
  15. Shi M, Wang J, Huang H, Zhang J, Liu J, Huang B, et al. GPRC5D-targeted CAR T-cell therapy OriCAR-017 in relapsed/refractory multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2023;24:e255-e262.
  16. Fan X, Zhao Y, Zhang J, Chen Y, Wang J, Huang H, et al. Dual-targeting BCMA and CD19 CAR T cells (GC012F) in relapsed/refractory multiple myeloma: A phase 1 study. *Blood Adv.* 2022;6:2510-2519.
  17. Costa LJ, Derman BA, Bal S, Sidana S, Chhabra S, Silbermann R, et al. Idecabtagene vicleucl versus standard regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: KarMMA-3 trial. *N Engl J Med.* 2023;388:1002-1014.
  18. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V, Fernández de Larrea C, Martínez-López J, Moreau P, Touzeau C, Leleu X, Avivi I, Cavo M, Ishida T, Kim SJ, Roeloffzen W, van de Donk NWCJ, Dytfeld D, Sidana S, Costa LJ, Oriol A, Popat R, Khan AM, Cohen YC, Ho PJ, Griffin J, Lendvai N, Lonardi C, Slaughter A, Schecter JM, Jackson CC, Connors K, Li K, Zudaire E, Chen D, Gilbert J, Yeh T, Nagle S, Florendo E, Pacaud L, Patel N, Harrison SJ, Einsele H. Ciltacabtagene autoleucl versus standard of care in relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-4 trial. *N Engl J Med.* 2023;389:335-347.
  19. Usmani SZ, Mateos MV, Leleu X, Gay F, Weisel K, Oriol A, et al. Ciltacabtagene autoleucl in newly diagnosed multiple myeloma: CARTITUDE-5 study design. *ClinicalTrials.gov.* 2023;NCT04923893.
  20. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Ciltacabtagene autoleucl versus standard therapy in newly diagnosed multiple myeloma: CARTITUDE-6 study design. *ClinicalTrials.gov.* 2023;NCT05257083.
  21. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Raju N, Lonial S, Berdeja JG, et al. Idecabtagene vicleucl maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: KarMMA-9 study design. *ClinicalTrials.gov.* 2023;NCT06045806.
  22. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Ailawadhi S, Nikhil M, et al. Arlocabtagene autoleucl targeting GPRC5D in relapsed/refractory multiple myeloma: QUINTESSENTIAL-2 study design. *ClinicalTrials.gov.* 2024;NCT06615479.

23. Oliver-Caldés A, Español-Rego M, Giménez A, Trias E, Castellà M, García E, et al. ARI0002h, an academic BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2023;7:1987-1997.
24. Zhang M, Zhao H, Zhou L, Zhang J, Wei G, Wang J, et al. Zevorcabtagene and equecabtagene autoleucl in relapsed/refractory multiple myeloma: LUMMICAR and FUMANBA studies. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):479-480.
25. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury T, et al. Idecabtagene vicleucl versus ciltacabtagene autoleucl: Real-world outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2023;7:3542-3550.
26. Gagelmann N, Dima D, Merz M, Hashmi H, Ahmad I, Avni B, et al. Real-world outcomes of CAR T-cell therapy in multiple myeloma with extramedullary disease. *Haematologica.* 2023;108:2410-2418.
27. Dhakal B, Hari PN, Usmani SZ, Hamadani M, Yong K, San-Miguel J, et al. Ciltacabtagene autoleucl in high-risk smoldering myeloma: CAR-PRISMM study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):1024.
28. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Ciltacabtagene autoleucl in high-risk smoldering myeloma: CAR-HIRISMM study design. *ClinicalTrials.gov.* 2024;NCT06574126.
29. Korde N, Lesokhin AM, Lonial S, Hassoun H, Landau H, Tavitian E, et al. NXC-201 CAR T-cell therapy in relapsed/refractory AL amyloidosis: NEXICART-2 study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):1030.
30. Cowan AJ, Green DJ, Lee JH, Libby EN, Maloney DG, Campbell M, et al. Gamma-secretase inhibitor JSMD194 enhances BCMA-targeted CAR T-cell therapy in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2023;7:2872-2882.
31. Chen H, Li M, Xu N, Zhou J, Shi H, Li Y, et al. In vivo CAR T-cell transduction with ESO-T01 in relapsed/refractory multiple myeloma. *ClinicalTrials.gov.* 2024;NCT06691685.
32. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy: Engineering T cells with CRISPR-Cas9. *Nature Rev Clin Oncol.* 2018;15:354-365.

Dr. Cihan Heybeli

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

E-posta:

heybelic@hotmail.com

Anahtar Sözcükler

Böbrek yetmezliği, Multipl myelom,  
Paraproteinemiler

## MULTİPL MYELOMDA BÖBREK YETMEZLİĞİ

### ÖZET

Böbrek yetmezliği multipl myelom (MM) hastalarının sık karşılaştığı, tedavi seçimini belirleyen ve kısa dönem mortalitenin etkin yeni ajan alternatiflerine rağmen halen yüksek olduğu bir durumdur. MM-tanımlayıcı olan kast nefropatisi en sık görülen böbrek yetmezliği nedeni olup kastlarda kronik enflamasyon ve fibrozise bağlı hızlı progresyonla karakterizedir. Kast nefropatisine bağlı akut böbrek hasarında yüksek dozda sıvı tedavisi, etkin klonal yönelik ajanlar ve ekstrakorporal tedavilerle hızlı serbest hafif zincir düşüşü hedeflenmelidir. Böbrek yetmezliği olan yeni tanı MM hastalarında bortezomib bazlı rejimin daratumumab ile kombinasyonu ilk seçenek gibi görünmektedir. Böbrek yetmezliği olan relaps/refrakter MM hastalarında tedavi kararı önceki yanıtlara da bağlıdır ve daha komplikedir. Hücresel tedavilerin böbrek yetmezliği hastalarındaki kullanımına dair veri MM için son yıllarda kaydedilen gelişmelerle hasta sağkalımı da arttığından, hemodiyalizin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri düşünüldüğünde kronik böbrek hastalığı tedavisinde böbrek nakli seçilmiş hastalarda önemli bir alternatif olabilir.

### GİRİŞ

Multipl myelom (MM) ürolojik neoplazilerden sonra böbrek yetmezliğinin en sık görüldüğü malignitedir. Hastaların yarısında yaşam süresince böbrek yetmezliği görülmektedir. Böbrek yetmezliğinin etiyolojisi ön planda plazma hücrelerince üretilen toksik monoklonal proteinlere bağlı olabileceği gibi, ilaç toksisitesi, enfeksiyon, hipovolemi gibi durumlar da görülebilir. MM hastalarında böbrek yetmezliği, tedaviye daha düşük yanıt, tedavi alternatiflerinde azalma ve daha düşük hasta sağkalımıyla birliktedir. Toksik monoklonal proteinlerin yapısal özelliklerine bağlı olarak böbrek hastalığı histolojik ve klinik olarak farklı tablolarla ortaya çıkabilir. MM seyrinde en sık görülen böbrek hastalığı nedeni kast nefropatisidir ve sıklıkla toksik monoklonal proteinlerin düzeyiyle koreledir. Nadiren başka hematolojik malignitelerde de görülebilir de kast nefropatisi MM için tanımlayıcı olarak kabul edilmektedir. Gerek paraproteinemiye bağlı böbrek hasarı, gerekse diğer böbrek yetmezliği nedenleri aynı hastada aynı anda görülebilir. Örneğin; akut tubuler nekroz yapan uzamış hipovolemi, diüretik ve nefrotoksik kullanımı gibi faktörler

aynı zamanda kast nefropatisi için risk faktörüdür. Monoklonal proteinlerin böbrekteki doğrudan toksisitesine bağlı oluşan kast nefropatisi ve diğer histolojik alt tipler de aynı anda aynı hastada görülebilir. Monoklonal proteinlere bağlı oluşan böbrek hastalıklarının hepsinin ana tedavisi monoklonal proteini oluşturan hücre klonuna yönelik tedavilerdir. Bu bölümde MM hastalarında görülebilecek böbrek fonksiyon bozukluğunun sebepleri ve tedavileri anlatılacaktır.

## EPİDEMİYOLOJİ VE BÖBREK YETMEZLİĞİNİN ÖNEMİ

MM'de böbrek yetmezliği tahmini glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 40 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> altında ya da serum kreatinin değerinin 2 mg/dL üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (1). Böbrek hastalığı MM sürecinde hastaların yaklaşık yarısında görülürken (2), akut böbrek hasarı tanım için kullanılan kreatinin eşliğine göre değişebilmekte ve genel olarak %15-30 dolaylarında bildirilmektedir (3). Terpos ve ark.'nın (4) çalışmasında serum kreatinin ve sistatin-C kullanılarak CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülüne göre tahmin edilen GFR'nin en doğru sonucu verdiği saptanmış, bu yöntem kullanıldığında yeni tanı alan hastalarda evre 3-5 kronik böbrek hastalığı (GFR <60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastaların oranı %45 olarak bulunmuştur.

MM'de akut böbrek hasarına yaklaşım ve tedavi etiyojolojiye göre değişiklik gösterdiğinden, hasarın nedeni net olarak belirlenmelidir. Hafif zincir kast nefropatisi MM-tanımlayıcı durumlardan biridir ve tedavisinde diğer akut böbrek hasarı nedenlerine göre birtakım farklılıklar gösterir. MM hastalarında böbrek yetmezliği tedaviye daha düşük yanıt ile birlikte olup (5), MM-tanımlayıcı durumlardan (CRAB) hasta sağkalımına en büyük etkiye sahip olanıdır (4,5). NORDIC çalışmasında hastaların %29'unda böbrek yetmezliği (serum kreatinin >1,48 mg/dL olması) görüldüğü, bunların da %58'inde böbrek fonksiyonlarının tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde, özellikle ilk 3 ay içinde düzelmeye gösterdiği, böbrek fonksiyonlarında düzelmeye de kemoterapiye yanıt gibi kritik bir kriterle kıyasla sağkalımı daha belirgin oranda etkilediği bildirilmiştir. Böbrek yetmezliğinin hasta sağkalımına bu olumsuz etkisi bortezomib gibi yeni ajanlarla giderilmiş gibi görünse de (6), özellikle tedavinin ilk 6 ayında akut böbrek hasarının sağkalıma olumsuz etkisi halen vardır ve böbrek fonksiyonunun düzelmeye böbrek yetmezliğinin sağkalıma olan negatif etkisini ortadan kaldırmaktadır (7,8). Daratumumab tedavisinin de relaps/refrakter MM hastalarında bazal böbrek fonksiyonlarından bağımsız sağkalımı uzattığı, üstelik hastaların üçte bir kadarında renal yanıtı da sağladığı gösterilmiştir (9). MM'de uzun dönem sağkalımdaki düzelmeye rağmen, böbrek fonksiyonu düzelmeyen hastalarda kısa dönemde mortalite oranı halen yüksektir (6).

## ETİYOLOJİ

Böbrek tutulumu MM'nin karakteristik özelliklerinden birisi olmasına rağmen böbrek etkilenme mekanizması ve etiyojoloji oldukça çeşitlilik gösterebilir. Etiyojolojiler doğrudan toksik monoklonal proteinlerin renal hasarına bağlı olabileceği gibi, hipovolemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, enfeksiyonlar ve ilaç toksisitesinden de (bifosfonatlar, bazı klona yönelik tedaviler, analjezikler, kontrast madde gibi) kaynaklanabilir. Çoğunlukla da birden fazla etiyojoloji aynı hastada görülebilir. Mayo Klinik merkezli böbrek biyopsisi yapılan 190 hastanın incelendiği çalışmada paraproteinemiye bağlı böbrek yetmezliği hastaların %73'ünde görülürken (10), bu hastalarda en sık alt tipler myelom kast nefropatisi (%33), monoklonal immün birikim hastalığı (%22) ve immünoглоbulin hafif zincir amiloidozu (%21) olarak bulunmuştur. Paraproteinemi dışı nedenler arasında akut tubuler nekroz en sık görülürken (%9), bunu hipertansif değişiklikler ve diyabetik

böbrek hastalığı takip etmiştir. Myeloma kast nefropatisini tetikleyebilecek faktörler akut tubuler nekroz için de risk oluşturur (11). Hem paraproteinemiye bağlı lezyonlar (kast nefropatisi, monoklonal immün birikim hastalığı, hafif zincir amiloidozu gibi) hem de paraproteinemiden bağımsız böbrek sorunları (hipovolemi, ilaç toksisitesi gibi) aynı hastada aynı anda görülebilir.

Tipik monoklonal renal toksisite dışında MM hastalarında enfeksiyonlar, ilaç toksisiteleri, hiperkalsemi gibi nedenler de akut böbrek hasarına yol açabilmektedir. Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek ve hiperkalsemiyi düzeltmek için verilen bifosfonatlar da böbrekler yoluyla değişmeden atılır ve maruziyet durumunda nefrotoksisite riski taşır (12). Proteazom inhibitörleri (özellikle karfilzomib) trombotik mikroanjiyopatiye (TMA) yol açarak böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (13,14). MM'ye bağlı görülebilen hiperkalsemi de akut böbrek hasarı nedenlerinden birisidir. Böbrek yetmezliği hiperkalseminin tedavisi sonrası sıklıkla düzelir (11). Kyle ve Elveback'ın (15) raporuna göre, hiperkalsemi böbrek hasarı olan MM hastalarının %24'ünde görülürken, böbrek hasarı olmayanlardaki hiperkalsemi oranı %1 olarak saptanmıştır.

## MONOKLONAL RENAL TOKSİSİTE

Toksik monoklonal proteinlerin böbrek hasarı oluşturucu mekanizmaları kast oluşumu ile tübüler tıkaç ve enflamasyona neden olmaları (kast nefropatisi), oluşan tıkaç sonrası tübüllerden interstisyuma sızan serbest hafif zincirlerin interstisyel fibrosis yapıcı etkiler (kast nefropatisi), direkt tübüler hasar (hafif zincir proksimal tübülopati gibi) ve hafif ile ağır zincirlerin böbreğin farklı kompartmanlarında doğrudan birikerek yapısal ve fonksiyonel hasara yol açmaları (monoklonal immün birikim hastalığı, monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülofrit gibi) olarak sıralanabilir (16,17,18). Nadiren böbreğin plazma hücre infiltrasyonu böbrek yetmezliğine yol açabilir. Aslında bu durumda böbrek yetmezliğine yol açan durum hücre infiltrasyonu ile organ fonksiyon bozukluğu gelişmesi değil, yüksek tümör yüküne bağlı eşlik eden kast nefropatisi varlığıdır (3).

Kast nefropati dışındaki monoklonal renal toksisite her zaman MM tanısıyla birlikte olmayabilir. Bazı B-hücreli tümörlere ikincil monoklonal üretim ve renal hasar olabileceği gibi, hematolojik malignite (MM veya B-hücreli hematolojik hastalık) tanı kriterini karşılamayacak kadar küçük olan plazma hücre klonları da (<%10 plazma hücresi) toksik monoklonal protein üretimi yoluyla böbrek hasarına ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir (16,17,18). Bu nedenle renal önemi olan monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy of renal significance [MGRS]) adı altında farklı histolojik ve klinik özelliklere sahip lezyonlar tanımlanmıştır (16,17,18). Monoklonal gammopati varlığında görülen böbrek hasarından monoklonal proteinlerin sorumlu olduğunun kanıtı serum ve/veya idrarda saptanan klonların böbrek biyopsisinde dokuda da biriktiğinin görülmesidir. Örneğin; idrar immünofiksasyon incelemesinde monoklonal IgG-kappa atılımı olan bir hastanın böbrek biyopsisinin immünofloresan incelemesinde tübüllerde lineer kappa birikiminin görülmesi böbrek hasarından ilgili monoklonal atılımın sorumlu olduğunu gösterir. MGRS şemsiyesi altında tanımlanan lezyonlar MM hastalarının böbrek biyopsilerinde de görülebilir. Toksik monoklonal proteinlere bağlı direkt böbrek hasarı bu proteinlerin yapısal özelliklerine göre böbrekte tipik histolojik bulgularla seyredebilir. Örneğin; MM hastalarında en sık görülen kast nefropatisi yüksek tümör yükü ve toksik monoklonal proteinlerin düzeyiyle doğrudan ilişkiliyken, monoklonal immün birikimlerin olduğu proliferatif glomerülofrit (proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits [PGNMID]) düşük klonal protein miktarıyla

karakterizedir, hatta çoğu hastada klon standart yöntemlerle saptanamaz (Şekil 1) (18). Paraproteinemisi olan hastaların serumunun fareye enjekte edilmesiyle birlikte, serumun alındığı bireydeki hastalık alt tipi ile (kast nefropati/amiloidoz/normal bulgular) farelerde saptanan histolojik özelliklerin (kast nefropati/amiloidoz/normal bulgular) aynı olduğu görülmüştür (19). Farklı MGRS lezyonları ve kast nefropatisinin tipik özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur. Renal Pathology Society/International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group tarafından yayınlanan toplantı raporunda tanı kriterleri ve histopatolojik bulguları tanımlanan 16 farklı MGRS lezyonu ve 22 farklı varyant bulunmaktadır (20).

Yüksek klonal yük

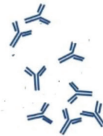
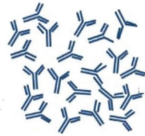
Klonal yük değişken/düşük

Çok düşük klonal yük

Kast nefropatisi

Hafif zincir hastalığı  
Amiloidoz  
Hafif zincir proksimal tübülopati

PGNMID\*



**Şekil 1.** Soldan sağa böbrek hasarına yol açan toksik monoklonal proteinlerin klonal özellikleri. Kast nefropatisi her zaman yüksek tümör yükü ile birlikteyken, böbrek önemi olan monoklonal gammopati (MGRS) lezyonları nadiren myeloma eşlik etse de sıklıkla daha düşük klonalite ile karakterizedir. Monoklonal immün birikimli proliferatif glomerülonefrit (PGNMID)\* ise çoğunlukla kan veya idrarda monoklonalitenin saptanamamasıyla karakterizedir. Bu hastalarda karakteristik böbrek biyopsi bulguları ve histolojik olarak monoklonal birikimin gösterilmesiyle tanı konulur

**Tablo 1. Plazma hücre hastalıklarında toksik monoklonal proteinlerin böbrek hasarına bağlı görülen renal lezyonlar ve tipik özellikleri**

| Lezyon                             | Tipik özellikler  | Hasar mekanizması           | Histolojik tipik özellikler                           | Klinik  |
|------------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| Kast nefropati                     | Yüksek klonal yük<br>Hızlı ilerleyici böbrek hasarı                     | Koagregasyon, presipitasyon | Tübüler tıkaçlar (kast), tıkaç çevresinde enflamasyon | Akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı     |
| Amiloidoz                          | Lambda hafif zincir<br>Albümin ağırlıklı proteinüri<br>Düşük klonal yük | Protein hatalı katlanması   | Amiloid birikimi                                      | Nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı       |
| Monoklonal immün birikim hastalığı | Kappa hafif zincir  | Renal monoklonal birikim    | Tübüler bazal membranda lineer kappa birikimi         | Subnefrotik proteinüri, kronik böbrek hastalığı |

Tablo 1. Devamı

| Lezyon                            | Tipik özellikler  | Hasar mekanizması   | Histolojik tipik özellikler                                      | Klinik  |
|-----------------------------------|---|---|--|---|
| Hafif zincir proksimal tübülopati | Yavaş ilerleyici böbrek yetmezliği  | Hafif zincirlerin proksimal tübül lizozomlarında degradasyona dirençli olması sebebiyle kristal/ inklüzyon birikimi | Proksimal tübül hücrelerinde kristal görünümü                    | Fanconi sendromu (glukozüri, hipofosfatemi, hipourisemi), kronik böbrek hastalığı |
| PGNMID                            | Çok düşük klon yükü (monoklonal etioloji dışında oligoklonal/ poliklonal etioloji de olabilir!)<br>Böbrek nakli sonrası yüksek erken nüks riski | Renal monoklonal birikim  | Glomerüler kompartmanın izole tutulumu, MPGN paterni, IgG3-kappa | Kronik böbrek hastalığı, proteinüri, mikrohematüri                                |
| Trombotik mikroanjyopati          | Serum veya idrarda monoklonal protein varken histolojik monoklonalitenin görülmemesi  | Birikim olmaksızın kompleman aktivasyonu  | TMA bulguları (böbrekte monoklonal birikim görülmez)             | Akut böbrek hasarı, proteinüri, kronik böbrek hastalığı                           |
| C3 glomerülopati                  | Serum veya idrarda monoklonal protein varken histolojik monoklonalitenin görülmemesi, böbrek nakli sonrası yüksek erken nüks riski              | Birikim olmaksızın kompleman aktivasyonu  | İmmünofloresan mikroskopide dominant C3 birikimi                 | Akut böbrek hasarı, proteinüri, kronik böbrek hastalığı                           |
| İmmünotaktoid glomerulonefrit     | Nadir MGRS lezyonu  | Mikrotübül formasyonu   | Elektron mikroskopide subendotelyal immün birikimler             | Akut böbrek hasarı, proteinüri, kronik böbrek hastalığı                           |
| Kryoglobulinemi                   | Nadir MGRS lezyonu  | Mikrotübül formasyonu   | MPGN paterni   | Akut böbrek hasarı, proteinüri, kronik böbrek hastalığı                           |

MGRS: Monoclonal gammopathy of renal significance (renal önemi olan monoklonal gammopati), MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit, PGNMID: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits

MM hastalarında böbrek yetmezliği etiyojisine yaklaşımda monoklonal toksisite alt tipinin belirlenmesi ve özellikle kast nefropatisinin tanınması için renal biyopsi yapılması gerekir. Fakat bazı istisna durumlarda böbrek biyopsisi yapılmaksızın tedavi verilebilir. Bu durumlar şu şekilde özetlenebilir:

- Serbest hafif zincir düzeyi kast nefropatisinde hemen her zaman 50 mg/dL üzerindedir ve sıklıkla 150 mg/dL'yi aşar. Bu bulguya ek olarak Bence Jones proteinürisi (idrar protein atılımının %10'dan azının albümininden oluşması) saptanırsa hastada biyopsi yapılmadan kast nefropatisi olduğu varsayılır.
- Monoklonal gammopatisi olan hastada albüminürinin ön planda olduğu bir durumda amiloidoz düşünülerek böbrek dışı dokular biyopsi için öncelikle tercih edilir (rektal biyopsi, deri altı yağ dokusu).
- Monoklonal gammopatili hastada Fanconi sendromu özellikleri (hipofosfatemi, hipouremi, metabolik asidoz, aminoasidüri, glukozüri) varsa hafif zincir proksimal tübülöpatisi kliniği ile uyumlu ise (genelde kronik yavaş seyirli böbrek yetmezliği ve düşük klonal yük) biyopsi gerekmez.

## KAST NEFROPATİSİ

Kontrollsüz şekilde çoğalan plazma hücrelerinden dolaşıma salınan monoklonal hafif zincirler belirli bir hızda idrarla atılmaktadır (günlük idrar atılımı <30 mg/gün). Aşırı üretim durumunda böbreğin hafif zincirleri emme kapasitesi aşılmış olur. Böbrek distal tübülünde fizyolojik olarak var olan Tamm-Horsfall proteini (uromodulin) ile etkileşime giren yoğun miktardaki serbest hafif zincirler tübüllerde kast oluşumuna yol açarak idrar akımında engele yol açarlar. Yoğun kast oluşumu tübüllerde tıkanma nedeniyle akut böbrek hasarına yol açarken, izleyen zamanda enflamatuvar yolağın aktivasyonuna, apoptoza ve böbrek interstisyumunda fibrosise yol açarak kronik böbrek hasarının da progresyonuna neden olur (21). Hayvan modellerinde de birinci günün sonunda glomerüllerde sadece enflamatuvar hücreler görülürken, birinci aydan itibaren kastların çevresinde geri dönüşümsüz fibrosis olduğu görülmüştür (22). Kast nefropatisi nadiren lenfoma, kronik lenfosit lösemi ve Waldenström makroglobulinemisinde de görülmüş olsa da, MM-tanımlayıcı lezyon olarak kabul edilmekte ve klonal yükün şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Hipovolemi tübüllerde idrar akımında ve tıkaç uzaklaştırmasında yavaşlamaya (23), metabolik asidoz idrar pH'sında azalma ve üromodülin-hafif zincir etkileşiminde artışa (24), furosemid tübüler sodyum klorür miktarında artışa (23), hiperkalsemi hipovolemiye ve renal vazokonstriksiyona (25), kontrast maddeler de hafif zincirlerle etkileşime yol açarak (26) kast nefropatisini şiddetlendirebilir. Hafif zincir kast nefropatisi sıklıkla böbrek fonksiyonlarında hızlı kayba yol açan bir durumdur ve nefrotoksisteye yol açabilecek başka faktörlerin varlığında böbrek fonksiyon kaybı daha hızlı bozulabilir.

## TEDAVİ

### Genel Yaklaşım ve Sıvı Tedavisi

Hastadan hastaya geçişle birlikte genelde tedavi hedefi GFR'nin kalıcı olarak 40 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> üzerinde tutulabilmesidir (3). Bu şekilde hastaların klona yönelik tedavi alternatiflerinin de fazla olması sağlanmış olur. Etiyolojiden bağımsız olarak tüm hastalarda non-steroid grubu analjezikler ve kontrast madde gibi nefrotoksiklere maruziyetin önlenmesi, hiperkalsemi ve hipovoleminin tedavisi genel yaklaşımdır. Hipovolemi olmasa bile kast nefropatisi varlığında böbrek tübüllerinde oluşan kastların obstruktif etkisini önlemek için günlük 3 litre dolaylarında idrarı hedefleyerek (kalp yetmezliği, oligo-anüri) böbrek yetmezliği gibi istisna durumlar haricinde) yüksek dozda sıvı tedavisi verilmesi gerekmektedir. Hipovolemi, diüretik kullanımı gibi durumlarda kastların obstruktif etkisi belirgin hale gelir ve kalıcı hasar olasılığı artar. Hipovolemi olan hastalarda tuz desteği açısından %0,9 NaCl sıvı tedavisi için uygundur. İdrar pH'sının asidik olması

durumunda alkali sıvıların (%0,45 NaCl+sodyum bikarbonat, ringer laktat gibi) tercihi kast oluşum riskini azaltacağından daha uygun olabilir. Hiperkalsemi olan bireylerde sodyum bikarbonat önerilmemektedir (kalsiyum-fosfat presipitasyonu nedeniyle). Hipovolemi yok ise %0,45 NaCl verilmesiyle distal tübüle ulaşan sodyum ve klor miktarı düşürülerek yeni kast oluşum riski azaltılmış olur, fakat bu sıvı hipotonik olduğundan tercih edilmesi durumunda serum sodyumunda düşüşe yol açabilir. Bifosfonat ihtiyacı durumunda pamidronat proteinüriye yol açabilirse de bu yan etki nadir olup böbrek yetmezliği açısından zoledronik asite kıyasla daha güvenli bir seçenektir. Zoledronik asitin böbrek yetmezliği hastalarında güvenlik verisi yetersiz olup GFR < 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda kontrendikedir. Osteoklast prekürsörlerinin inhibisyonunu sağlayan RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) inhibitörü denosumab da böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımında özellikle hipokalsemiye ve çene osteonekrozuna da dikkat edilmelidir.

### Klona Yönelik Tedaviler

Kast nefropatisine bağlı akut böbrek hasarında böbrek fonksiyonlarının yeniden kazanılmasının birinci şartı serbest hafif zincir düzeyinde klonal tedavilerle hızlı ve etkili bir düşüş sağlamaktır. Kast nefropatisi tedavisi acil bir durumdur ve sitotoksik ve antienflamatuvar özelliklerinden dolayı ivedilikle yüksek doz steroid tedavi önerilmektedir (3). Böbrek yetmezliği olan hastalarda en iyi ilaç kombinasyonlarına dair çalışma sayısı azdır ve tercih genelde ilaçların nefrotoksik olup olmamasına göre değişir. Geleneksel tedaviler arasında melfalan böbrekler aracılığıyla atıldığından siklofosamid daha sıklıkla tercih edilebilir (3). Yeni alternatiflerden nefrotoksik etkinin tipik olduğu ajan lenalidomiddir. Günümüzde kast nefropatisi olan hastalarda standart tedavi böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetinden bağımsız olarak yüksek doz deksametazon birlikte bortezomib tedavisidir. Yeni tanı MM hastalarında bortezomib bazlı rejim (bortezomib/siklofosamid/deksametazon) uygun seçenek gibi görünmektedir (21). Bu rejimin daratumumab ile kombinasyonu hematolojik ve renal yanıtı hızlandırabilir (21). Diğer bir yandan, tedaviye siklofosamidin eklenmesi ile elde edilebilecek olumlu renal etkiler ciddi enfeksiyon riski göz önüne alındığında bazı araştırmacılarca önerilmemektedir (27). Bu tür yan etkiler sonrası oluşabilecek hemodinamik instabilite böbrek fonksiyonlarını daha da bozabilir. Dolayısıyla, özellikle yaşlı ve eşlik eden hastalıkları sayıca fazla olan bireylerde bu üçlü tedavi rejiminden ziyade bortezomib-deksametazon kombinasyonu çok daha uygundur. Talidomide erişimin olduğu merkezlerde bortezomib/talidomid/deksametazon ile daratumumab kombinasyonu da CASSIOPEIA çalışmasında olduğu gibi bir seçenek olabilir (28).

Proteazom inhibitörü kullanımında TMA görülebilirken (13,14,29), karfilzomib için bu yan etki daha tipiktir (29,30). Relaps/refrakter MM'de önerilen ilaçların çoğu ağır böbrek yetmezliğinde çalışılmadığından hangi tedavinin verileceği yeni tanı almış hastalara göre daha belirsizdir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarında düzelve CAR-T hücre tedavisi ve klinik çalışmalara kabul açısından GFR'nin 40 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> üzeri olması gerektiğinden hayati önem taşımaktadır. Daratumumab bazlı rejim altında relaps öyküsü yoksa yine bu rejim verilebilirken, kombinasyon tedavisinde bortezomib-deksametazon-talidomid ve 4 günlük sürekli infüzyon halinde doksorubisin-siklofosamid-etoposid protokolü böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılabilir (sisplatin bu hastalarda genellikle önerilmemektedir). CAR-T hücre tedavilerine dair veri az olmakla birlikte hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde kullanılmıştır. Antikor-ilaç kombinasyonlarına dair yetersiz veriye rağmen teclistamab diyaliz hastalarında dahil başarıyla kullanılmıştır (31).

Otolog kök hücre naklinin olası renal yan etkilerine rağmen diyaliz hastaları dahil orta-ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar bu tedaviden fayda görebilirler (32). Yine de son döneme yakın hastalarda bu tedaviyle birlikte kalıcı diyaliz gereksinimi olabileceği hastalarla paylaşılarak karar verilmelidir.

### Ekstrakorporeal Tedaviler

Serbest hafif zincirlerde erken düşüşün myelom böbreğinde düzelleme ile ilişkisi gösterilmiştir (33). Serbest hafif zincirlerde tedavinin 21. gününde %60 azalma sağlanabilen hastaların %80'inde böbrek fonksiyonlarında düzelleme görülmüştür. Böbrek fonksiyonları düzelen ve düzelmeyen hastaların medyan sağkalımı ise sırasıyla 43 ay ve 8 ay olarak bildirilmiştir (33). Serbest hafif zincirler %80 oranında damar dışında biriktigiinden high cut-off membran ile uzun diyaliz yapılmasıyla daha etkin hafif zincir uzaklaştırması sağlanabilir. Bir çalışmada (34), dahil edilen hastaların birisinde 6 haftalık high cut-off membran ile uzun süreli diyalizin 1,7 kg kadar serbest hafif zincir uzaklaştırdığı belirtilmiştir. Birçok merkezde kast nefropatisinin tedavisinde ekstrakorporeal yöntemler (plazmaferez veya yüksek molekül ağırlıklı proteinlere geçişgen [high cut-off] diyaliz membranıyla yapılan hemodiyaliz) uygulanmaktadır. Ekstrakorporeal tedavilerin etkin bir şekilde hafif zincir uzaklaştırmasına rağmen randomize kontrollü çalışmalarda hasta veya böbrek sağkalımına anlamlı etki gösterilmemiştir. Plazmaferezin faydalı olabileceği sonucuna varılan çalışmalarda hasta sayılarının az ve diyalitik tedavilerin heterojen olduğu (35,36), Clark ve ark.'nın (37) negatif sonuçlanan çalışmasının ise renal biyopsi yapılmadığından heterojen bir akut böbrek hasarı grubunun değerlendirildiği söylenebilir. Gerçekten de histolojik olarak kast nefropatisinin doğrulandığı bazı çalışmalarda plazmaferezin faydası görülmüştür (38). Kanıt yetersizliğine rağmen bazı merkezlerce halen kullanımının sebebi hafif zincirlerin tübüller toksik olması ve bu yöntemlerle hafif zincirlerin etkili şekilde uzaklaştırılabildiğinin biliniyor olmasıdır. Standart hemodiyaliz membranlarına göre serbest hafif zincirleri molekül ağırlıkları dolayısıyla daha etkin uzaklaştırabilen high cut-off membranın kast nefropatisinde değerlendirildiği iki önemli çalışmadan EuLite ve MYRE'de de bu ekstrakorporeal tedavinin olumlu etkisi gösterilememiştir (39,40). Bu çalışmalarda high cut-off diyaliz yapılan gruplarda altıncı ayda hematolojik tam remisyon ve çok iyi kısmi remisyon oranının kontrol grubuna göre belirgin daha düşük olduğu, yine EuLite çalışmasında high cut-off diyaliz grubunda kontrol grubuna göre pulmoner enfeksiyonların fazla olduğu düşünüldüğünde ekstrakorporeal tedavilerin olası faydasına dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Dahası, bu çalışmalar dahil edilen hastaların özellikleri, eş zamanlı verilen kemoterapi rejimleri, kullanılan membran özellikleri ve sonlanım noktaları açısından oldukça heterojenlik göstermektedir. Günümüzde genel olarak ekstrakorporeal tedavilerin kast nefropatisinde faydasına dair kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte, çoğu araştırmacı tarafından teorik olarak olumlu etkisinin olabileceği düşünülerek önerilmektedir (21). Plazmaferezin günlük olarak serbest hafif zincir düzeyi 150 mg/dL altına düşene kadar veya bazale göre %60 azalma görülene kadar sürdürülmesi önerilmektedir (21). Eş zamanlı daratumumab verilecek ise plazmaferezle uzaklaştırıldığından plazmaferez sonrası verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ekstrakorporeal tedavi sırasında etkin klona yönelik tedavinin gerekliliği her çalışmada vurgulanan temel nokta olmuştur. High cut-off membranla diyaliz yapılacak ise serbest hafif zincirlerin büyük kısmı ekstravasküler alanda olduğundan uzun süreli diyaliz gerekecektir. High cut off membran diyalizinin pahalı olması, ciddi albumin kaybına yol açması dezavantajlarıdır. Adsorptif yöntemler ve medium cut off membran ile diyaliz albumin kaybını önleyerek yakın etkinlikte hafif zincir uzaklaştırması sağlanabilir (41).

## Böbrek Nakli

Güncel tedavi yaklaşımlarıyla MM hastalarının sağkalım süresi arttığı için kronik böbrek yetmezliği olan hastaların sayısı artmaktadır. Uygun hastalarda böbrek nakli diyalitik tedavilere göre yaşam kalitesi ve sağkalım açısından avantajlıdır (42). Diğer bir yandan, hematolojik relaps riski, immünosüpresiflerle birlikte enfeksiyonlara yatkınlığın daha da artması, mortalite riski gibi nedenlerle hekimler bu hastaları böbrek nakline yönlendirmekten çekinebilirler. Deneyimin kısıtlı olmasına rağmen MM hastalarında tedavi alternatiflerinin artması nedeniyle böbrek nakli gittikçe artan sıklıkta yapılmaktadır. Diğer bir yandan, en tecrübeli merkezlerde bile hematolojik relaps, renal allograft kaybı ve mortalite halen bildirilmektedir ve bazı hastaların böbrek nakli sonuçları halen kabul edilebilir düzeyde değildir (42). Solid tümörlerde remisyon sonrası böbrek nakli için 2-5 yıl arasında değişen bekleme süreleri önerilirken, MM’de sık nüks riski nedeniyle buna benzer bir öneri mantıklı görünmemektedir. Güçlü bir kanıt olmasa da, standart sitogenetik risk MM olan hastaların böbrek nakli için başka kontrendikasyon olmaması durumunda 6 ay-1 yıl arasında nüksüz sağkalım süresi sonrasında böbrek nakline yönlendirilebileceği belirtilmiştir (43). Genel olarak transplantasyon pratiğinde 5-7 yıl arası sağkalım beklentisi olan böbrek yetmezlikli hastalara böbrek nakli yapılabileceği belirtilirken (44), hastalar ve hekimler tarafından MM hastalarında böbrek naklinin ön planda yaşam kalitesini artırma hedefiyle yapılabileceği, sağkalımın uzamayabileceği ve relaps riskinin yüksek olduğu bilinmelidir (44). Hematolojik tedavi ve prognozda önemli bir yönlendirici olan sitogenetik risk skorlamasının, böbrek nakline hasta seçiminde de önemli bir yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (45).

MM kriterini karşılamayan monoklonal gammopatilerde, MGRS lezyonlarının her birisi için böbrek nakli önerileri ve prognozları değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle klonal tedaviye çok iyi kısmi yanıt veren hastalarda bekleme süresi olmaksızın böbrek nakli bir seçenek olabilir (46).

## BÖBREK YETMEZLİĞİNİN MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİSİNE ETKİLERİ

Böbrek hastalığı MM tanısı açısından olumsuz prognozla ilişkili olmasına rağmen önemli sayıda hastada tanı konulmasını sağlayabilir. İleri yaşta sebebi bilinmeyen böbrek hastalığı, idrar analizinde proteinüri yok iken (idrар kitinin albümine spesifik olması sebebiyle) spot idrarda belirgin proteinüri görülmesi, böbrek yetmezliğinin şiddetiyle orantısız anemi, hiperkalsemi, sedimentasyon yüksekliği ve sırt ağrısı gibi bulgular varlığında MM açısından tetkik yapılır. Tanı açısından böbrek yetmezliğinin bir önemi de 0,26-1,65 olan hafif zincir oranının normal referans aralığının değişmesidir. Kappa hafif zincir yarı ömrü daha uzun olup atılımı daha fazla etkilendiğinden böbrek yetmezliği olan bireylerde bu oran 0,37-3,1 şeklinde kabul edilmiştir (47).

Böbrek yetmezliğinin MM açısından diğer bir önemli tarafı bazı ilaç dozlarında düzenleme gerektirmesi ve tedavi alternatiflerinde belirleyici olabilmesidir. Tablo 2’de klona yönelik tedavilerin olası renal etkileri ve yetmezlik durumunda önerilen doz şeması sunulmuştur (48,49). Böbrek yetmezliği lenalidomid kullanımını kısıtlasa da, diğer alternatifler sonrası relaps olan hastalarda ağır böbrek yetmezliğinde bile kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (50). Dahası, yoğun tedavi görmüş relapslı hastalarda lenalidomidin hastalarında %40’ında böbrek fonksiyonlarda düzelme sağladığı görülmüştür (51). Uygun dozda kullanımı ve kreatinin takibiyle lenalidomidin uygun hastalarda böbrek yetmezliğine rağmen kullanılabileceği belirtilmiştir (52). Farklı böbrek yetmezliği evrelerinde önerilmekte olan farklı dozların benzer serum ilaç düzeyleri, benzer etkinlik

**Tablo 2. Multipl myelom'da kullanılan tedavi alternatiflerinin renal yan etkileri ve önerilen kullanım dozları (45,46)**

| İlaç   | Olası renal etkiler                                  | Önerilen doz   |
|--|--|--|
| <b>Proteazom inhibitörleri</b>   |  |  |
| Bortezomib   | TMA  | - GFR <20 mL/dk ise doz azaltımı<br>- Hemodiyaliz alanlarda diyaliz sonrası verilmeli, doz azaltımı öneriliyor (yetersiz veri)   |
| Karfilzomib  | TMA, ATN, prerenal yetmezlik, tümör lizis sendromu   | - Diyaliz alanlarda dozun diyaliz sonrası verilmesi önerilir<br>- Doz azaltmaya gerek yok  |
| Ixazomib   | Bilinen yok  | - Yetersiz veri  |
| <b>İmmünomodülatörler</b>  |  |  |
| Lenalidomid  | ABH, AIN, Fanconi sendromu, minimal lezyon hastalığı | GFR 30-59 mL/dk >10 mg/gün<br>GFR 10-30 mL/dk >48 saatte bir 15 mg<br>Hemodiyaliz alanlarda > diyaliz günü diyaliz sonrası verilecek şekilde 5 mg/gün (hemodiyalizde ilacın %30'u uzaklaşıyor)<br>**Belirtilen bu dozları tolere edebilen hastalarda doz artışı yapılabilir (54) |
| Pomalidomid  | ABH, kristal nefropatisi                             | GFR <45 mL/dk olanlarda kullanımı önerilmiyor, diyaliz hastalarında veri yetersiz  |
| Talidomid  | Bilinen yok  | - Doz azaltımına gerek yok   |
| <b>Histon deasetilaz inhibitörleri</b>   |  |  |
| Panobinostat   | Bilinen yok  | - Doz azaltımına gerek yok<br>- Diyaliz hastalarında veri yetersiz   |
| <b>SLAMF7 inhibitörleri</b>  |  |  |
| Elotzumab  | Bilinen yok  | - Doz azaltımına gerek yok   |
| <b>Anti-CD38 ajanlar</b>   |  |  |
| Daratumumab  | Bilinen yok  | - Doz azaltımına gerek yok   |
| <b>Geleneksel kemoterapötikler</b>   |  |  |
| Sisplatin  | ATN, TMA, Fanconi sendromu, hipomagnezemi            | - GFR 46-60 mL/dk > dozda %25 azaltma<br>- GFR 10-45 mL/dk > dozda %50 azaltma<br>- Hemodiyaliz > dozda %50 azaltma, doz diyaliz sonrası uygulanmalı   |
| Melfalan   | ABH, hiponatremi                                     | - GFR <30 ise dozda %50 azalma<br>-GFR 30-59 mL/dk ise normalde verilen dozun %75'i verilebilir  |
| Siklofosfamid  | Hemorajik sistit, hiponatremi                        | - Hemodiyaliz > dozda %50 azaltma, doz diyaliz sonrası uygulanmalı   |
| Antrasiklinler   | FSGS, TMA, minimal lezyon hastalığı                  | - Doz azaltımına gerek yok   |
| ABH: Akut böbrek hasarı, AIN: Akut interstisyel nefrit, ATN: Akut tubuler nekroz, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TMA: Trombotik mikroangiopati |  |  |

ve güvenilirlik profiline sahip olduğu görülmüştür (53). Bir proteazom inhibitörü olan karfilzomib, nadir bir yan etki olan TMA'nın en sık rapor edildiği anti-myelom ilaçtır (29,30). Yine de böbrek yetmezliği kullanımı için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Hatta, ENDEAVOR çalışmasının böbrek yetmezlikli hastaları dahil eden bir alt grup analizinde relapslı myelom hastalarında karfilzomib-deksametazon kombinasyonunun bortezomib-deksametazon kombinasyonuna göre daha uzun progresyonsuz sağkalım ve hasta sağkalımıyla birlikte olduğu görülmüştür (55). Olası renal yan etkileri açısından GFR'nin 40 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> altında olması durumunda otolog kök hücre nakli kararı alınırken dikkatli olunmalıdır (3).

## KAYNAKLAR

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-E548.
2. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:29-40.
3. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, Femand JP; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021;99:570-580.
4. Terpos E, Christoulas D, Kastiris E, Katodritou E, Pouli A, Michalis E, Papassotiriou I, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC equations? *Eur J Haematol.* 2013;91:347-355.
5. Bladé J, Fernández-Llana P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998;158:1889-1893.
6. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Blau IW, Vellenga E, Weisel K, Pfreundschuh M, Jie KS, Neben K, van de Velde H, Duehrsen U, Schaafsma MR, Lindemann W, Kersten MJ, Peter N, Hänel M, Croockewit S, Martin H, Wittebol S, Bos GM, van Marwijk-Kooy M, Wijermans P, Goldschmidt H, Lokhorst HM. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica.* 2014;99:148-154.
7. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Kapoor P, Go RS, Lin Y, Russell SJ, Lust JA, Zeldenrust S, Kyle RA, Gertz MA, Kumar SK. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e296.
8. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol.* 2000;65:175-181.
9. Monge J, Solomon RS, Flicker K, Jayabalan DS, Guo J, Contreras J, Pogonowski K, Agudo N, Guarneri D, Liotta B, Caldas Lopes E, Pearse R, Coleman M, Niesvizky R, Rossi AC. Daratumumab in patients with multiple myeloma and renal impairment - real-world data from a single-center institution. *Blood.* 2019;134 (Suppl 1):5563.
10. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, Lacy M, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:786-794.

11. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:36-47.
12. Munier A, Gras V, Andrejak M, Bernard N, Jean-Pastor MJ, Gautier S, Biour M, Massy Z. Zoledronic Acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1194-1197.
13. Yui JC, Dispenzieri A, Leung N. Ixazomib-induced thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol.* 2017;92:E53-E55.
14. Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol.* 2016;91:E348-E352.
15. Kyle RA, Elveback LR. Management and prognosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 1976;51:751-760.
16. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120:4292-4295.
17. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Femand JP, Gibbs S, Gillmore JD, Herrera GA, Jaccard A, Jevremovic D, Kastritis E, Kukreti V, Kyle RA, Lachmann HJ, Larsen CP, Ludwig H, Markowitz GS, Merlini G, Mollee P, Picken MM, Rajkumar VS, Royal V, Sanders PW, Sethi S, Venner CP, Voorhees PM, Wechalekar AD, Weiss BM, Nasr SH. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:45-59. Erratum in: *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:121.
18. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med.* 2021;384:1931-1941.
19. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med.* 1991;324:1845-1851.
20. Nasr SH, Royal V, Best Rocha A, Büttner-Herold M, Roufousse C, Bridoux F, Ismail W, Bu L, Cornell LD, Dendooven A, Gupta RK, Hara S, Javaugue V, Kozakowski N, Kudose S, Méndez GP, Oliver K, Picken MM, Santoriello D, Sethi S, Shimizu A, Singh G, Stokes MB, Wang SX, Leung N, Markowitz GS, D'Agati VD. Renal Pathology Society/International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group consensus on pathologic definitions and terminology of monoclonal gammopathy-associated kidney lesions. *Kidney Int.* 2025;108:184-193.
21. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J.* 2023;13:46.
22. Tanner GA, Evan AP. Glomerular and proximal tubular morphology after single nephron obstruction. *Kidney Int.* 1989;36:1050-1060.
23. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest.* 1992;89:630-639.
24. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest.* 1997;99:732-736.
25. Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med.* 1994;124:484-488.
26. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.* 1985;27:46-50.
27. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M, Audard V, Belhadj K, Pegourie B, Gobert P, Cornec Le Gall E, Joly B, Karras A, Jaccard A, Augeul-Meunier K, Manier S, Royer B, Caillot D, Tiab M, Delbes S, Suarez F, Vigneau C, Caillard S, Arakelyan-Laboure N, Roos-Weil D, Chevret S, Femand JP; MYRE study group. Randomized trial comparing double versus triple bortezomib-based regimen in patients with multiple myeloma and acute kidney injury due to cast nephropathy. *J Clin Oncol.* 2020;38:2647-2657.
28. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, Béné MC, Broijl A, Caillon H, Caillot D, Corre J, Delforge M, Dejoie T, Doyen C, Facon T, Sonntag C, Fontan J, Garderet L, Jie

- KS, Karlin L, Kuhnowski F, Lambert J, Leleu X, Lenain P, Macro M, Mathiot C, Orsini-Piocelle F, Perrot A, Stoppa AM, van de Donk NW, Wuilleme S, Zweegman S, Kolb B, Touzeau C, Rousseau M, Tiab M, Marolleau JP, Meuleman N, Vekemans MC, Westerman M, Klein SK, Levin MD, Fermand JP, Escoffre-Barbe M, Eveillard JR, Garidi R, Ahmadi T, Zhuang S, Chiu C, Pei L, de Boer C, Smith E, Deraedt W, Kampfenkel T, Schecter J, Vermeulen J, Avet-Loiseau H, Sonneveld P. 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. *Lancet*. 2019;394:29-38.
29. Joseph A, Harel S, Mesnard L, Rafat C, Knapp S, Rumpfer A, Philipponnet C, Barba C, Rebibou JM, Buob D, Hertig A, Vargaftig J, Halimi JM, Arnulf B, Bretaud AS, Joly B, Grangé S, Coppo P. Carfilzomib-associated thrombotic microangiopathy: clinical features and outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39:2067-2078.
30. Ponraj R, Bryant A, Dunlop L, Range H, Cobrador C, Ling S, Hsu D. Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy (TMA): an under-recognised spectrum of disease from microangiopathic haemolysis to subclinical TMA. *Blood Cancer J*. 2023;13:113.
31. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, van de Donk NWCJ, Zamagni E, Rodriguez-Otero P, Perrot A, Driessen C, Bila J, Laane E, Dytfeld D, Touzeau C, Beksac M, Raab MS, Cavo M, Mohty M, Spencer A, Ludwig H, Einsele H, San-Miguel J, Sonneveld P. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22:680-700.
32. Lazana I, Floro L, Christmas T, Shah S, Bramham K, Cuthill K, Bassett P, Schey S, Kazmi M, Potter V, Pagliuca A, Streetly M, Benjamin R. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients with chronic kidney disease: a safe and effective option. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:959-965.
33. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8:43-51.
34. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, Hattersley J, Evans ND, Chappell MJ, Cook M, Goehl H, Storr M, Bradwell AR. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:886-895.
35. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1990;150:863-869.
36. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int*. 1988;33:1175-1180.
37. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:777-784.
38. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, Kumar S, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Hayman SR, Russell SJ, Kyle RA, Winters JL. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int*. 2008;73:1282-1288.
39. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, Joly B, Peraldi MN, Arnulf B, Vigneau C, Lamy T, Wynckel A, Kolb B, Royer B, Rabot N, Benboubker L, Combe C, Jaccard A, Moulin B, Knebelmann B, Chevret S, Fermand JP; MYRE Study Group. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:2099-2110.
40. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, Jesky MD, Storr M, Wessels J, Winearls CG, Weisel K, Heyne N, Cook M. High cutoff versus high-flux haemodialysis

- for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019;6:e217-e228.
41. Heybeli C, De Simone E, Leung N. The Role of extracorporeal therapy in light chain cast nephropathy. *Am J Nephrol.* 2025:1-12.
  42. Heybeli C, Bentall AJ, Alexander MP, Amer H, Buadi FK, Dispenzieri A, Dingli D, Gertz MA, Issa N, Kapoor P, Kukla A, Kumar S, Lorenz EC, Rajkumar SV, Schinstock CA, Leung N. Kidney transplant outcomes of patients with multiple myeloma. *Kidney Int Rep.* 2022;7:752-762.
  43. Van den Bosch I, Sprangers B, Gertz M. Multiple myeloma and kidney transplantation: the beginning of a new era. *Clin Kidney J.* 2019;12:213-215.
  44. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival-Making progress when most needed. *Am J Transplant.* 2021;21:2824-2832.
  45. Leung N, Heybeli C. Kidney transplantation in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of renal significance. *Semin Nephrol.* 2024;44:151497.
  46. Heybeli C, Alexander MP, Bentall AJ, Amer H, Buadi FK, Dean PG, Dingli D, Dispenzieri A, El Ters M, Gertz MA, Issa NS, Kapoor P, Kourelis T, Kukla A, Kumar S, Lacy MQ, Lorenz EC, Muchtar E, Murray DL, Nasr SH, Prieto M, Rajkumar SV, Schinstock CA, Stegall MD, Warsame R, Leung N. Kidney transplantation in patients with monoclonal gammopathy of renal Significance (MGRS)-associated lesions: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2022;79:202-216.
  47. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the kidney: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:822-836.
  48. Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, Thakur R, Wanchoo R, Jhaveri KD, Nair V. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:1616-1626.
  49. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:176-189.
  50. João C, Freitas J, Gomes F, Geraldes C, Coelho I, Neves M, Lúcio P, Esteves S, Esteves GV. Lenalidomide is effective and safe for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma and very severe renal impairment. *Ann Hematol.* 2016;95:931-936.
  51. Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Matsouka C, Mparmparoussi D, Psimenou E, Grapsa I, Efstathiou E, Terpos E. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. *Eur J Haematol.* 2010;85:1-5.
  52. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer.* 2010;116:3807-3814.
  53. Bridoux F, Chen N, Moreau S, Arnulf B, Moumas E, Abraham J, Desport E, Jaccard A, Ferman J. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of lenalidomide plus dexamethasone in patients with multiple myeloma and renal impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78:173-182.
  54. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, Leung N, Mikhael J, Harrison SJ, Kastritis E, Garderet L, Gozzetti A, van de Donk NWCJ, Weisel KC, Badros AZ, Beksac M, Hillengass J, Mohty M, Ho PJ, Ntanasis-Stathopoulos I, Mateos MV, Richardson P, Blade J, Moreau P, San-Miguel J, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Ludwig H, Terpos E; International Myeloma Working Group. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023;24:e293-e311.
  55. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, Kimball AS, Mezzi K, Ludwig H, Niesvizky R. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood.* 2019;133:147-155.

Dr. Tuğcan Alp Kırkızlar<sup>1</sup>  
Dr. Demet Çekdemir<sup>2</sup>  
Dr. Ahmet Muzaffer Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı, Edirne  
<sup>2</sup>Acıbadem Ataşehir Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, İstanbul

E-posta:

tugcanalp82@hotmail.com

Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Venöz  
tromboemboli, Arteriyel tromboz,  
Hemoraji

## MULTİPL MYELOMDA TROMBOTİK VE KANAMA KOMPLİKASYONLARI

### ÖZET

Multipl myelom (MM) trombotik komplikasyon riski en yüksek hematolojik habis hastalıklardandır ve venöz tromboembolizm (VTE) riski sağlıklı genel nüfusa göre 9 kat daha fazladır. Arteriyel tromboz gelişme riski daha düşük olup ilk yılda daha belirgin olarak saptanmıştır. MM'de gelişen trombozun patogenezi net anlaşılammakla birlikte riski artıran nedenler hastaya ait özellikler, hastalığın patobiyolojisi ve tedavide kullanılan ilaçlar olarak sınıflandırılabilir. Bu faktörler gözönünde bulundurularak çeşitli VTE risk değerlendirme modelleri geliştirilmiş ve tromboprofilaksi önerileri belirlenmiştir. Buna göre de düşük riskli grupta aspirin, orta ve yüksek olgularda düşük molekül ağırlıklı (DMAH) kullanımı genel geçer standarttır. Düşük, orta ve yüksek risk grubunda profilaktik doz, çok yüksek risk grubunda ise tedavi dozundan direkt oral antikoagülan (DOAK) kullanımı uzman görüşünde dayanan önerilerdir. Trombotik olaylar yaşam süresini kısaltmakta, yaşam kalitesini bozmakta, tedavide aksaklıklara sebep olmakta ve ekonomik yük oluşturmaktadır. MM'de kanama komplikasyonları hastalığın erken dönemlerinde daha sık karşılaşılabilen bir sorun olmakla birlikte paraproteinemi ve hiperviskozite patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle de kanama komplikasyonundan korunma ve tedavisinde MM'nin etkin şekilde tedavi edilmesi önemli yer tutar. Semptomatik kanama yönetiminde sınırlı tecrübe ve uzman görüşlerine dayanarak kullanılabilen tedavi seçenekleri hastanın klinik durumuna ve kanama kliniğinin oluşum mekanizmasına göre değerlendirilmelidir.

### 1. GİRİŞ

Kanser hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında kanama ve trombotik komplikasyonlar gelmektedir. Trombotik olaylar özellikle venöz tromboembolizm (VTE) riski kanserli olgularda 5-7 kat artmakta ve kanser sürecinde olguların yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir (1). VTE atağı bir yıllık süre içinde ölüm riskini de 3 kat artırmaktadır (2). Multipl myelom (MM) trombotik komplikasyon riski taşıyan hematolojik habis hastalıkların başında gelmektedir. Toplum tabanlı geniş örneklem hacimli çalışmaların verilerine göre, MM'lu hastalar sağlıklı genel nüfusa göre 9 kat daha fazla VTE geçirme riski



ile karşı karşıyadırlar (3). Bu hasta grubu sadece VTE ile değil aynı zamanda arteriyel tromboz geçirme riski de taşırlar. MM olgularında arteriyel tromboz geçirme riski yıllara göre gözlemlendiğinde birinci yılda 1,9, beşinci yılda 1,5 ve onuncu yılda da 1,5 kat daha fazla arttığı görülmüştür (4). Trombotik olaylar solid veya hematolojik tümör ayırımı olmaksızın benzer fizyopatolojik bozuklukların sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte hematolojik habis hastalıklardaki patogeneze tam olarak aydınlatılamamıştır. Tümör hücrelerinin endotel, lökosit, trombosit gibi damar duvar ve kan hücreleri ile karşılıklı etkileşimleri, pıhtılaşma, kompleman ve enflamasyon sistemleri ile etkileşimleri hemostatik denge bozukluklarının oluşmasına yol açmaktadır (5). MM patobiyolojisinin trombojenik etkisi yanında kullanılan kemoterapik ve immünomodülatör (İMİD) ilaçların da etkisinin de olduğu bilinmektedir. Bu yazımızda MM seyrinde görülen trombotik komplikasyonlar, tromboprolifaktik yöntemler ve kanama komplikasyonlarından söz edilecektir.

## 2. MULTİPL MYELOMDA TROMBOZ

Multipl myelom, klonal plazma hücre popülasyonunun kemik iliği, çevresel kan ve kemik iliği dışı organlarda birikimi sonrası organ hasarları ile seyreden günümüzde inkürlü olan ve ikinci sıklıkta görülen hematolojik habis hastalıktır. MM'da hastalık evresinden bağımsız olarak hastalık patobiyolojisi ile ilişkili olarak trombotik olaylar görülebilmektedir. Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) evresinde bile VTE rastlanma sıklığının 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. VTE yanında serebrovasküler ve koroner olayların da MM'un erken evrelerinde görülmektedir. Trombotik olaylar yaşam süresini kısaltmakta, yaşam kalitesini bozmakta, anti-myelom tedavilerinin kesilmesine yol açmakta ve tromboprolifaksi uygulamaları aynı zamanda ekonomik yük oluşturmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve aspirin gibi anti trombotiklerin ulusal/uluslararası kılavuzlar eşliğinde kullanılması bile bazen trombotik atağı önleyememektedir. Özellikle İMİD'lerin kullanılması trombotik atak sıklığındaki artışta önemli etmen olarak vurgulanmıştır. Faz III çalışmalarında tromboprolifaksi uygulanmasına rağmen trombotik atak sıklığı beklenenden daha yüksek oranda olduğu, ilk altı ay içinde hala %10'un üstünde olduğu saptanmıştır (6). Altta yatan neden konusunda tam detaylı bir açıklama yapılamaz iken, trombotik olayların çoklu etmenlerle ortaya çıkmasına bağlanmıştır. MM patogenezinde rol oynayan enflamatuvar aktörlerin heparin direnci oluşturduğu ileri sürülmüş ve ana patogenezin bu olduğu vurgulanmıştır. Trombin oluşum testi gibi tromboza yakınlık göstergesi olan laboratuvar çalışmalarının sonuçlarının da çelişkili olduğu da görülmektedir (4).

Multipl myelom tromboz gelişimine yakınlık oluşturan etmenleri hasta ile ilişkili olanlar, anti-myelom ilaçlara bağlı olanlar ve hastalık patobiyolojisine bağlı olanlar olarak gruplayabiliriz. Özellikle MM patobiyolojisinin, kullanılan anti-myelom ilaçların ve hastanın kendisinin taşıdığı risklerin enflamasyon ile pıhtılaşma sisteminin etkileşmesinin ana patogeneze olduğu vurgulanmıştır. MM'de VTE oluşumunu kolaylaştıran risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (7).

**Tablo 1. MM'de VTE oluşumunu kolaylaştıran risk faktörleri**

| MM ilişkili faktörler  | Hasta ilişkili faktörler                     | Tedavi ile ilişkili faktörler             | Ortaya çıkan hiperkoagülabilité değişiklikleri                   |
|--|--|---|--|
| Hiperviskozite (kanama ile de ilişkili)                              | VTE öyküsü                                   | Çoklu ilaç kemoterapileri                 | Yüksek FVIII ve vWF düzeyleri                                    |
| Yeni tanıli hasta  | Hareketsizlik                                | İMiD kullanımı                            | Yüksek P-selektin düzeyi   |
| Renal yetmezlik (GFR <30 mL/dak)                                     | İleri yaş                                    | Yüksek doz deksametazon kullanımı         | Artmış fibrinojen  |
| Enflamatuvar sitokinler ve adezyon molekülleri (özellikle IL-6, CRP) | Şişmanlık (VKİ $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) | Antrasiklinler-alkilleyicilerin kullanımı | Artmış doku faktör aktivitesi (mikropartikül taşıyıcılara bağlı) |
| Kromozom 11 anormallikleri   | Parapleji                                    | ESA kullanımı                             | Fibrinolitik sistemin baskılanması (Hipofibrinoliz)              |
| Hafif zincir hastalığı   | Genetik yatkınlık                            |   | Edinsel aktive protein C direnci                                 |
|  | Kardiyovasküler hastalık                     |   | Düşük protein S düzeyi   |
|  | Diabetes mellitus                            |   |  |
|  | Akut enfeksiyon varlığı                      |   |  |
|  | Santral venöz kateter/pacemaker varlığı      |   |  |

MM: Multipl myelom, VTE: Venöz tromboembolizm, ESA: Eritropoez uyarıcı ilaçlar, VKİ: Vücut kitle indeksi, İL-6: İnterlökin 6, CRP: C-reaktif protein, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, İMiD: İmmünomodülatör ilaç (Talidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), F: Faktör, vWF: von Willebrand Faktör

## 2. a. İmmünomodülatör İlaçlar ve Trombotik Komplikasyonlar

İmmünomodülatör ilaçlar (İMiD) öncesi MM'de görülen tromboz oranı yaklaşık %10 civarında idi. Gerek talidomid ve gerekse lenalidomidin deksametazon ve/veya kemoterapi ile birlikteliği bu oranı oldukça arttırmaktadır. 3.322 hastalık bir metaanalizde talidomidin deksametazon ile kombinasyonunun VTE gelişme riskini 2,6 kat artırdığı gösterilmiştir (8). Tromboprofilaksi uygulanmadan İMiD kullanımında görülen VTE insidensi Tablo 2'de, tromboprofilaksi uygulandığındaki VTE insidensi ise Tablo 3'te verilmiştir (4).

**Tablo 2. Tromboprofilaksi uygulanmadan görülen VTE insidensi**

| Tedavi rejimi             | VTE insidensi (%) |       |
|---------------------------|-------------------|-------|
|                           | YTMM              | NDMM  |
| <b>Talidomid</b>          |                   |       |
| Tek başına                | 4                 | 3-4   |
| + Deksametazon            | 12-26             | 4-9   |
| + Melfelan                | 18-20             | 11-13 |
| + Doksorubisin            | 26-27             | 58    |
| + Çoklu ilaç kemoterapisi | 26                | 16-31 |
| <b>Lenalidomide</b>       |                   |       |
| Tek başına                | ?                 | 0-13  |
| + Deksametazon            | 19-75             | 11-15 |

VTE: Venöz tromboembolizm, YTMM: Yeni tanıli multipl myelom, NDMM: Nüks dirençli multipl myelom, ?: Bildirilmemiş

**Tablo 3. Tromboprofilaksi uygulanmasına rağmen görülen VTE insidensi**

| Tedavi rejimi  | VTE insidensi (%)          |  |                     |      |
|--|----------------------------|--|---------------------|------|
|  | Aspirin<br>(81-325 mg/gün) | Sabit düşük doz<br>varfarin<br>(1-1,25 mg/gün) | Tam doz<br>varfarin | DMAH |
| <b>Talidomid</b>   |                            |  |                     |      |
| + Deksametazon   | ?                          | 13-25  | 8                   | ?    |
| + Melfelan   | 14                         | ?  | ?                   | 3    |
| + Doksorubisin   | 7                          | 12-24  | ?                   | 8-10 |
| + Çoklu ilaç kemoterapisi  | 14-25                      | 8  | ?                   | 5-24 |
| <b>Lenolidomid</b>   |                            |  |                     |      |
| + Deksametazon   | 3-19                       | ?  | ?                   | ?    |
| + Melfelan   | 0-6                        | ?  | ?                   | ?    |
| + Doksorubisin   | 4                          | ?  | ?                   | ?    |
| <b>Pomalidomid</b>   |                            |  |                     |      |
| + Deksametazon   | 0-5                        | ?  | ?                   | ?    |
| VTE: Venöz tromboembolizm, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, ?: Bildirilmemiş |                            |  |                     |      |

İmmünomodülatör ilaçların kullanımı arteryel tromboz için de risk oluşturmaktadır. Dirençli ve nüks MM hastalarının alındığı iki büyük randomize kontrollü Faz III çalışmada lenalidomid + deksametazon tedavisinin plasebo + deksametazon tedavisine göre miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler tromboz insidensi sırası ile lenalidomid + deksametazon'da %1,98 ve %3,4 oranında, plasebo + deksametazon kolunda ise %0,57 ve %1,7 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (9).

İmmünomodülatör ilaçların trombojenik etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış, İMiD'lerin artmış sitokin düzeyleri ve artmış endotelial disfonksiyonuna bağlı olarak tromboza yatkınlık yaptığı bildirilmiştir. İMiD'lerin deksametazon ve/veya kemoterapötiklerle kombinasyonu da endotelial stresi arttırdığı ve tek-nükleotid polimorfizmlerin de katkı sağladığı gösterilmiştir (4).

## 2. b. VTE Risk Değerlendirme Modelleri

Multipl myelomda en iyi tromboprofilaksi yönteminin hangisi olacağı kararı ancak iyi bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile yani iyi bir tam değerlendirme ile karar verilebilir. Kansere ilişkili trombozu öngörmeye kullanılan Khorona skorlama sistemi daha çok solid tümörler verilerine göre yapılandırılmış bir skorlama sistemidir (1,10). Lenfomalar hariç diğer hematolojik habis hastalıklar için geçerliliği ispatlanmamıştır (11). MM'de tromboz oluşumunda pek çok farklı etmen rol oynadığından hasta, hastalık ve tedavi ile ilişkili göstergelerin tümünün bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu göstergelerin bir arada değerlendirildiği farklı skorlama sistemleri tanımlanmış ve 2007 yılında Palumbo ve ark. (12) bireysel risk faktörleri göz önüne alınarak düzenlemiş olduğu skorlama oluşturulmuştur (Tablo 4). Palumbo'nun skorunun uygulanmasında ve ideal tromboprofilaksi seçiminde bazı sorunlar yaşandığı görülmüştür. İMiD kullanımı dahil tromboz oluşumunda etkin rol oynayan göstergelerin göz önüne alındığı uzman görüşlerini içeren bir skorlama sistemi International Myeloma Working Group, European Myeloma

Network ve National Comprehensive Cancer Network tarafından algoritma şeklinde bir risk değerlendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 5). Palumbo risk skorlamasından farklı olarak bu algoritmaya göre risk sınıflamasına göre uygun tromboprofilaksi önerileri de yapılmıştır (13). 2019 yılında, MM ve İMiD kullanımına özgül klinik risk değerlendirmesi için iki yeni skorlama sistemi geliştirilmiştir [IMPEDE VTE; Tablo 6; (14); SAVED; Tablo 7; (15)]. IMPEDE VTE risk değerlendirme modeli temel olarak 4.446 hastanın geriye dönük verilerinin analiz sonucu oluşturulmuş, ağırlıklı olarak hasta ilişkili faktörleri içermektedir. Düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç risk grubu oluşturulmuş ve ilk altı aylık süre içinde risk gruplarına göre kümülatif VTE insidensi düşük riskte %3,3 (puan  $\leq 3$ ), orta riskte %8,3 (puan 4-7) ve yüksek riskte %15,2 (puan  $\geq 8$ ) olduğu bildirilmiştir (14). IMPEDE VTE skorlamasının eksternal validasyonu SEER-Medicare veri tabanı geriye dönük incelenerek (4.256 MM hastasında) yapılmıştır. SAVED (Surgery, Asian race, VTE History, Eighty years old, Dexametazone) skorlaması da SEER veri tabanında sadece İMiD kullanan hastaların verileri kullanılarak üretilmiştir (2.397 İMiD kullanan hasta). Bu skorlama sisteminin de eksternal validasyonu aynı veri tabanı kullanılarak yapılmıştır (15). Gerek IMPEDE VTE ve gerekse SAVED risk skorlamasında risklere göre tromboprofilaksi önerileri yapılmamıştır (16).

**Tablo 4. Palumbo risk değerlendirme sistemi**

| Bireysel risk faktörleri   | Myelomla ilişkili risk faktörleri     | Anti-myelom tedavisi ile ilişkili risk faktörleri |
|--|---------------------------------------|---|
| Şişmanlık  | İmmüoglobulin ilişkili-hiperviskozite | Yüksek doz deksametazon                           |
| VTE öyküsü   | İmmüoglobulinden bağımsız             | Doksorubisin                                      |
| Santral venöz kateter/Pacemaker  |                                       | Çoklu ilaç kemoterapisi                           |
| Eşlik eden durumlar: Kardiyak hastalıklar, kronik böbrek hasarı, akut enfeksiyonlar, hareketsizlik,  |                                       |   |
| Cerrahi işlem: Genel cerrahi, herhangi anestezi bir işlem, travma  |                                       |   |
| ESA kullanımı  |                                       |   |
| Pıhtılaşma hastalıkları  |                                       |   |
| *Risk faktörü yok veya herhangi bir bireysel veya myelom ilişkili risk faktörü varlığı: Aspirin 81-325 mg günde bir kez  |                                       |   |
| **Tedavi ile ilişkili bir risk faktörü veya genelde 2 veya daha fazla risk faktörü varlığı: DMAH enoxaparin 40 mg/gün bir kez veya eşdeğeri DMAH veya tam doz varfarin |                                       |   |
| ESA: Eritropoez uyarıcı ilaçlar, VTE: Venöz tromboembolizm, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin  |                                       |   |

**Tablo 5. IMWG, EMN ve NCCN risk sınıflamasına göre oluşturulmuş tromboprofilaksi önerileri**

| Hasta ilişkili risk faktörleri (her bir faktör için 1 puan)   | Hastalıkla ilişkili risk faktörleri (her bir faktör için 1 puan)  | Tedavi ile ilişkili risk faktörleri (aşağıdaki gibi puanlanacaktır)  |  |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• VKİ &gt;25</li> <li>• Yaş &gt;75 yıl</li> <li>• Bireysel veya ailesel VTE öyküsü</li> <li>• Santral venöz kateter</li> <li>• Akut enfeksiyon veya hastaneye yatış trombofilii</li> <li>• Hareketsizlikle birlikte performans durumu &gt;1</li> <li>• Eşlik eden hastalık (karaciğer, böbrek hasarı, KOAH, diabetes mellitus, kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı)</li> <li>• Etnik köken (Kafkas köken bir risk faktörü)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multipl myelom tanısı</li> <li>• Hiperviskozite bulgusu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İMiD + düşük doz deksametazon (&lt;480 mg/ay)</li> <li>• İMiD + yüksek doz deksametazon (&gt;480 mg/ay) veya Doksorubisin veya Çoklu ilaç kemoterapisi</li> <li>• İMiD tek başına</li> <li>• Eritropoietin kullanımı</li> </ul> | 1 puan<br>2 puan<br><br>1 puan<br>1 puan |
| <b>Risk sınıfına göre tromboprofilaksi önerisi</b>  |   |  |  |
| <b>Puan</b>   | <b>Risk</b>   | <b>Öneri</b>   |  |
| 0   | Düşük   | Yok  |  |
| 1   | Orta  | Aspirin 100 mg   |  |
| >1  | Yüksek  | Profilaktik doz DMAH veya Terapötik doz Varfarin   |  |
| IMWG: International Myeloma Working Group, EMN: European Myeloma Network, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, VKİ: Vücut kitle indeksi, VTE: Venöz tromboembolizm, İMiD: İmmünomodülatör, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin   |   |  |  |

**Tablo 6. IMPEDE VTE risk değerlendirme sistemi**

| Risk faktörü   | Puan |
|--|------|
| İmmünomodülatör ilaç   | +4   |
| VKİ $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>  | +1   |
| Pelvis, kalça veya femur kırığı  | +4   |
| Eritropoez uyancı ilaçlar  | +1   |
| Doksorubisin   | +3   |
| Yüksek doz deksametazon  | +4   |
| Düşük doz deksametazon   |      |
| Etnik köken (asya/pasifik adaları)   | -3   |
| MM öncesi VTE öyküsü   | +5   |
| Tüneli santral venöz kateter   | +2   |
| Terapötik tromboprofilaksi varlığı (DMAH veya varfarin)  | -4   |
| Profilaktik tromboprofilaksi varlığı (DMAH veya varfarin)  | -3   |
| *Düşük risk $\leq 3$ puan; 4-7 puan orta risk; $\geq 7$ puan yüksek risk                                       |      |
| VKİ: vücut kitle indeksi; VTE: Venöz tromboembolizm; MM: Multipl myelom, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin |      |

**Tablo 7. SAVED risk değerlendirme sistemi**

| Risk faktörü  | Puan |
|---|------|
| Cerrahi işlem (90 gün içinde)   | +2   |
| Etnik köken (Asyalı)  | -3   |
| VTE öyküsü  | +3   |
| Yaş ( $\geq 80$ yaş)  | +1   |
| Standart doz deksametazon (120-160 mg)  | +1   |
| Yüksek doz deksametazon ( $>160$ mg)  | +2   |
| *Düşük risk $\leq 1$ puan; $\geq 2$ puan yüksek risk<br>VTE: Venöz tromboembolizm |      |

İmmünomodülatör ilaçların yaygın kullanımı ve özellikle deksametazonla kombinasyonu tedavi ile ilişkili ana etmen olup, İMiD kullanımının ayrı bir gösterge olarak kullanıldığı skorlama olarak IMPEDE VTE skorlamasında mevcuttur. İMiD kullanımı dahil tromboz oluşumunda etkin rol oynayan göstergelerin göz önüne alındığı uzman görüşlerini içeren bir skorlama sistemi International Myeloma Working Group, European Myeloma Network ve National Comprehensive Cancer Network tarafından algoritma şeklinde bir risk değerlendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 5). Bu algoritmaya göre risk sınıflamasına uygun tromboprolaksi önerileri de yapılmıştır (13).

## 2. c. MM'de Tromboprolaksi Uygulama Yöntemleri

Multipl myelomda tromboprolaksinin uygulanmaya başlanmasından bu yana sabit düşük doz (1-1,25 mg/gün) varfarin, aspirin (81-325 mg/gün), tam doz varfarin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) kullanılmıştır. Ancak optimal ilaç konusunda hala tam bir netlik mevcut değildir. Öncelikle trombotik komplikasyonlar açısından hastanın tam bir değerlendirmesinin yapılması ve hastanın risk derecesine göre ilaç seçiminin yapılması daha uygun olacaktır. İlaç seçiminde ayrıca hastanın yaşı, taşıdığı kardiyovasküler risk faktörleri ve kullanılan anti-myelom kombine tedavi rejimleri önem kazanmaktadır. Örneğin; yüksek riskli hastaların dışlandığı talidomid rejimli yeni tanıli bir çalışmada aspirin, düşük doz varfarin ve DMAH'ın aynı etkililikte olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek riskli hastalarda ilaç seçimini bu sonuçlara göre yapılması elbette doğru olmayacaktır (17). Altmış beş yaşından küçük, damarsal risk faktörü taşımayan yeni tanıli hastalarda seçim yaparken 3 ilaç da eş oranda etkili olabilir. Ancak yaşlı ve damarsal risk faktörleri taşıyan ve İMiD deksametazon kullanan olgularda daha dikkatli seçim yapmak gerekecektir. Bir diğer yandan tromboprolaksi uygulanmasına rağmen tromboz riskinin hala yüksek olduğu da hatırlanmalıdır (Tablo 3). Bu nedenlerle özellikle yüksek riskli hastaları uygun skorlama sistemi ile ayırabilmek ve bu grup hastaya profilaktik doz DMAH veya tedavi dozunda varfarin vermek gerekmektedir. Tedavi dozunda varfarinin laboratuvar izlem gerektirmesi, oral alımının tedavilere bağlı yapılamaması, ilaç-ilaç etkileşimleri göz önüne alındığında, DMAH kullanımı daha ön plana çıkmaktadır. DMAH'lerin ise parenteral kullanımı ve GFR nin 30 mL/dakikanın altında olan olgularda kullanılmaması veya dikkatli kullanımı gibi sorunları mevcuttur.

## 2. d. MM Olgularında Tromboprolaksi için Direkt Oral Antikoagülan (DOAK) Kullanımı

Direkt oral antikoagülanlar (DOAK) Faktör Xa (apiksaban, rivaroksaban ve edoxaban) ve Faktör IIa'yı (trombin; dabigatran) inhibe ederek etki gösterirler. Tek veya iki doz/

gün oral yolla kullanılabilmeleri, etkili ve güvenli olmaları dolayısı ile kanserle ilişkili trombozun tedavisinde kullanılabilirdikleri randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak profilaktik olarak kullanımları açısından yeterli veri birikimi sağlanamamıştır (16). MM'lu olgularda antikoagülan kullanımında dört temel noktaya dikkat etmek gerekir. Hastanın yaşlı olması dolayısı ile kırılabilirliği, böbrek fonksiyon bozukluğu, tedavi ile ilişkili trombositopenisi ve hastanın tercihine dikkat ederek antikoagülan seçimi yapmak gerekmektedir. Dekametazon hariç diğer anti-myelom ilaçları ile DOAK'lar arasında ilaç-ilaç etkileşimine rastlanılmamaktadır. Rivaroxaban, edoxaban ve dabigatran böbrek yolu ile atıldığı için karaciğer yolu ile elimine edilen apixaban nispeten avantajlı durumundadır. Günde iki kez 2,5 mg olarak kullanılan apixaban verilerine bakıldığında hem etkili hem de güvenli olduğu olgu çalışmalarında bildirilmiştir. Apixaban ile tromboprofilaksi uygulanan MM hastalarında klinik çalışmalar (NCT02958969, MYELAXAAT; TIMM gibi) devam etmektedir (11).

Sonuç olarak, düşük riskli grupta aspirin orta ve yüksek olgularda DMAH kullanımı genel geçer standarttır. Düşük, orta ve yüksek risk grubunda profilaktik doz, çok yüksek risk grubunda ise tedavi dozundan DOAK kullanımı uzman görüşünde dayanan önerilerdir (16).

### 3. MULTİPL MYELOMDA KANAMA

Spontan veya girişimsel yöntemler esnasında gelişen kanama MM hastalarında ciddi sorunlara yol açabilmekte, hasta ve hastalık yönetiminde zorluklara yol açmaktadır. Kanama komplikasyonları tromboza göre daha nadir olarak karşılaşılmakla birlikte mekanizması karmaşık ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kanama, hastalık seyrini etkilemekte ve kanama yönetiminde terapötik aferez yöntemleri gibi destek tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 3. a. MM'da Kanama Patogenezi ve Klinik Tablo

Multipl myelomda kanama komplikasyonları çoklu etmenlere bağlı olarak ortaya çıkmakta gerek MM patobiyolojisi ve gerekse tedavi ile ilişkili durumlara bağlı olarak gelişmektedir. Paraproteinler hemostatik sistemin her 3 aşamasındaki aktörlerle etkileşmekte, primer, sekonder ve tersiyer hemostatik bozukluklara bağlı kanama tablolarına yol açmaktadır. Hiperviskozite sendromunun yol açtığı vasküler endotel hasar, trombosit üretiminin azalması, trombosit ömrünün kısalması ve paraproteinlere bağlı olarak gelişen bozulmuş trombosit fonksiyonları (glikoprotein IIIa, Ib ve VI'ya bağlanarak veya antikor rolü ile) yani primer hemostaz bozuklukları ve hastalık progresyonu MM'daki hemorajik komplikasyonların başlıca nedenlerindedir. Trombositlerle olan etkileşimin yanında MM'daki monoklonal paraproteinlerin pıhtılaşma faktörleri, von Willebrand faktör (vWF) ve vasküler etkileşimleri ile kanama komplikasyonlarına da neden olabildiği gösterilmiştir. Paraproteinler pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör özelliği göstermekte ve edinsel hemofili A ve edinsel von Willebrand hastalığının (vWH) gibi tablolar karşımıza çıkmaktadır (18,19,20,21,22). Özellikle edinsel vWH hep gözden kaçmakta ve tanısal süreçlerde sorunlar yaşanmaktadır. Edinsel vWH'nda vWF-antikor immün komplekslerinin vWF aktivitesini inhibe etmesi, malign hücrelerin vWF reseptörü ekspresyonu ile vWF'ün hücre yüzeyinde absorpsiyonu, vWF polimerlerinin artmış proteolizisi ve vWF yapım azalmasının mekanizmada rolü olduğu düşünülmektedir (19). Edinsel vWH'nda tip 2A vWH'na benzer laboratuvar özellikleri olan kanama zamanı uzaması, belirgin vWF aktivite azalması, vWF aktivite/antijen oranı azalması, büyük multimer yokluğu ve normal vWF propeptid plazma konsantrasyonu görülmektedir.

Olgu bildirimleri ile gösterilmiş nadir karşılaşılan edinsel hiperfibrinolizis [heparin benzeri antikoagülanlar (HLAC), doku plazminojen aktivatör veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü salınım artışı] de kanama komplikasyonu patogeneğinde yer almaktadır. vWF ve FVIII inhibisyonu, disfibrinojenemi (paraproteinlerin fibrin monomerlerine bağlanması) ve fibrinolizis anormallikleri kanama ile ilişkili bulunmuştur (18,21). Disfibrinojenemiye benzer laboratuvar bulguları görülebilmektedir. Fibrinojen düzeyleri normalden trombin zamanında uzamanın saptanması paraproteinlerin fibinojene bağlanarak işlevlerini bozması sonucu ortaya çıkmaktadır. Laboratuvar istemlerinde trombin zamanının unutulmaması gereklidir. Disfibrinojenemiye benzer durumların yönetiminde plazma değişimi en önemli tedavi yaklaşımı olmaktadır.

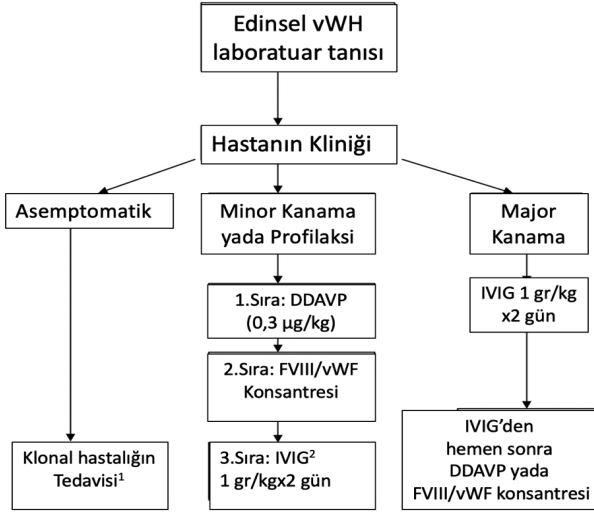
Bu gelişen mekanizmalar sonucunda da başta izole uzamış protrombin zamanı olmak üzere anormal hemostaz testleri ile karşılaşılmaktadır (20,21) Ancak sık karşılaşılan anormal hemostaz testlerine rağmen kanama nadiren görülmektedir (18,23).

Çalışmalar incelendiğinde MM'da kanama olayı %7'ler seviyesinde ve sıklıkla burun kanaması şeklinde olduğu dikkati çekerken, daha yakın tarihli olan çalışmalarda ise MM hastalarında başvuru şikâyeti olarak kanama hiç görülmemiştir. Diğer plazma hücre diskrazileri yönünden başvuru şikâyeti olarak kanama Waldenström makroglobulinemisinde %17, primer amiloidoziste de %15 oranında görülmüştür (19,24,25). Kanama oranlarına bakıldığında ise %13 IgG, %33 IgA ve %36 oranında ise IgM proteinleri ile kanama görülmüştür (19). Edinsel vWH da ve hafif zincir amiloidoziste ciddi ve yönetilmesi zor bir kanama kliniği oluşabilmektedir (18). AL amiloidoziste genellikle kabul gören mekanizma amiloid tarafından yoğun infiltrate olan karaciğer ve dalakta AL fibrillerinin FX'u absorbe ederek edinsel FX eksikliği oluşumudur (26). Bunun yanında FIX, FVIII, FVII, FV ve FII eksiklikleri ile FX ile FXII ve FX ile FIX combine eksiklikleri de bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliğine bağlı vitamin K eksikliği, fibrinolizis artışı da bu hasta grubunda kanama bozukluğu durumunda değerlendirilmelidir (18,27). Farklı retrospektif çalışmalara bakıldığında kanama komplikasyonları daha çok IgM ve IgA paraproteinleri ile gelişmiş olup yüksek serum immunglobulin seviyesi, yüksek serum viskozitesi, kanama zamanı uzaması, serum kreatinin seviyesi, beta-2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz, kemik iliği infiltrasyonu gibi hastalık aktivitesi göstergeleri ile ilişkili bulunmuştur (22,28). Hastalığın tedaviye yanıtı da pıhtılaşma parametrelerindeki düzelme ile ilişkili bulunmuştur (22).

Kanama komplikasyonları paraproteinlerin direkt etkilerinden çok hastalık progresyonu, böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, tedavi ilişkili toksisite ve girişimsel işlemlerden kaynaklı morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (29).

### 3. b. Kanama Tedavisinin Yönetimi

Patogenez mekanizmaları göz önüne alındığında akut kanama komplikasyonundan korunma ve tedavisinde etkin MM tedavisinin verilmesi, paraprotein yükü ve etkileşimlerinin azaltılması çok önemli bir yer tutmaktadır (18). Semptomatik kanama yönetiminde sınırlı tecrübe ve uzman görüşlerine dayanarak kullanılabilen tedavi seçenekleri hastanın klinik durumuna ve kanama kliniğinin oluşum mekanizmasına göre değerlendirilmelidir. Tedavi seçenekleri olarak kan bileşenleri-ürünleri replasmanları (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat), vWF aktivitesi takip edilerek 1-Desamino-8-D-Arginin-Vazopressin, FVIII/VWF içeren faktör konsantreleri, fibrinolizis inhibitörleri, yüksek doz intravenöz immünoglobulin (IVIG) (IVIG, 1g/kg/gün-2 gün) uygulamaları önerilebilir. Bu tedavi yaklaşımlarına yanıtız olgularda plazma değişimi, ekstrakorporel immün absorpsiyon veya splenektomi denenebilir. Kanama odağına yönelik girişim ve uygulamalar kanama kontrolü yönünden gerekli olabilmektedir. Edinsel VWH'nda genel hasta yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir.



**Şekil 1.** Lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili edinsel von Willebrand Hastalığı yönetimi (19 no'lu kaynaktan alınmıştır)

<sup>1</sup>MGUS hastalarında sadece izlem önerilebilir

<sup>2</sup>WVF inhibitör varlığının eşlik ettiği edinsel vWH'da IVIG etkinliği sınırlı tecrübeye dayanarak daha yüksek, ancak IgM paraproteinemide daha düşük olduğu gözlenmiştir

vWH: von Willebrand hastalığı, DDAVP:1-Desamino-8-D-Arginin-Vazopressin, vWF: von Willebrand faktör, IVIG: İntravenöz immünglobulin, MGUS: önemi belirsiz monoklonal gamopati

IgM tipi önemi belirsiz MGUS IVIG tedavisinden de fayda göremeyebileceğinden hastalığın primer tedavisi yanında agresif vWF konsantreleri, plazma değişimi veya ekstrakorporel immün absorpsiyon yaklaşımlarından fayda görebilir. Standart tedavi önerisi olmasa da rekombinant FVIIa ile başarılı sonuçlar mevcuttur. Bunun yanında edinsel hiperfibrinolizisin geliştiği olgularda protamin infüzyonları (heparin-like compound varlığında) ve antifibrinolitikler etkili bulunmuştur (18,28). Trombosit fonksiyon bozukluklarında plazma değişiminin yapılmasının yanısıra özellikle asetil salisilik asit ve non-steroid anti-enflamatuvar kullanımından kaçınma önemlidir (19).

AL amiloidoziste, hastalığın tedaviye cevabı ile kanama komplikasyonlarının azalması arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak tedavide kullanılan talidomid, melfalan ve prednizonun faktör X'un aktivitesini artırarak pıhtılaşma mekanizması üzerine etkilerini ifade eden çalışmalar mevcuttur. AL amiloidoziste acil kanama durumunda protrombin kompleks konsantresi, plazma değişimi, rekombinant FVIIa ve splenektomi tedavi seçenekleridir (19,27).

## KAYNAKLAR

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-634.
2. Dhama SPS, Patmore S, O'Sullivan JM. Advances in the management of cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47:139-149.

3. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, Landgren O. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 2008;112:3582-3586.
4. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, Richardson PG, Moslehi J. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol*. 2017;3:980-988.
5. Comerford C, Glavey S, Quinn J, O'Sullivan JM. The role of VWF/FVIII in thrombosis and cancer progression in multiple myeloma and other hematological malignancies. *J Thromb Haemost*. 2022;20:1766-1777.
6. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, Pawlyn C, Cairns DA, Hockaday A, Paterson A, Jenner MW, Jones JR, Drayson MT, Owen RG, Kaiser MF, Gregory WM, Davies FE, Child JA, Morgan GJ, Jackson GH. Thrombosis in patients with myeloma treated in the myeloma IX and myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. *Blood*. 2020;136:1091-1104.
7. Leebeek FWG. Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res*. 2016;140(Suppl 1):76-80.
8. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97:1031-1036.
9. Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. <https://www.gov.uk/drugsafety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosisand-thromboembolism>. Erişim tarihi: 08.08.2021.
10. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, Mikhael J, Kuderer NM, Calverley DC, Keller J, Thomas T, Carson KR, Gage BF. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019;94:1176-1184.
11. Lapietra G, Serrao A, Fazio F, Petrucci MT, Chistolini A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:584-589.
12. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orlowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:414-423.
13. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, van de Donk NW, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A; European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100:1254-1266.
14. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, Mikhael J, Kuderer NM, Calverley DC, Keller J, Thomas T, Carson KR, Gage BF. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019;94:1176-1184.
15. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, Gage BF, Garcia DA, Lyman GH, Sanfilippo KM. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:840-847.
16. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel)*. 2020;12:191.
17. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni

- C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccadoro M. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:986-993.
18. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:158-164.
  19. Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol.* 2009;145:151-163.
  20. Eby C, Blinder M. Hemostatic complications associated with paraproteinemias. *Curr Hematol Rep.* 2003;2:388-394.
  21. Saif MW, Allegra CJ, Greenberg B. Bleeding diathesis in multiple myeloma. *J Hematother Stem Cell Res.* 2001;10:657-660.
  22. Hinterleitner C, Pecher AC, Kreißelmeier KP, Budde U, Kanz L, Kopp HG, Jaschonek K. Disease progression and defects in primary hemostasis as major cause of bleeding in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2020;104:26-35.
  23. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
  24. Kyrtonis MC, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris P, Kontopidou FN, Dimopoulou MN, Boussiotis V, Gribabis A, Konstantopoulos K, Vaiopoulos GA, Fessas P, Kittas C, Pangalis GA. Waldenström's macroglobulinemia: clinical course and prognostic factors in 60 patients. Experience from a single hematology unit. *Ann Hematol.* 2001;80:722-727.
  25. Kyle R. Multiple myeloma review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:29-39.
  26. Furie B, Greene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis; in vivo studies of the metabolic fate of factor X. *N Engl J Med.* 1977;297:81-85.
  27. Liebman H. Hemostatic defects associated with dysproteinemias. In: (ed. By R. Hoffman, E. Benz, S. Shattil, B. Furie, A. Cohen, L. Silberstein & P. McGlave), pp. 1996-2000. Churchill Livingstone, New York.
  28. Perkins HA, MacKenzie MR, Fudenberg HH. Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood.* 1970;35:695-707.
  29. Gaspy JA. Hemostatic abnormalities in multiple myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6:1301-1314.

Dr. Selin Küçükyurt Kaya<sup>1</sup>  
Dr. Ayşe Salihoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Ankara Etilik Şehir Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Ankara  
<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

**E-posta:**

aysesalihoglu@hotmail.com

**Anahtar Sözcükler**

Amiloidoz, İmmünooglobulin hafif  
zincir, Transtiretin

## İMMÜNOGLOBULİN HAFİF ZİNCİR AMILOİDOZU

### ÖZET

Hafif zincir amiloidozu (AL amiloidoz), klonal plazma hücreleri veya nadiren B-hücreleri tarafından üretilen yanlış katlanmış immünooglobulin hafif zincirlerinin (%80 lambda) amiloid fibrilleri halinde organlarda birikmesiyle nitelenmektedir. Amiloid fibrilleri sert, dallanmayan, 10-12 nm genişliğindedir. Bu fibriller Kongo kırmızısı ile boyanmakta ve polarize ışık altında elma yeşili çift kırılım göstermektedirler. Beyin dışında tüm organlar AL amiloidozdan etkilenebilir. En sık etkilenen organlar kalp, böbrek, yumuşak doku, karaciğer, periferik ve otonom sinir sistemidir. Hastalık ilerleyici olup erken tanı, özellikle kalp gibi sağkalımı belirleyen organlarda geri döndürülemez organ hasarı gelişmesini önlemede hayati önem taşır. Klinik özellikler etkilenen organlara bağlı olarak değişir. Açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, erken doyma, halsizlik, nefes darlığı, alt ekstremitelerde ödem, köpüklü idrar, kanamaya yatkınlık gibi yakınmalarla başvurulabilir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, hepatik disfonksiyon, periferik/otonom nöropati ve gastrointestinal sistem tutulumu söz konusudur. Hastanın kliniği uyumluysa ve etkilenmiş bir hafif zincir varsa tanının doğrulanması için doku biyopsisi gerekir. Olguların %85'inde karın deri altı yağ aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi ile tanı konulabilmektedir. Evrelemede kalp tutulumunu gösteren N-terminal pro-beyin natriüretik peptid, serum troponin T (veya I) gibi kalp biyobelirteçleri ile hastalık yükünü gösteren etkilenen ve etkilenmeyen serbest hafif zincir farkı kullanılmaktadır. Hematolojik yanıtın ve organ yanıtlarının yakın takibi, tedavi süresini ve tedavi değişikliklerini yönlendirir. Sistemik amiloidozu olan tüm hastalar, organlarda amiloid birikimi ve ilerleyici organ yetmezliğinin önüne geçmek için tedaviye ihtiyaç duyar. Tercih edilen birinci basamak tedavi, en iyi yanıtların elde edildiği daratumumab-bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (D-VCD) kombinasyon tedavisidir (ANDROMEDA çalışması). Tedavinin amacı tam yanıttır. Altta yatan semptomatik myelomu olan AL amiloidoz hastalarında otolog kök hücre nakli (KHN) birinci basamak tedavinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir. Destek tedaviler tanı ile birlikte devreye girmelidir. Hastaların dörtte biri D-VCD indüksiyonuyla derin bir yanıt ( $\geq$ VGPR) elde edememekte ve farklı tedavilere ihtiyaç duymaktadır.

Öte yandan, nöks hastalık durumunda mevcut seçenekler arasında t(11;14)'ü olan hastalarda venetoklaks, hasta uygun ise yüksek doz melfalan/otolog KHN, proteazom inhibitörleri, anti-CD38 monoklonal antikolar, immünomodülatör ajanlar, anti-BCMA antikor-ilaç konjugatı, bispesifik antikolar ve hatta kimerik antijen reseptörü T-hücre tedavisi yer alır. AL amiloidoz tedavisinde, amiloid fibrillerini hedef alan veya amiloidojenik hafif zincirlerin proteotoksitesini azaltan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

## GİRİŞ

Amiloidoz, çözünür bir öncü proteinin yanlış katlanması sonucunda çeşitli organ ve dokularda birikerek ilerleyici organ hasarı, organ yetmezliği ve sonunda ölüme yol açması ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Amiloid, 1800'lü yılların sonlarında boyanma özellikleri ile tanımlanmıştır. Amiloidin temel yapısı fibrildir. Bunlar 9,5 nm çapında, sert, lineer, dallanmayan ve daima ekstrasellüler olan fibrillerdir. Işık mikroskopunda standart hematoksilen ve eozin boyası ile pembe renkte, amorf, mumsu bir madde olarak görünürler (1,2,3). Divry ve Florin, ilk olarak Alzheimer hastalığı olanlarda beyin dokusunda amiloidi saptamak için Kongo kırmızısı kullanmışlardır (4). Amiloid fibrilleri, Kongo kırmızısı ile boyanmakta ve polarize ışık altında elma yeşili çift kırılım göstermektedir. Bu boyanma tüm amiloidoz formlarında ortaktır ve amiloid varlığını doğrulamak için kullanılan standart yöntemdir. Kongo kırmızısına ek olarak thioflavin T'de amiloid fibrillerine bağlanmakta ve kuvvetli floresan oluşturmaktadır (1,2).

Amiloid fibrillerinin hücre dışı birikimi ile ortaya çıkan amiloidoz sistemik olabileceği gibi lokalize de olabilir. Amiloid fibrillerinin saptanması amiloidozun sistemik ya da lokal olup olmadığını ayırt etmez. Lokal amiloidoz en sık deri, larenks, akciğer, genitoüriner sistem ile bağırsak ve mide ülserlerinin kenarlarında görülmekte ve hafif zincirlerden oluşmaktadır (5). Amiloidoz, yapısal protein alt birimine göre sınıflandırılır. Amiloid proteini isimlendirilirken; tüm amiloid fibril proteinlerine protein A + son ek olarak öncü proteinin adı eklenir, örneğin AL (L = immünoglobulin hafif zinciri) veya ATTR (TTR = transtiretin). Daha fazla spesifikasyon, protein adından sonra verilebilir, örneğin ATTRwt veya ATTRv (wt = vahşi tip ve v = varyant). Amiloidoza sebep olabilecek 42 protein türü tanımlanmıştır. Bu proteinlerden 14'ü sistemik, 24'ü lokal ve 4'ü her iki tipte de amiloidoza neden olabilmektedir. Amiloidozlar ayrıca amiloid depozitlerinin yerine ve öncü proteinin üretim yerine göre de sınıflandırılmaktadır. Sistemik amiloidoz kalıtsal veya edinsel olabilir (1,6,7). En yaygın iki sistemik amiloidoz formu-AL amiloidoz ve ATTRwt amiloidoz-edinseldir. Her iki sistemik amiloidoz formu da yaygın olmakla birlikte ATTRwt amiloidoz daha sıktır (6,7). Bazı amiloidoz formları Tablo 1'de listelenmiştir (5,6,7).

**Tablo 1. Sık görülen sistemik amiloidoz tipleri ve özellikleri (1,5,7)**

| Amiloidoz tipi                | Öncü protein                      | Klinik organ tutulumu  |
|-------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>AL amiloidoz</b> (edinsel) | Monoklonal hafif veya ağır zincir | Genellikle SSS dışında tüm organlar<br>Kalp, böbrek, karaciğer, sinir sistemi, GİS, yumuşak doku |
| <b>AA amiloidoz</b> (edinsel) | Serum amiloid A (SAA)             | Genellikle SSS dışında tüm organlar<br>Böbrek, karaciğer, kalp, GİS                              |
| <b>ATTRwt</b> (edinsel)       | Transtiretin (TTR) vahşi tip      | Başlıca erkeklerde<br>Kalp, ligamentler, tenosinovyum  |
| <b>ATTRv</b> (kalıtsal)       | Ailesel transtiretin varyant      | Periferik SS, otonom SS, kalp, vitreus, leptomeninks   |
| <b>AApoA1</b> (kalıtsal)      | Apolipoprotein AI varyant         | Karaciğer, böbrek, testis, kalp, sinir sistemi   |
| <b>A Lect 2</b> (edinsel)     | Lökosit kemotaktik faktör-2       | Böbrek, karaciğer  |
| <b>A Fib</b> (kalıtsal)       | Fibrinojen $\alpha$ varyant       | Böbrek, karaciğer  |

ATTR: Transtiretinden türeyen amiloid, wt: Vahşi tip, v: Varyant, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem

Bu bölümün konusu olan AL amiloidoz 2. en sık sistemik amiloidoz tipidir ve kemoterapi ile tedavi edilen tek formdur. Eski adlandırma olan "primer amiloidoz" yerine, sistemik bir plazma hücreli neoplaziyi temsil eden AL amiloidoz terimi kullanılmalıdır (1,5,6,7).

## TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

AL amiloidoz, B-hücreleri veya plazma hücrelerinin yanlış katlanan kappa ( $\kappa$ ) veya lamba ( $\lambda$ ) tipi monoklonal hafif zincir üretmeleri ile nitelenen, klonal bir kemik iliği hastalığıdır. Amiloidoz, sistemik olarak önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), multipl myelom (MM) gibi bir plazma hücre diskrazisiyle birlikte veya daha nadiren kronik lenfositik lösemi, Waldenström makroglobülinemisi, indolen lenfoma gibi immünooglobulin salgılayan herhangi bir lenfoma alt tipi ile birlikte veya hafif zincirlerin lokal üretimi yoluyla ortaya çıkabilir (6,8,9).

AL amiloidoz nadir bir hastalıktır. AL amiloidoz ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlıdır, bunun başlıca nedeni geniş popülasyon bazlı veri tabanlarının olmamasıdır (6). 2018 yılında, önceki 20 yıl boyunca dünyada tahmini 74,000 AL amiloidoz olgusunun tanı aldığı bildirilmiştir (10). Hastalığın sıklığı yaşla birlikte artma eğilimindedir (6). Ortanca tanı yaşı 76'dır ve erkeklerde biraz daha sıktır (8,11). Tanıda coğrafi ve ırksal farklılıklar etkili gibi görünmektedir (11). Yıllık insidansı yaklaşık 10,5/milyon insan olarak söylenebilir (12). İsviçre'de, AL amiloidoz tanısı konulduktan sonra medyan sağkalım 3 yıldır (8,13).

AL amiloidozda hafif zincir proteini, çoğu proteinin  $\alpha$ -heliks konfigürasyonuna uymak yerine yanlış katlanır ve bir beta ( $\beta$ )-kıvrımlı tabaka oluşturur. Üretilen yanlış katlanmış immünooglobulin hafif zincirleri, amiloid fibriller halinde (çapraz  $\beta$ -tabaka dörtlü yapı) organlarda ekstrasellüler olarak birikir.  $\beta$ -kıvrımlı tabaka konfigürasyonu, polarize ışık altında Kongo kırmızısı ile pozitif boyanmadan sorumludur; bu boyanma AL amiloidoz tanısı için gereklidir (7,8).

AL amiloidoz gelişiminden yıllar önce serum serbest hafif zincir (FLC) seviyeleri artmaya başlar ve hastaların %80'inde bu lambda hafif zinciridir (14). Bu çözünmeyen protein dokularda birikir ve mekanik yolla organ fonksiyonunu bozar. Buna ek olarak, dolaşımdaki çözünebilir hafif zincirler kalp gibi dokular için doğrudan toksik de olabilir. Beyin dışında tüm organlar AL amiloidozdan etkilenebilir. En sık etkilenen organlar kalp, böbrek, yumuşak doku, karaciğer, gastrointestinal sistem, periferik ve otonom sinir sistemidir (Tablo 2). Kalp tutulumu sağkalımı belirleyen en önemli faktördür, bu yüzden tedavinin amacı kardiyak fonksiyonu iyileştirmektir. Amiloid öncü proteininde hızlı ve derin bir azalma, organ fonksiyon bozukluğunu tersine çevirebilir (6,7,14,15).

## PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Sistemik amiloidozun patognomonik özelliği, normal çözünür bir öncü proteinin anormal katlanmasıdır. AL amiloid fibrilleri, oliguların çoğunda hafif veya nadiren ağır zincir immünoglobulin fragmanlarından oluşur. Ağır zincirler yanlış katlanarak sistemik amiloidoz oluştuğunda bu hastalığın adı immünoglobulin ağır zincir amiloidozu (AH amiloidoz) olmaktadır. Normal bir immünoglobulin hafif zincirinin molekül ağırlığı yaklaşık 25 kDa'dır. Amiloid depozitlerinde bulunan immünoglobulin hafif zincirleri genellikle 8 kDa-15 kDa arasında değişir (1,6,16).

AL amiloidoz olgularında immünoglobulin hafif zincirlerinin "amiloidojenik" doğası tam olarak anlaşılammıştır. Normal yetişkinlerde,  $\kappa$  hafif zincirli immünoglobulinler,  $\lambda$  hafif zincirli immünoglobulinlerden 2:1 oranında daha fazladır. AL amiloidozda ise  $\kappa$ :lambda hafif zincirlerinin oranı 1:3'tür, bu da lambda immünoglobulin hafif zincirlerinin amiloidle ilişkili  $\beta$ -kıvrımlı tabaka yapısını oluşturmaya intrensek bir eğilimi olduğunu göstermektedir (6,16,17). Bir  $\alpha$ -heliks proteinin amiloid  $\beta$ -kıvrımlı tabaka konfigürasyonuna yanlış katlanmasına yol açan yapısal özellikler bilinmemektedir (16,17).

AL amiloidozda anormal katlanma, bir immünoglobulin hafif zincirini termodinamik ve kinetik olarak instabil hale getiren ve kendi kendine agregasyonuna yol açan bir aminoasit dizisinin veya bir proteolitik olayın sonucudur (6,18). Bu agregatlar, glikozaminoglikan ve serum amiloid P proteini ile etkileşime girerek çapraz- $\beta$ -kıvrımlı amiloid fibril oluşumunu uyarır ve dokulardaki amiloid depozitlerini stabilize eder, doku mimarisini bozar ve nihayetinde organ işlev bozukluğuna neden olur. *Caenorhabditis elegans* ve *zebra balığı* modellerinden elde edilen yeni kanıtlar, amiloidojenik öncü agregatların ayrıca organ işlev bozukluğuna katkıda bulunan doğrudan sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermektedir (6,18,19).

Hüresel bir mekanizma olan proteostaz (protein homeostazı), normalde uygun protein katlanmasını ve işlevini sağlar. Ancak genetik mutasyon, yaşlanmaya bağlı bozulmuş proteostaz veya diğer faktörler yanlış katlanma ve agregasyona yol açabilir. Protein agregatları, paralel olmayan çapraz- $\beta$  tabaka yapıları ile nitelenen amiloid fibrillerini oluşturur (6,19).

AL amiloidozda risk faktörlerine gelince plazma hücre oranı ile başlayabiliriz. AL amiloidozda tanı sırasında kemik iliğindeki plazma hücre oranının prognostik önemi vardır (20). Bu olgularda CRAB kriterlerinin (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, litik kemik lezyonları) eşlik ettiği aşikar myelom tablosu nadirdir, bir seride tanı sırasında olguların %10 kadarında görülür. Aynı seride, olguların yaklaşık %40'ında tanı sırasında kemik iliğinde %10 veya daha fazla plazma hücresi bulunur ancak CRAB kriterleri karşılanmaz. CRAB kriterlerini taşımayan hastalarda plazma hücre oranının artması, aşikar semptomatik myelomu olan hastalara benzer şekilde kötü seyre işaret eder (20).

Tanı sırasında myelomu olmayan hastalarda, hastalığın ilerleyen dönemlerinde myelom gelişme riski çok düşüktür (bir seride %0,4 olarak bulunmuştur) (20,21). Akış sitometrisi ile dolaşımda plazma hücreleri saptanması, myeloma oranla nadirdir ve görülmesi kötü prognostik bir bulgudur (22).

AL amiloidoz sıklığı myelomun altıda biri kadardır, ancak sıklıkla tanınmaz. AL amiloidozda kemik iliğindeki plazma hücreleri proliferere olma eğiliminde değildir ve myelomda tipik olan sitogenetik anomaliler nadiren ortaya çıkar. Örneğin, myelomda yaygın olan hiperdiploidi, AL amiloidoz vakalarının sadece %10'unda görülür (6,15,16).

İmmünoglobulin ağır zincir gen lokusunu (IgH) ve onkogen siklin D1'i bir araya getiren kromozomal translokasyon t(11;14), AL amiloidoz için karakteristiktir ve olguların yaklaşık %50'sinde görülür, bu translokasyonun varlığı AL amiloidozda progresyonsuz sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahiptir ve bortezomib direnciyle ilişkilendirilir. Hafif zincir değişken bölgesini kodlayan IGLV gen grubundaki somatik mutasyonlar, protein stabilitesini azaltır ve bu da amiloid fibril oluşumunu kolaylaştırır. Yine olguların %20'sinde 1q kazanımı görülür ve bu olgularda oral melfalana yanıt kötüdür. Bu genetik anomaliler alt klonları baskılayarak AL amiloidozda myeloma kıyasla daha düşük sıklıkta genetik anomali görülmesine neden olmaktadır (6,8,15,16).

AL amiloidozda organ tropizmini yöneten mekanizmalar halen net olarak bilinmemektedir. Hafif zincir değişken bölge genlerinin belirli özellikleri bazı organların tutulum riskini artırır. Örneğin; *germline* geni IGLV6-57 böbrek manifestasyonları olan hastalarda daha yaygındır, oysa IGLV1-44 daha yüksek kardiyak tutulum riski ile ilişkilidir. Sistemik AL amiloidoz olgularının çoğunda lambda hafif zinciri etkilenir, ancak IGKV1-33 germline mutasyonunda kappa hafif zinciri karaciğeri hedef alır (6,23,24).

## KLİNİK

AL amiloidoz olgularının çoğu hızlı ilerleyen çeşitli klinik sendromlarla karakterizedir. Amiloidoz semptomları oldukça nonspesifiktir. Klinik belirtiler tutulan organa, organ tutulum paternine ve şiddetine göre geniş bir spektruma sahiptir (Tablo 2) (6,7,8,15,16,17). Hastalar açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, erken doyma, halsizlik, nefes darlığı, alt ekstremitelerde ödem, köpüklü idrar, kanamaya yatkınlık gibi yakınmalarla başvurabilir (Tablo 2). Kalp tutulumu ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu restriktif kardiyomyopati veya kalp yetmezliği; böbrek tutulumu non-diyabetik nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek yetmezliği; yumuşak doku tutulumu makroglossi, karpal tünel sendromu, omuzlarda şişkin görünüm (apolet omuz bulgusu), tırnak distrofisi, yumuşak doku şişliği veya kitleleri; karaciğer tutulumu spesifik görüntüleme bulgusu olmaksızın hepatomegali, alkalin fosfataz yüksekliği veya karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluklar; periferik sinir sistemi tutulumu mikst tipte aksonal demyelinizan periferik nöropati; otonom sinir sistemi tutulumu ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, konstipasyon/diyare; gastrointestinal sistem tutulumu ise pasaj değişiklikleri, kanama ve malabsorpsiyon ile kendini gösterebilir. AL amiloidozda organ tutulum sıklıkları, etkilenen organa özgü semptom ve bulgular, etkilenen organa özgü tanılal testler Tablo 2'de sunulmuştur (6,7,8,15,16).

Makroglossi, spontan periorbital ekimoz (rakun gözleri), submandibular bez büyümesi ve edinsel faktör X eksikliği AL amiloidoz için patognomoniktir ancak tüm olguların yalnızca üçte birinde görülür (6,8). Eşlik eden semptomatik myelomu olan AL amiloidoz olgularında CRAB kriterleriyle ilişkili semptomlar görülebilir. Uyumlu bir klinik sendromu olan ve MM veya MGUS gibi bir monoklonal gamopatinin eşlik ettiği her hastada AL

amiloidozdan şüphelenilmelidir (6,8,25). Ayrıca, MGUS olgularını hafif zincir amiloidoz gelişebilme ihtimalini akılda tutarak izlemek gerekir. Yirmi yıldan uzun süredir MGUS ile takipli bir hastada AL amiloidoz gelişme ihtimali %1'dir. Yüksek FLC'si olan MGUS olgularında her vizitte serum beyin natriüretik peptid (BNP), alkalin fosfataz düzeyi ölçümü ve albüminüri için idrar tetkiki yapılmalıdır (7,8,15,26).

Klinisyenler arasında farkındalığın düşük olması nedeniyle tanıda gecikmeler ortaya çıkabilir. AL amiloidoz olgularının %20'sinde ilk semptom üzerinden 2 yıl veya daha uzun süre geçmesine rağmen doğru tanı konamayabilir (6,25). Tanıda gecikmeye neden olabilecek durumlar;

- (1) hastalık ile ilişkili yorgunluk yanı sıra hafif anemiyle ilişkilendirilebilir,
- (2) AL amiloidozda hastanın ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak silüet normal olduğundan, ventriküler kalınlaşma kardiyak infiltrasyon yerine hipertrofi olarak yorumlanıp fark edilmeyebilir,
- (3) monoklonal gamopatili bir hastada proteinüri varlığı, cast nefropatisinin eşlik ettiği MM ile karıştırılabilir,
- (4) monoklonal protein ilişkili duyuşal nöropatisi olan bir hastada amiloidoz aklı getirilmezse hasta kronik enflamatuvar demyelinizan polinöropati tedavisi olarak plazma değişimi ve immünoglobulin infüzyonları ile uygunsuz şekilde tedavi edilebilir (8,27,28).

**Tablo 2. AL amiloidozda klinik belirtiler ve organa özgü tanısal testler (6,7,8,15,16,17)**

| Tutulan organ | Sıklık (%) | Organa özgü semptom ve bulgular   | Organ tutulumuna yönelik yapılabilecek testler  |
|---------------|------------|---|---|
| <b>Kalp</b>   | 75         | Dispne, ortopne, senkop periferik ödem, plevral - perikardiyal efüzyon, palpasyon, aritmi, yorgunluk hipotansiyon, kalp atım değişkenliğinde azalma ani kardiyak ölüm   | Serum NT-proBNP, troponin artışı<br>EKG: Düşük voltaj, psödoinfarkt görünümü, bradiaritmiler (genellikle terminal kardiyak dekompanyasyondan önce)<br>*Sinüs ritminde bile zayıf atriyal kontraktilete görülür; hastalar atriyal trombüs ve tromboembolik komplikasyonlar açısından risk altındadır<br>Ekokardiyografi: Konsantrik ventriküler kalınlaşma (interventriküler septum ve ventrikül duvar kalınlığında artış), diyastolik disfonksiyon, myokarda granüler, parlayan görünüm, EF'nin korunduğu kalp yetmezliği, restriktif kardiyomyopati, iletim bozukluğu, longitudinal sistolik gerilmede azalma<br>Kardiyak MRG: Geç gadolinyum tutulumu tipik Seçilmiş hastada kardiyak biyopsi |
| <b>Böbrek</b> | 65         | Ödem, köpüklü idrar, nefrotik proteinüri, böbrek yetmezliği (tanıda nadir)<br>**Bazı olgularda, böbrek yetmezliği, interstisyel veya vasküler amiloid birikiminin bir sonucu olarak proteinüri olmadan ortaya çıkar | 24 saatlik idrarda albüminüri, proteinüri, serum kreatinin ve tahmini GFR çoğu hastada korunmakla birlikte bozulabilir, hipotalbüminemi, hiperlipidemi<br>Seçilmiş hastada böbrek biyopsisi   |

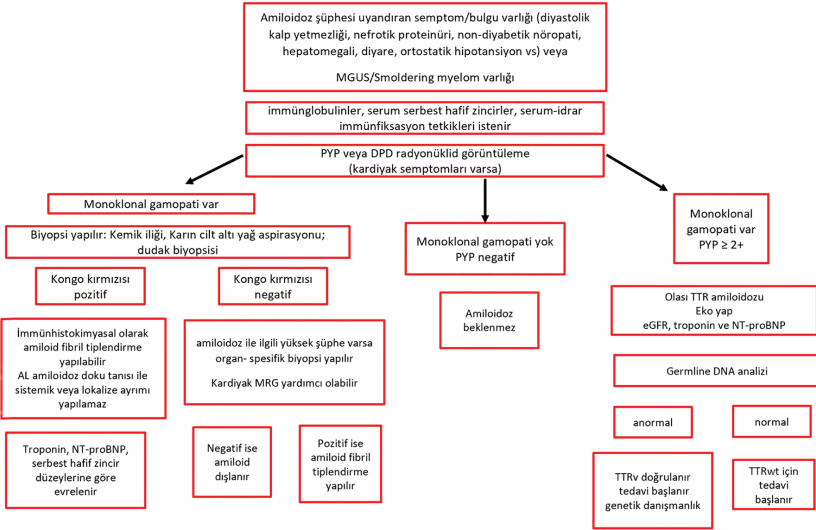
Tablo 2. Devamı

| Tutulan organ                     | Sıklık (%) | Organa özgü semptom ve bulgular   | Organ tutulumuna yönelik yapılabilecek testler  |
|-----------------------------------|------------|---|---|
| Yumuşak doku ve kas               | 15         | Makroglossi, ses kısıklığı, Tırnak distrofisi, alopesi purpura/ekimoz/deride hemoraji (örneğin; periorbital, rakun gözleri), karpal tünel sendromu, artropati, proksimal kas güçsüzlüğü, myasteni, biceps tendon rüptürü, lomber spinal stenoz  |   |
| Karaciğer                         | 15         | Hepatomegali, karaciğer sertliğinde artış, asit, kilo kaybı, sarılık, aşikar karaciğer yetmezliği nadir   | Özellikle ALP yüksekliği, nadiren bilirubin ve diğer karaciğer testlerinde artış, karaciğer boyutu için USG veya BT<br>Seçilmiş hastada karaciğer biyopsisi<br>*Hiperbilirubinemi karaciğer tutulumu olan hastalarda terminal dönemde görülebilir |
| Periferik ve otonom sinir sistemi | 10         | Polinöropati (progresif, simetrik, aksonal/küçük lif, değişken), otonomik disfonksiyon, erken doyma, kuru göz ve ağız, ortostatik hipotansiyon, vejetatif disregülasyon (ortostatik disregülasyon), intestinal motilite bozukluğu, üriner retansiyon, erektil disfonksiyon            | Ayakta-oturarak KB ölçümü<br>EMG<br>Sinir ileti çalışmaları (gerekirse)<br>Otonom sinir sistemine yönelik testler<br>Seçilmiş hastada sural sinir biyopsisi   |
| Gastrointestinal sistem           | 5          | Disfaji, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, erken doyma, meteorizm, diyare, konstipasyon, obstipasyon, gastrointestinal kanama, gastroparezi, bakteriyel aşırı çoğalma, malabsorbsiyon, intestinal motilite bozukluğu  | Mide boşalma testleri<br>Semptomla yönelik testler  |
| Koagülasyon sistemi               |            | Kolay morarma<br>–vasküler fragiliteye bağlı purpura<br>–dalak ve karaciğerde amiloid fibrillerine bağlanma nedeniyle edinsel faktör X eksikliği<br>–ileri evre karaciğer hastalığı olan hastalarda koagülasyon faktörlerinin sentezinde azalma;<br>–edinsel von Willebrand hastalığı | Koagülasyon testleri ve spesifik testler  |
| Göz ve diğer                      |            | Kuru göz, vitröz opasite, glokom, retinal anjiyopati<br>Dalak tutulumu splenomegali yerine fonksiyonel hiposplenizm olarak kendini gösterir   | Semptomlara yönelik testler<br>Hiposplenizm varlığında periferik yaymada Howell-Jolly cisimcikleri görülür  |

ALP: Alkalen fosfataz, BNP: Beyin natriüretik peptid, BT: Bilgisayarlı tomografi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EKG: Elektrokardiyografi, EMG: elektromiyografi, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, KB: Kan basıncı, LV: Sol ventrikül, USG: ultrason, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, NT: N-terminal

## TANI

AL amiloidoz ile uyumlu klinik bulguları olan bir hastada tanı için ilk istenecek testler; serum ve 24 saatlik idrar immünofiksasyon elektroforezi ile immünoglobulin FLC düzeyleridir (6).  $\lambda$  hafif zincir tutulumunun daha sık olması AL amiloidozun ayırt edici bir özelliğidir. Serum ve idrar immünfiksasyonu negatifse ve FLC ( $\kappa:\lambda$ ) oranı normale AL amiloidoz olası değildir ve yüksek klinik şüphe olmadıkça ileri tetkik yapılmamalıdır (8,16,29). Amiloidoz şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde kullanılabilen algoritma Şekil 1’de sunulmuştur (7,8,16).



Şekil 1. Amiloidoz şüphesi olan hastalarda tanıl algoritma (8)

BNP: Beyin natriüretik peptid, eGFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı, MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati, TTR: Transtretin

## TANININ DOĞRULANMASI

AL amiloidoz tanısı için, dokuda (vekil veya hedef) amiloid depozitlerinin ve plazma hücre diskrazisinin gösterilmesi gerekir. Başka bir deyişle, hastanın kliniği uyumluysa ve etkilenmiş bir hafif zincir varsa tanının doğrulanması için biyopsi ile amiloid depozitleri histolojik olarak gösterilmelidir. Dokudaki amiloid depozitleri, Kongo kırmızısı ile boyandığında ve polarize ışık mikroskopunda görüntülendiğinde elma yeşili çift kırılım gösterir. Klinik olarak etkilenen organın biyopsisi genellikle gerekli değildir. Böbrek biyopsisi, endomiyokardiyal biyopsi ve karaciğer biyopsisi pahalıdır, invazivdir ve biyopsi sonrası kanama riski yüksektir (6,8).

Karın deri altı yağ aspirasyonu, hemostatik bozukluğu olanlar da dahil olmak üzere tüm hastalarda kolayca, yatak başında uygulanabilen bir prosedürdür ve hastaların yaklaşık %70-75’inde amiloid depozitlerini gösterecektir. Karın deri altı yağ aspirasyonu ile birlikte kemik iliği biyopsisi yapılması ise, amiloidozlu hastaların %85’inde amiloid depozitlerini gösterecektir (6,7,30). Yağ doku punch biyopsisi, analiz için yağ aspirasyonundan daha fazla materyal sağlar. Merkezin yağ aspirasyonu deneyimi yoksa, nispeten daha az

invaziv olan biyopsi prosedürlerine izin veren diğer dokular; minör tükürük bezleri, dış eti, rektum ve deridir. Dudak biyopsisi, antikoagülan kullanan hastalar için non-invaziv ve güvenlidir. Hem yağ doku hem de kemik iliği amiloid için negatif boyanırsa, hastanın amiloidoz olma olasılığı hala %15'tir ve yüksek klinik şüphe varsa etkilenen organdan biyopsi alınmalıdır (7,16,31).

Serum veya idrarda monoklonal bir immünooglobulin hafif zinciri tespit edilse bile, hem plazma hücre yükünü değerlendirmek hem de B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklar gibi AL amiloidozla ilişkilendirilebilen diğer daha nadir hastalıkları dışlamak için kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu yapılması zorunludur (6). Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu alındığında kemik iliği histolojisi ile interfaz floresan *in situ* hibridizasyon (iFISH) değerlendirilmelidir. Klinik bulgu olmadan kemik iliğinde Kongo kırmızısı pozitif olan bir hastada semptomatik amiloidoz gelişme olasılığı yalnızca %2.7'dir. Bu yüzden, MGUS veya MM'u olan asemptomatik bir hastada kemik iliği örneğinin rutin olarak amiloid yönünden incelenmesi endike değildir (32). Ayrıca, semptomatik MM'a bağlı kemik lezyonlarını dışlamak için tüm vücut taraması da yapılmalıdır (7).

Hastada monoklonal gamopati olmaması lokalize veya ailesel amiloidozu dışlamaz. Olguların yaklaşık %10'unda Kongo kırmızısıyla pozitif boyanan doku sistemik hastalık olmadan da saptanabilir. Lokal amiloidoz genellikle mukozal yüzeylerde görülür. Tipik bölgeler deri, larenks, kolon, üriner sistemdir (renal pelvis, üreter, mesane, üretra). Monoklonal zincirlerin lokal olarak üretilmesi söz konusudur. Sistemik semptom yoktur. Yaş aspirasyonu örneğinde ve kemik iliğinde amiloid depoziti yoktur. Serum veya idrarda monoklonal band saptanmaz. Etkilenen bölgede hasar meydana gelebilse de (örneğin burun veya bağırsak kanaması, trakeobronşiyal obstrüksiyon, hematüri), klinik seyir genellikle benignidir ve sistemik AL amiloidoza ilerleme görülmez. Tedavisi, sadece semptomatik hastalarda lokal hastalığın tedavisidir (örneğin cerrahi eksizyon) (8,32).

Biyopsi örneklerinde amiloid depozitleri tespit edilirse, tedaviyi yönlendirmek için öncü proteinin doğru bir şekilde tanımlanması çok önemlidir. Yani, amiloid depozitleri saptandığında tiplendirme mutlaka yapılmalıdır. Bu tür bir tanımlama, oldukça deneyimli laboratuvarlarda immünohistokimyasal çalışmaların ve immüno-gold elektron mikroskopunun kullanılmasıyla mümkündür. Amiloid içeren dokuların kütle spektrometrisi tabanlı analizi artık en iyi yaklaşım olarak kabul edilmektedir, bildirilen duyarlılık %88 ve özgüllük %96'dır (6,33,34). Yaygın olmasa da, kütle spektrometrisi, protein alt birimini kesin olarak doğrulamak için bazı referans laboratuvarlarda yapılmaktadır. Özellikle zencilerde, varyant formun yüksek sıklığı ve AL amiloidoza benzer klinik prezentasyonu nedeniyle, AL amiloidoz ile V122I ATTR varyant amiloidoz arasında ayırım yapmak önemlidir. Her iki durumda da monoklonal gammopati eşlik edebilir ve bu da uygun tedavi için doğru tanıyı gerekli kılar (6,35).

Klinik olarak AL amiloidozun kardiyak tutulumu, vahşi tip TTR amiloidozundan (önceden senil tip olarak bilinir) ayırt edilemez. ATTR'yi AL'den ayırmada teknesyum pirofosfat (veya DPD) ile kalbin radyonüklid görüntülemesi faydalıdır (Şekil 1). AL amiloidozun kardiyak tutulumunda uptake olmazken, ATTR amiloidozda 2+ veya daha fazla uptake vardır. Öte yandan, ATTR amiloidoz olgularının %20'sine monoklonal gammopati eşlik eder (7,16,36,37). Pozitif bir pirofosfat taramasına eşlik eden monoklonal gammopati varlığında, AL amiloidozda yanlış pozitif sonuçlar görülebileceğinden doku örneği alınması gerekir (37,38). Bunun için yukarıda bahsedildiği gibi kütle spektrometri teknikleri (altın standart), immüno-elektron mikroskopisi veya immünohistokimyasal yöntemler kullanılabilir. Ailesel amiloidoz formlarını dışlayabilmek için DNA analizi yapılmalıdır (39).

Kardiyak görüntüleme, AL amiloidozlu hastalarda kapsamlı bir kardiyak değerlendirilmenin kritik bir bileşenidir. Ekokardiyografi -özellikle strain görüntüleme ve Doppler teknikleri- restriktif ventriküler dolun paterni gibi kardiyak amiloidozun erken belirtilerini belirlemeye yardımcı olur. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme; miyokardiyal kalınlık, geç gadolinium tutulumu ve ekstrasellüler volüm için T1 ağırlıklı haritalama konusunda değerli bilgiler sağlar. 18F-florbetapir gibi radyoaktif izleyicilerin (tracer) kullanıldığı pozitron emisyon tomografisi, özellikle myokarddaki amiloid depozitlerini hedefler. Bunun aksine, kardiyak sintigrafi ATTR kardiyak amiloidozun tanısında yararlı olabilir. Bu gelişmiş görüntüleme tekniklerinin entegrasyonu, AL amiloidozda kardiyak tutulumun daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlar (6).

Sonuç olarak, AL amiloidoz saptandıktan sonra tanısız değerlendirmede yapılması gereken tetkikler (7,8);

1. Amiloid depozitlerin immünoglobulin kaynaklı olduğuna dair patolojik doğrulama
2. İmmünoglobulin FLC  $\kappa$  ve  $\lambda$  testi (dFLC)
3. Kantitatif immünoglobulin ölçümü
4. Serum ve idrar immünofiksasyon elektroforezi
5. 24 saatlik idrarda protein/albumin ölçümü, elektroforez ve immünofiksasyon
6. Hemogram, kreatinin, kalsiyum, alkalin fosfataz düzeyi ölçümü
7. B<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyi
8. Kemik iliği aspirasyon / biyopsisi (iFISH ile birlikte)
9. Kemik lezyonlarına yönelik görüntüleme
10. Troponin, BNP veya N-terminal pro-BNP (NT pro-BNP) düzeyi ölçümü
11. Global longitudinal strain ekokardiyografi
12. TTR amiloidoz şüphesi varsa kalbin Tc PYP veya Tc DPD ile radyonüklid görüntülemesi yapılır
13. İsteğe bağlı gadolinium ile kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir
14. TTR amiloidoz tanısında ailesel amiloidozu dışlamak için genetik test yapmak gerekir

## EVRELEME SİSTEMLERİ VE RİSK SINIFLANDIRMASI

AL amiloidozda sağkalımın başlıca belirleyicisi, tanı anında kardiyak tutulumun derecesidir (8,16,40). Hastalığın seyri sırasında geç tanı alan (ileri evre kardiyak hasar geliştiğinde) hastaların ortalama sağkalımı 3 ile 6 ay iken, kardiyak tutulumu olmayan hastalar uzun yıllar yaşayabilir. Kardiyak amiloidozda ekokardiyografide artmış sol ventrikül duvar kalınlığı (ortalama sol ventrikül duvar kalınlığı  $\geq 12$  mm), diyastolik relaksasyon bozukluğu, valvular kalınlaşmanın eşlik ettiği sağ ventrikül disfonksiyonu, longitudinal sistolik gerilmeye azalma kötü prognozla ilişkilidir (Tablo 2) (8,16,40,41). Kardiyak MRG amiloid kardiyomyopatinin hem tanısında hem prognozunda başarıyla kullanılmaktadır ve geç gadolinium tutulumu tipiktir (Tablo 2) (8,40). Kardiyak hasarı en iyi gösteren biyobelirteçler; serum troponin T veya I, BNP veya BNP'nin bir N-terminal propeptidi olan NT-proBNP'dir. AL amiloidozda gidişatı belirleyen diğer önemli faktör ise kemik iliğindeki plazma hücre klonunun büyüklüğüdür (8,15,16,17,40,41).

AL amiloidoz için çok sayıda prognostik model önerilmiştir. Prognostik risk sınıflandırması ve mevcut evreleme sistemleri; plazma hücre diskrazisini, kalp ve böbrek tutulumunun biyobelirteçlerini kullanır (Tablo 3) (6,42,43,44,45,46,47). Bu hastalarda erken mortalite riskini belirlemede kardiyak hasar belirteçlerini içeren modellerin prediktif değeri yüksektir (6,42,43,44,45,46).

Tablo 3. AL amiloidozda evreleme sistemleri (6,55)

| Evreleme Sistemi                                      | Belirteçler ve eşik değerleri  | Evreleme  | Hastalığın gidişatı  |
|---|--|---|--|
| <b>Mayo Clinic, 2004</b>                              | NT-proBNP:<br>>332 pg/mL<br><br>Troponin T:<br>>0,035 ng/mL                            | Evre I: Her iki parametre de eşik değerini altında<br>Evre II: Bir parametre eşik değerini üstünde<br>Evre III: Her iki parametre de eşik değerini üstünde  | Evre I: Median sağkalım 26,4 ay<br>Evre II: Median sağkalım 10,5 ay<br>Evre III: Median sağkalım 3,5 ay  |
| <b>Mayo Clinic, 2012</b>                              | NT-proBNP<br>>1800 pg/mL<br><br>Troponin T<br>≥0,025 ng/mL<br><br>dFLC >180 mg/L       | Evre I: Tüm parametreler eşik değerlerinin altında<br>Evre II: Bir parametre eşik değerini üstünde<br>Evre III: İki parametre eşik değerini üstünde<br>Evre IV: Her 3 parametre de eşik değerini üstünde  | Evre I: Median sağkalım 94,1 ay<br>Evre II: Median sağkalım 40,3 ay<br>Evre III: Median sağkalım 14 ay<br>Evre IV: Median sağkalım 5,8 ay                                |
| <b>Mayo Clinic 2004'ün Avrupa Modifikasyonu, 2013</b> | NT-proBNP<br>>8500 pg/mL<br><br>Troponin T<br>>0.035 mcg/L<br><br>NT-proBNP >332 pg/mL | Evre I: Her iki parametre de eşik değerini altında<br>Evre II: Bir parametre eşik değerini üstünde<br>Evre IIIa: Her iki parametre de eşik değerini üstünde ve NT-proBNP 332-8500 ng/L<br>Evre IIIb: Her iki parametre de eşik değerini üstünde ve NT-proBNP >8500 ng/L | Evre I: Median sağkalıma erişilememekte, 10 yıllık sağkalım %57<br>Evre II: Median sağkalım 67 ay<br>Evre IIIa: Median sağkalım 15 ay<br>Evre IIIb: Median sağkalım 4 ay |
| <b>Boston Üniversitesi, 2019</b>                      | BNP >81 pg/mL<br><br>Troponin I >0,1 ng/mL<br><br>BNP >700 pg/mL                       | Evre I: Her iki parametre de eşik değerini altında<br>Evre II: Bir parametre eşik değerini üstünde<br>Evre IIIa: Her iki parametre de eşik değerini üstünde ve BNP ≤700 pg/mL<br>Evre IIIb: Her iki parametre de eşik değerini üstünde ve BNP >700 pg/mL                | Evre I: Median sağkalım >12 yıl<br>Evre II: Median sağkalım 9,4 yıl<br>Evre IIIa: Median sağkalım 4.3 yıl<br>Evre IIIb: Median sağkalım 1 yıl                            |
| <b>Renal evreleme</b>                                 | eGFR <50 mL/dk/1.73m <sup>2</sup><br><br>Proteinüri >5 g/gün                           | Evre I: eGFR >50 ve proteinüri >5g<br>Evre II: eGFR eşik değerini altında veya proteinüri eşik değerini üstünde<br>Evre III: eGFR eşik değerini altında ve proteinüri eşik değerini üstünde   | Evre I: 2 yılda diyaliz riski %0-3<br>Evre II: 2 yılda diyaliz riski %11-25<br>Evre III: 2 yılda diyaliz riski %60-75  |

BNP: Beyin natriüretik peptid, dFLC: Dolaşımdaki tutulu ve tutulu olmayan FLC arasındaki farkı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızını, NT-proBNP: N-terminal proBNP

Mayo Clinic ilk olarak 2004 yılında NT-ProBNP ve kardiyak troponinleri (cTnI, cTnT) kullanarak yanıtları öngören bir evreleme sistemi yayınlamıştır (Tablo 3). Evre I, II ve III hastalar için median sağkalım sırasıyla 26,4, 10,5 ve 3,5 aydır (42). Bu evreleme sistemindeki evre III kriterlerine uyan hastalar 2013 yılında Avrupa'da çok merkezli başka bir çalışmada incelenmiştir (Tablo 3). Sonuçta NT-proBNP >8500 ng/L ve sistolik kan basıncı <100 mmHg olması genel sağkalımı bağımsız olarak azaltan yegane faktörlerdir. Böylece ultra-yüksek riskli bir hasta grubu tanımlanmıştır ve bu alt grupta median sağkalım süresi sadece 3 aydır. Bu kardiyak evreleme sistemi, erken mortaliteyi tahmin etmede en yaygın kullanılan sistemdir (44).

Şu an en çok kullanılan, Revize Mayo Clinic amiloid evreleme sisteminde (Tablo 3), evre I'den IV'e doğru tanıdan itibaren median genel sağkalım sırasıyla 94, 40, 14 ve 6 aydır (43). Sonuç olarak, Mayo Clinic 2012 evreleme sistemi,(43) geç dönem sağkalımı Mayo Clinic 2004 evreleme sisteminde daha doğru bir şekilde öngörür. Avrupa modifikasyonlu Mayo Clinic 2004 evreleme sistemi ise,(44) erken mortaliteyi öngörmede 2012 sisteminden daha duyarlıdır (6,43,44).

AL amiloidozlu hastalarda plazma hücre klonuna karşı etkili tedavilerin olduğu bu dönemde, dolaşımdaki tutulu ve tutulu olmayan FLC arasındaki fark (dFLC) bu evreleme sistemlerinde daha az prognostik öneme sahip gibi görünmektedir (6,45). Bu bakış açısıyla, Boston Üniversitesi araştırmacıları, sağkalımı öngören BNP ve troponin I'yi içeren bir evreleme sistemi sunmuşlardır (Tablo 3) (6,46). Öte yandan, çok düşük dFLC seviyesine (litre başına <50 mg) sahip AL amiloidozlu hastalar, kardiyak evreden bağımsız olarak, daha yüksek dFLC seviyesine sahip olanlara göre daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (6,48,49).

Ayrıca, 24 saatlik idrar protein atılımının biyobelirteçlerini ve tahmini glomerül filtrasyon hızını kullanarak 2 yılda diyalize ilerleme riskini ve yıllık riski öngören bir böbrek evreleme sistemi de mevcuttur (Tablo 3) (6,47).

Bunun yanında, tanı anında  $\geq$ %10 plazma hücresi varlığı, tutulu organ sayısı, dolaşımda plazma hücreleri varlığı, t(11,14) varlığı, 1q kazanımı, 14q delesyonu, 1p delesyonu, hiperdiploidi varlığı kötü prognostik diğer faktörlerdir (8,15,16,17,20,22,40). Tedaviden sonraki yanıt derinliği de önemli bir prognostik faktördür (7,14,15,50). Von Willebrand faktör, D-dimer ve büyüme farklılaşma faktörü 15 gibi biyobelirteçlerin sonuçları ve sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir ancak henüz evreleme sistemlerine dahil edilmemiştir (6,51,52,53).

## TEDAVİ YAKLAŞIMI

Son 40 yılda AL amiloidoz hastalarında genel sağkalımda istikrarlı bir iyileşme olmuştur. Beş yıllık genel sağkalım oranı 1980'lerin ortasında %15 iken 2010'ların ortasında %48'e yükselmiştir (54). Ancak tanıdan sonra ilk 1 yıl içindeki ölüm oranları halen yüksektir, bu da hastalığın tanısının halen geri dönüşümsüz end-organ hasarı gelişmeden konamadığını düşündürmektedir (8,39,40).

AL amiloidozun tedavisi genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu nadir hastalığın tedavisini deneyimli bir tıbbi ekip yapmalıdır, çünkü tedavi yaklaşımı organ tutulumunun kapsamına ve şiddetine göre değişebilir (6,55,56). Erken tanı, doğru tiplendirme, etkilenen organa göre ilgili branşlarla etkileşimde olma, organ tutulumu ve komorbiditeler göz önünde bulundurularak en güvenli tedaviyi seçme bu hastalığın yönetiminde en önemli unsurlardır (55).

AL amiloidozda tedavi yaklaşımı MM tedavilerinden esinlenmektedir. Tedavinin üç ilkesi, (1) altta yatan plazma hücre klonunu baskılayarak amiloidojenik monoklonal protein üretimini hızla ve sürdürülebilir bir şekilde azaltmak, böylece toksik amiloid öncü proteinini yok ederek amiloid birikimine engel olmak; (2) tedaviyi organ tutulumuna, beklenen toksisitelere ve hastalığın yaygınlığına göre kişiselleştirmek; (3) tedaviyle ilişkili komplikasyonları en aza indirmek, mortalite riskini azaltmak ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için organa özgü destek tedavi sağlamaktır (6,55).

## DESTEK TEDAVİ

AL amiloidozda tedavi eden hematologların yanı sıra kardiyologlar, nefrologlar, nörologlar ve gastroenterologların (organ tutulumunun türüne/deresine bağlı olarak) katılımıyla tedavinin multidisipliner yönetimi hayati önem taşımaktadır. Uzmanlar arasında iş birliği gerektiren destek tedavi (Tablo 4), semptomları hafifletmeyi ve organ fonksiyonunu korumayı amaçlar (55,57). AL amiloidozda tanı ile birlikte destek tedaviler devreye girmelidir, bu tedaviler Tablo 4'te özetlenmiştir (55).

**Tablo 4. AL amiloidozda destek tedavi (6)**

| Klinik sunum            | Destekleyici önlemler*  |
|-------------------------|---|
| Sıvı retansiyonu        | Tuz kısıtlaması<br>Loop diüretikleri  |
| Ortostatik hipotansiyon | Davranış değişiklikleri<br>Yüksek kompresyon çorapları<br>Midodrin, piridostigmin, droksidopa   |
| Nöropati                | Gabapentin veya pregabalin<br>Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri<br>(duloksetin veya venlafaksin)<br>Analjezik ajanlar  |
| Diyare                  | Loperamid, difenoksilat-atropin<br>Oktreotid<br>İnce bağırsak intestinal bakteriyel aşırı çoğalmayı ekarte etmek için test yapılmalı  |
| Malnütrisyon            | Besin takviyeleri<br>Bir beslenme uzmanından danışmanlıkla parenteral beslenme  |
| Böbrek yetmezliği       | Diyaliz<br>Seçilmiş olgularda böbrek nakli  |
| Kalp yetmezliği         | Loop diüretikleri<br>Tuz kısıtlaması<br>Mineralokortikoid reseptör antagonistleri<br>Digoksin (çok dikkatli kullanılır)<br>ACE inhibitörleri ve ARB'ler (dikkatli kullanılır)<br>Kalp nakli, LVAD'ler veya kalp pilleri<br>veya seçilmiş olgularda AICD'ler |
| Kanama komplikasyonları | TDP<br>Rekombinant faktör VIIa<br>Protrombin kompleks konsantresi   |

\*Tüm bu önlemler tek başına veya kombinasyon halinde uygulanabilir.  
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi, AICD: Otomatik implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, TDP: Taze donmuş plazma, LVAD: Sol ventrikül destek cihazı

Amiloid kardiyomyopati tedavisi; sodyum kısıtlaması, dikkatli diüretik kullanımı ve afterload'u azaltmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımını içerir. Digoksin, seçilmiş atriyal fibrilasyon olguları dışında genellikle fayda sağlamaz (6,55). Kanama riski nedeniyle antikoagülasyon konusunda dikkatli olunmalıdır. Kalsiyum kanal blokerlerinden genellikle kaçınılır. Tekrarlayan senkop kalp pili gerektirebilirken, ventriküler aritmiler bazı durumlarda amiodaron veya implante edilebilir defibrilatörlerle tedavi edilir (6). Ortostatik hipotansiyon çeşitli önlemlerle yönetilebilir (Tablo 4). Fludrokortizon, sıvı retansiyonuna yol açması nedeniyle genellikle iyi bir seçenek değildir. Amiloid ilişkili böbrek hastalığı için destek tedavi; tuz kısıtlaması, diüretikler ve hiperlipideminin yönetimini içerir. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri, hipotansiyona bağlı kontrendike olmadıkları takdirde proteinüri konusunda yardımcı olabilir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi, son dönem böbrek hastalığı için tedavi seçenekleridir (Tablo 4). AL amiloidozda seçilmiş olgularda solid organ nakilleri de (böbrek, kalp, karaciğer) akılda tutulmalıdır (Tablo 4). Sodyum-glukoz transport protein 2 inhibitörlerinin böbrek ve kalp tutulumunda rolü araştırılmaktadır (6).

Diyare, otonom sinir sistemi tutulumu olan hastalarda yaşam kalitesini bozan bir sorundur ve belirli ilaçlarla tedavi edilebilir (Tablo 4). Yetersiz beslenen hastalar için yeterli oral veya intravenöz beslenme esastır. Nöropatik ağrı gabapentin, duloksetin veya pregabalin ile yönetilebilir (Tablo 4). Nefrotoksik olmayan analjezik ajanlar adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (Tablo 4) (6).

Kanama komplikasyonları sıktır ve edinsel faktör X eksikliği için splenektomi ve koagülasyon faktör replasmanları gerekebilir (Tablo 4). Kanama diyatezi veya gastrointestinal tutulumu olan hastalar kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği açısından izlenmelidir ve eksiklik saptanırsa demir infüzyonlarıyla yerine konmalıdır (6).

## TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedavi yanıtı, kemoterapinin plazma hücre klonu üzerindeki doğrudan etkisini (hematolojik yanıt) ve organ fonksiyonları üzerindeki dolaylı etkilerini (organ yanıtı) kapsamaktadır. Erken ve derin hematolojik yanıtın uzun süreli sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu nedenle hematolojik yanıt tedavi sırasında en azından ayda bir ölçülmelidir. Daha önce ikili olan organ yanıtı kriterleri (yanıt var/yok) derecelendirilmiştir, sağkalımı ve uzun dönem klinik sonuçları predikte edebilir. Organ yanıtını değerlendirmek için kullanılan testlerin sıklığı ise, klinik duruma göre değişmekle birlikte genellikle üç ayda bir ölçülmelidir. Hematolojik yanıt ve organ yanıtlarının değerlendirilmesi Tablo 5'te özetlenmiştir (6,55,59,60,61,62,63).

Tablo 5. Hematolojik ve organ yanıt kriterleri

| Hematolojik yanıt   | Kriterler   |
|---|---|
| Tam yanıt (TY, CR)<br>Çok iyi kısmi yanıt (ÇiKY, VGPR)<br>Kısmi yanıt (KY, PR)<br>Yanıtızlık  | Serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi negatif + serum serbest hafif zincir oranı normal sınırlarda ya da tutulu olmayan klonun konsantrasyonu tutulu klona göre daha fazla (serum serbest hafif zincir oranı normal olabilir veya olmayabilir)<br>dFLC <40 mg/L<br>dFLC'de >%50 azalma<br>dFLC'de ≤%50 azalma |
| Organ yanıtı  | Kriterler   |
| <b>Kardiyak yanıt</b><br>Tam yanıt<br>Çok iyi kısmi yanıt<br>Kısmi yanıt<br>Yanıtızlık  | En düşük NT-proBNP ≤350 pg/mL veya BNP ≤80 pg/mL<br>NT-proBNP veya BNP'de >%60 azalma<br>NT-proBNP veya BNP'de %31-60 azalma<br>NT-proBNP veya BNP'de ≤%30 azalma   |
| <b>Böbrek yanıtı</b><br>Tam yanıt<br>Çok iyi kısmi yanıt<br>Kısmi yanıt<br>Yanıtızlık   | Proteinüri için en düşük değer ≤200 mg/24 saat<br>Proteinüride >%60 azalma ile en düşük değer >200 mg/24 saat<br>Proteinüride %31-60 azalma<br>Proteinüride ≤%30 azalma   |
| <b>Karaciğer yanıtı</b>   | Anormal alkalin fosfataz düzeyinde %50 azalma veya radyolojik olarak karaciğer boyutunda ≥2 cm azalma   |
| BNP: Beyin natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro-BNP, dFLC: Tutulu serbest hafif zincir ile tutulu olmayan serbest hafif zincir arasındaki fark, FLC: Serbest hafif zinciri |   |

Mevcut hematolojik yanıt kriterleri günümüzde revize edilmiş, tedavi sonrası çok düşük FLC düzeylerine ulaşmanın daha iyi hastalık gidişatı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. AL amiloidozda tedavi hedefi tam bir hematolojik yanıt elde etmektir, bunun için de ideal olan tutulu ve dFLC <10 mg/L, tutulu serbest hafif zincir düzeyinin ise <20 mg/L olmasıdır (6,55,62,63).

Organ fonksiyonunun tedaviden 6-12 ay sonra düzelebileceği unutulmamalı, organ yanıtına göre erken tedavi değişiklikleri yapılmamalıdır. Öte yandan, organ yanıtı için tedaviden sonra 24. aya kadar ortaya çıkan gecikmiş yanıtlar da bildirilmiştir. Plazma hücre diskrazisine yönelik tedavinin başlanmasından en iyi organ yanıtına kadar geçen süre değişkendir: kardiyak yanıt için 24 ay, renal yanıt için 29 ay ve hepatik yanıt için 35 ay (6,55,61).

Güncel verilerle AL amiloidozda ölçülebilir kalıntı hastalığın (ÖKH) önemi gösterilmiştir. ÖKH varlığı, tam hematolojik yanıtla rağmen rezidüel organ disfonksiyonuna yol açabilir. Ancak henüz tüm hastalarda tedavi hedefi olarak önerilememektedir; ÖKH tespitine dayalı değerlendirilmenin uygun zamanlaması, uygun değerlendirme yöntemi ve klinik karar verme konusundaki yeri hakkında önerilerde bulunulamamaktadır (6,64,65,66).

Genel olarak, aşağıdaki senaryolar varlığında alternatif sistemik tedavilere geçilmesi düşünülmelidir:

- Herhangi bir zamanda hematolojik yanıtta veya organ yanıtında progresyon
- İki kür kemoterapi sonrası dFLC'de %50'den az azalma (< PR) olması ve organ yanıtının olmaması
- Dört-6 siklus kemoterapiden sonra veya nakilden sonraki 100. günde dFLC  $\geq$ 40 mg/L olması (66).

## YENİ TANI NAKİL ADAYI OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ

1990'ların ortalarından beri seçilmiş AL amiloidoz hastalarının tedavisinde yüksek doz intravenöz melfalan ve olog periferik kan kök hücre nakli (OKHN) uygulanmaktadır. Çok sayıda tek merkezli ve çok merkezli çalışma OKHN'nin AL amiloidozda etkinliğini göstermiştir. OKHN, hastaların %40'ında hematolojik tam yanıt sağlar ve tam yanıtın medyan süresi 12,3 yıldır. Tam hematolojik yanıtı hastalarda medyan genel sağkalm 15 yıldır ve bu hastaların %30'u 20 yıldan fazla yaşamaktadır (69). Ancak, kötü performans durumu, ileri organ disfonksiyonu ve çoklu organ hastalığı gibi faktörler nedeniyle yeni tanı AL amiloidoz hastalarının yalnızca %10-20'si OKHN için uygun adaydır. Öte yandan, genişleyen terapötik pencere, OKHN'nin sınırlı rolünün bir başka nedenidir (6,67,68,69). Yeni tanı hastalarda evreleme yapıp (Tablo 3) komorbiditeler değerlendirilmeli, hastanın nakil için uygun aday olup olmadığına karar verilmelidir (55,67). AL amiloidozlu hastalarda tedavinin ilk hedefi, derin hematolojik yanıt elde edilmesiyle iyileşen sağkalm ve düzelen organ yanıtları göz önüne alındığında, en azından hematolojik olarak VGPR'ye hızla ulaşmaktır. Hematolojik yanıt veren hastalarda kademeli olarak organ yanıtı elde edilebilir (55,67,68). Öte yandan, indüksiyon tedavisi sonrasında organ fonksiyonlarında düzelme görülen hastalar tedavi seyrinde de nakil adayı haline gelebilir. AL amiloidozda ilk sıra tedavi yaklaşımı Şekil 2'te gösterilmiştir (55,67).

OKHN için uygunluk kriterleri merkezden merkeze değişmektedir. Altı ülkeden temsilcilerle iş birliği içinde çalışan Uluslararası Amiloidoz Çalışma Grubu, AL amiloidozda KHN için güncel kılavuzlar yayınlamıştır. Bu kılavuzlar uygunluk kriterlerini, indüksiyon tedavisi endikasyonlarını, kök hücre mobilizasyonunu ve toplanmasını, riske uyarlanmış melfalan dozunu ve KHN'den sonra destek tedavisini kapsamaktadır (62). Ülkemizde Türk Hematoloji Derneği önderliğinde 2023 yılında basılan "AL Amiloidoz Tedavi Kılavuzu"nda da bu kılavuzdan uyarlanmış KHN önerileri yayınlanmıştır (55). OKHN ile tedavi için seçim kriterleri; end-organ hasarı olan AL amiloidozun doğrulanmış doku tanısı, 18-70 yaş arası, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans skoru  $\leq$ 2, New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel durum sınıfı I veya II, LVEF  $\geq$ %40, oda havasında  $O_2$  saturasyonu  $>$ %95, akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi  $>$ %50, tıbbi olarak dirençli plevral efüzyon yokluğu, direkt bilirubin  $<$ 2 mg/dL olması, sistolik kan basıncı  $\geq$ 90 mmHg ve eGFR  $>$ 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olması, kardiyak biyobelirteçler olan Troponin T  $<$ 0,06 ng/mL (veya hs-Troponin T  $<$ 75 ng/mL), NTproBNP  $<$ 5000 pg/mL olmalıdır. Bu durumda tam doz melfalan ile OKHN'ne uygunluktan bahsedilir. Ayrıca, böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize veya peritoneal diyalize giren hastalar, diğer uygunluk kriterleri karşılanıyorsa yine nakil adayı olarak kabul edilir (62,63).

Kök hücre mobilizasyonu ve OKHN'den önce indüksiyon tedavisinde 2-4 kür bortezomib tabanlı tedaviler önerilir: daratumumab, siklofosamid, bortezomib, deksametazon (D-VCD), VCD ve bortezomib, melfalan, deksametazon (BMDeks) kombinasyon tedavileri gibi.

Kastritis ve arkadaşlarının yaptığı Faz III ANDROMEDA çalışması, tedavi naif hastalarda daratumumab'ın VCD'ye (D-VCD) eklenmesinin VCD'ye göre önemli ölçüde daha yüksek

hematolojik tam yanıt (CR) (%53) ve VGPR oranları (%78) ile sonuçlandığını göstermiştir ve D-VCD'yi tercih edilen standart indüksiyon tedavisi yapmıştır (55,70). 2021 yılında Avrupa İlaç Ajansı, ANDROMEDA çalışmasının yayınlanmasının ardından kardiyak evre I, II, IIIa olan hastalarda daratumumab idame tedavisiyle birlikte D-VCD'yi birinci basamak tedavide onaylamıştır (kardiyak evre IIIb hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir). Bu çalışmada, daratumumab ile tedavi edilen hastalarda daha derin hematolojik yanıtın yanı sıra daha iyi majör organ fonksiyonu ve progresyonsuz sağlık gösterilmiştir. Altıncı ayda, daratumumab grubunda kontrol grubuna göre daha iyi kardiyak ve renal yanıt elde edilmiştir (%41,5'e karşı %22,2 ve %53,0'a karşı %23,9) (70).

Kemoterapi rejimlerinin artan etkinliğiyle, özellikle de daratumumabın ilk sıra tedaviye eklenmesiyle, yeni tanı AL amiloidozda OKHN'nin mevcut rolü henüz belirsizdir. D-VCD tedavisinde hedef; 2 kür sonrası en az hematolojik parsiyel yanıt (PR), 4 kür sonrası VGPR elde etmektir. Dört kür indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edildiyse OKHN'nin geciktirilmesi önerilmektedir. Ancak, altta yatan aşikar myelomu olan, yüksek riskli FISH [del17p, t(4,14), t(14,16), t(14,20)] veya tanıda  $\geq$ %20 kemik iliği plazma hücre oranı olan AL amiloidoz hastalarında ve IgM-AL amiloidozlu hastalarda, OKHN birinci basamak tedavinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir ve indüksiyon tedavisinden sonra OKHN'nin yapılması uygundur (55,63,67). Transplantasyona uygun hastalara hematolojik yanıt VGPR'den az olsa da, yine de OKHN yapılabilir. Çünkü transplantasyonun uzun dönem verileri, tam yanıtı hastalarda düşük nüks oranıyla mükemmeldir (55,62,63,70). Kök hücre mobilizasyonundan önce özellikle (smoldering) myelom tanı kriterlerini karşılayan hastalarda, yani  $\geq$ %10 kemik iliği plazma hücresi infiltrasyonu olanlarda indüksiyon tedavisi verilebilir. OKHN'den önce indüksiyon tedavisinin kullanımı ile OKHN'nin tek başına uygulanmasından daha iyi hematolojik yanıtlar elde edilmiştir (68,69).

Kalp veya çoklu organ yetmezliği olan AL amiloidozlu hastalarda MM'nin aksine mobilizasyon ve lökoferez sırasında ölüm söz konusu olabilmekte, majör komplikasyon oranları %15'e varabilmektedir. Kök hücre mobilizasyonu sırasında hipotansiyon, hipoksi, aritmiler ve sıvı retansiyonu görülebilmektedir. Hem granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ile mobilizasyon sırasında hem de lökoferez işlemi sırasında muhtemelen G-CSF ile tetiklenen kapiller kaçış sendromunun sonucu olarak, bir hipoksi ve hipotansiyon sendromu tanımlanmıştır (55,68). Halihazırda nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliği nedeni ile sıvı retansiyonu olan hastalarda risk daha fazladır. Hedef CD34+ kök hücre sayısının  $4-5 \times 10^6$  hücre/kg (en az  $2,5 \times 10^6$ ) olması önerilmektedir. Önerilen G-CSF dozu 10-16  $\mu$ g/kg/gün tek sefer veya bölünmüş doz şeklindedir (55,62). Kemo-mobilizasyondan kaçınılması (düşük hastalık yükü olan hastalarda, yani plazma hücreleri  $<$ %10, siklofosamid mobilizasyon kemoterapisinin kullanımı gerekli değildir) ve mümkünse pleriksafor tedavisinin kullanılması önerilmektedir. Pleriksafor, G-CSF süresini azaltarak kapiller kaçış sendromu riskini ve ayrıca lökoferez seanslarının da sayısını azaltabilir. Kök hücrelerin toplanması öncesi ve sonrasında hastaların kilo, elektrolit değerleri, kan basıncı, oksijen saturasyonu ve trombosit sayıları yakından takip edilmelidir (55,62,68).

OKHN sonrasında konsolidasyon ve idame tedavileri AL amiloidozda standart öneri değildir. Nakilden sonraki 100. günde dFLC  $\geq$ 40 mg/L olması (VGPR'den daha düşük yanıt olması) durumunda konsolidasyon tedavisine geçilmesi önerilir. Tanı sırasında aşikar myelom olan tüm hastalara, aşikar MM olmayan ancak en az %20 kemik iliği plazma hücresi ve/veya FISH'te yüksek riskli sitogenetiğe [del17p, t(4;14), t(14;16) ve t(14;20)] sahip seçilmiş hastalara OKHN sonrası idame tedavisi önerilir (55).

## YENİ TANI NAKİL ADAYI OLMAYAN HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

OKHN'ne uygun olmayan hastaların tedavisinde fikir birliği yoktur ve klinik çalışmalara katılım teşvik edilmelidir. Klinik çalışma dışında, OKHN için uygun olmayan hastalar (yaklaşık hastaların %80'i), ANDROMEDA çalışmasına göre tercih edilen birinci basamak tedavi olan D-VCD kombinasyon tedavisi alırlar. Faz III ANDROMEDA Çalışması'nda, D-VCD (daratumumab 1800 mg subkutan ilk 2 siklus haftada bir, 3.-6. sikluslar arası 2 haftada bir, 6.-24. sikluslar arası 4 haftada bir) kombinasyonu 6 kür standart VCD < bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>, siklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup> oral veya intravenöz (500 mg haftalık maksimum doz) ve deksametazon 40 mg oral veya intravenöz haftada bir (70 yaş üstü, düşük kilolu, hipervolemik, kontrolsüz diyabet, glukokortikoid ilişkili ciddi yan etki öyküsü olması durumunda 20 mg haftalık dozda uygulanır), bir siklus 28 gündür ve 6 siklus boyunca uygulanır > ile yeni tanı evre I-III hastalarda karşılaştırılmış; D-VCD kolunda 6 kür indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra tek ajan daratumumab ile 18 kür daha devam edilerek tedavi 24 küre tamamlanmıştır. D-VCD ile %53 CR, %79 VGPR ve üstü yanıt olmak üzere %92 genel hematolojik yanıt oranı elde edilmiştir (VCD kolunda sırasıyla %18, %49, %77). Bu sonuçlar t(11;14)'e sahip hastalarda ve kardiyak evre III hastalıkta da benzerdir. Yine, erken mortalite, her iki grupta benzer bulunmuştur ve uzun dönem sağkalım sonuçları henüz değerlendirilmemiştir (70).

Ağrılı veya yaşam kalitesini bozan sensoriyel nöropati durumunda bortezomib kullanılmayacağından bu hastalara daratumumab tek ajan veya siklofosamid ve deksametazon ile kombine olarak uygulanabilir (6,55,70). Daratumumaba ulaşılamıyorsa tek başına VCD = CyBorD veya BMDeks gibi bortezomib temelli üçlü kombinasyonlar birinci seçeneklerdir. BMDeks ve VCD'nin prospektif karşılaştırmalı çalışması olmadığı için kanıta dayalı önerisi sınırlıdır. VCD çoğu hastada tercih edilen rejimdir çünkü ayaktan hastalarda oral veya intravenöz siklofosamid seçenekleri ile uygulanması kolaydır; eGFR'de orta veya şiddetli azalması ve/veya ağır hipoalbuminemi olan hastalarda ve kök hücre nakli için potansiyel olarak geri dönüşümlü kontrendikasyonları olan hastalarda tercih edilebilir (6,62,63).

BMDeks, hastalığın başlangıcında veya ilerleyen dönemlerinde OKHN'nin bir seçenek olma ihtimalinin düşük olduğu hastalarda tercih edilebilir. eGFR 30 mL/mi/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına indiğinde melfalan dozunun ayarlanması gerekir. Bortezomib ve deksametazon dozları kardiyak evreye, otonom/periferik nöropati varlığına, sıvı retansiyon durumuna ve hastanın fonksiyonel durumuna göre ayarlanmalıdır (6,62,63).

Bir rejim seçerken belirli hasta özellikleri de dikkate alınmalıdır. Örneğin, BMDeks kombinasyonu ile tedavi, hem 1q21 kazanımının (oral melfalan ve muhtemelen daratumumab ile daha kötü sonuçlarla ilişkili) hem de t(11;14)'ün (bortezomib ile daha kötü sonuçlarla ilişkili) etkilerinin üstesinden gelebilir (6). Yüksek riskli hastalığı olan hastalar, AL amiloidozlarının yaklaşık %20'sini oluşturur ve ileri evre kalp hastalığı (evre IIIb) veya şiddetli kalp yetmezliği (NYHA sınıf III veya IV) nedeniyle sorun teşkil ederler (6). Uygulanan tedavilerin optimum süresi değerlendirilmemiştir. Önerilen şema; tedaviyle en iyi yanıtı ulaştıktan sonra en az iki kür daha aynı tedavinin verilmesidir. Üç kür tedaviden sonra en az VGPR'ye ulaşan hastalarda, tedavi toleransına bağlı olarak, yanıt derinliğini arttırmak için tedaviyi toplam 6-8 küre tamamlamak uygundur (55,62,63).

AL amiloidozda nakil için uygun olmayan hastalarda daratumumab dışı diğer tedavi seçeneklerine bakacak olursak; melfalan ve siklofosamid (artı kortikosteroidler) gibi alkilleyici ajanlar plazma hücre klonlarına karşı etkilidir ve çoğunlukla yeni ajanlarla üçlü

kombinasyonların bir komponenti olarak kullanılır. MDex, %76'ya varan hematolojik yanıt oranlarıyla nakil için uygun olmayan hastalarda güvenli bir tedavidir, ancak bortezomib (BMDex) ile birleştirildiğinde olduğundan daha az etkilidir.

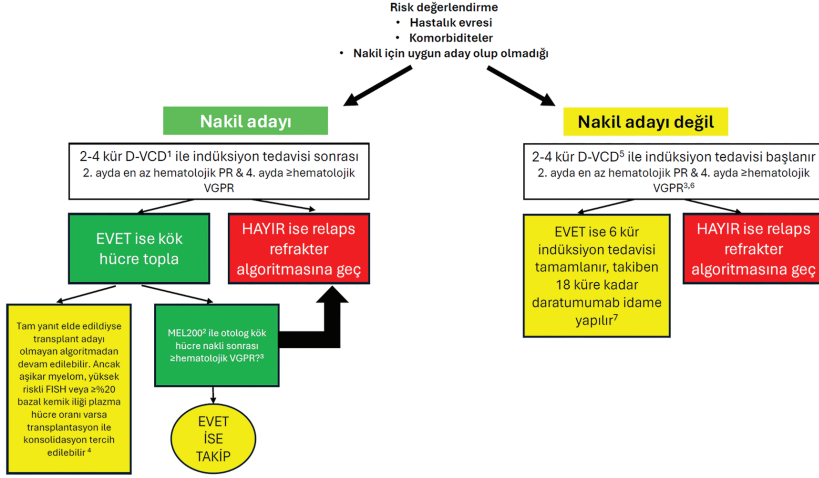
AL amiloidozdaki klonal plazma hücreleri, yanlış katlanmış hafif zincirlerin neden olduğu proteotoksik stresle başa çıkmak için proteazom bütünlüğüne bağımlı olmaları nedeniyle proteazom inhibitörlerine karşı özellikle hassastır. Proteazomu hedeflemek, AL amiloidozda oldukça etkili bir tedavi stratejisidir. Bortezomib, tek ajan olarak, deksametazon ile veya üçlü tedavinin bir parçası olarak, oldukça aktiftir. VCD/CyBorD ile genel hematolojik yanıt oranları %60 ile %65 arasında değişir. Bortezomib, oral melfalan ve deksametazon (BMDex) ile birlikte, Mayo evre I-III hastalığı olan yeni tanı konmuş nakil için uygun olmayan hastalarda yapılan prospektif randomize bir çalışmada MDex ile karşılaştırılmıştır (3 ayda hematolojik yanıt oranı %81'e karşı %57'dir). BMDex, AL amiloidozda hafif kalp hastalığı olan hastalarda (Mayo Clinic evre II) sağkalımda iyileşmenin gösterildiği tek tedavidir. Melfalan için renal doz ayarlaması gerekir, myelotoksisite siklofosamid ile olduğundan daha belirgin olabilir ve myelodisplastik sendrom gibi geç etkiler ortaya çıkabilir. Nöropati bortezomibin birincil ve sınırlayıcı toksisitesidir. Bortezomib ile kardiyotoksisite de görülebilir; atriyal aritmiler intravenöz uygulamada subkutan bortezomib ile olduğundan daha sık görülebilir. Bortezomib ile akciğer toksisitesi riski düşüktür, ancak önemli akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (63). İksazomib, bortezomib ile karşılaştırıldığında oral yolla uygulanan ve daha düşük nörotoksisiteye sahip olan ikinci nesil bir proteazom inhibitörüdür. Karfilzomibin bilinen kardiyovasküler ve renal toksisitesi, diğer seçenekler mevcut olduğunda AL amiloidozlu hastalarda kullanımını sınırlar.

İmmünmodülatör ajanlar (İMİD'ler) AL amiloidoz tedavisinde faydalıdır ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak, AL amiloidozlu hastaların çoğunda İMiD'lere verilen klonal yanıtlar yavaş olma eğilimindedir. Talidomid önemli nörolojik ve gastrointestinal toksisiteyle ilişkilidir, düşük dozlarda kullanılır ve artık yaygın olarak kullanılmamaktadır. Lenalidomid, AL amiloidozda günlük 25 mg'lık tam dozda nadiren tolere edilir ve tüm hastalarda tedaviye doz azaltarak (toleransa göre artış) başlanmalıdır. Tedavi naif hastalarda MDex veya siklofosamid/deksametazon ile birlikte kullanıldığında, günlük 15 mg veya daha düşük dozlarda, %46-60'lık hematolojik yanıt oranları görülür ancak CR oranları düşüktür. Pomalidomid daha güvenli bir böbrek profiline sahiptir. İMiD'lerin kullanımı, genellikle geçici olan NT-proBNP'de artışla ilişkilidir. İlk basamak tedavide bortezomib ve düşük doz lenalidomid kombinasyonu ile yüksek hematolojik yanıt oranları bildirilmiştir (%89 genel yanıt, %32 CR, %57 VGPR ve üstü), ancak belirgin toksisite görülmüştür. Yeni tanı hastalarda pomalidomid, bortezomib ve deksametazon olan benzer bir kombinasyon da toksisite ve erken mortalite ile ilişkilendirilmiştir (ancak hastalıkla veya tedaviyle ilgili olup olmadığı belirsizdir) (63).

AL amiloidozda idame tedavi konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. ANDROMEDA çalışmasında D-VCD ile tedavi edilen hastalara 18 ay daratumumab idame verilmiştir; ancak hastalar idame tedavisi alanlar ve almayanlar olarak randomize edilmemiştir. Semptomatik myelomun eşlik ettiği hastaların, MM önerilerine göre verilen idame tedavisinden fayda görmeleri muhtemeldir. Ancak, AL amiloidozu olan diğer hastalarda rutin idame tedavi önerisi yoktur (55,62,63).

AL amiloidozda rutin konsolidasyon tedavisi önerilmez. OKHN'ye uygun hastalarda kemoterapi ile CR'den daha düşük yanıt elde edildiyse konsolidasyon olarak yüksek doz melfalan kullanılabilir, AL amiloidoz hastalarında tam yanıtlar sıklıkla uzun sürelidir ve

indüksiyon tedavisine refrakter hastalarda yüksek doz melfalan sonrası %16 oranında CR elde edilmektedir. Bunun yanısıra, VGPR veya CR'a devam eden ÖKH varlığı ile ulaşılmış olan hastalarda organ yanıtı yoksa veya organ progresyonu gözleniyorsa yanıt derinliğini arttırmak için konsolidasyon tedavisi verilebilir (55,62,63).



**Şekil 2.** AL amiloidoz hastalarında ilk sıra tedavi algoritması (<http://msmart.org>) (62,63). D-VCD: Daratumumab-bortezomib, endoksan, deksametazon, FISH: Floresan *in-situ* hibridizasyon, MEL: Melfalan, PR: Parsiyel yanıt, VGPR: Çok iyi parsiyel yanıt

1. Daratumumaba erişim yoksa CyBorD kabul edilebilir bir alternatif rejimdir (haftalık bortezomib ile).
2. Kreatinin klirensi <30 için Mel 140 mg/m<sup>2</sup> kullanınız.
3. VGPR ancak < CR'de ise tedaviyi değiştirme kararı bir dizi klinik faktöre dayanmaktadır. Amiloid merkezine tekrar sevk edin.
4. Aşikar, kemik iliği plazma hücre oranı ≥%20 ve yüksek riskli FISH [del 17p, t(4;14), t(14;16) ve t(14;20)] olan hastalar için myelom tipi idame kullanınız.
5. Altı kür D-VCD ardından daratumumab monoterapisi, 24 kür tamamlanır. Daratumumaba ulaşamıyorsa, 6-12 kür CyBorD veya BMDex kabul edilebilir alternatif rejimlerdir (haftalık bortezomib ile).
6. Hasta gençse, nakil için uygunluk öngörülebiliyorsa, nihai otolog kök hücre nakli için kök hücre toplama düşünün.
7. Sadece aşikar MM, kemik iliği plazma hücre oranı ≥%20 ve yüksek riskli FISH [del 17p, t(4;14), t(14;16) ve t(14;20)] olan hastalarda myelomda kullanılan uzatılmış süreli daratumumab idamesi veya diğer idame formları düşünülmelidir. İleri evre kalp veya otonom sinir tutulumu olan hastalarda lenalidomid kullanılmamalıdır

## NÜKS/DİRENÇLİ HASTALARIN TEDAVİSİ

D-VCD dikkate değer yanıt oranlarıyla şu anda AL amiloidozda birinci basamakta standart tedavidir. Ancak hastaların dörtte biri D-VCD indüksiyonuyla derin bir yanıt (≥ VGPR) elde edemez ve yanıt derinliğini arttırmak için sonraki basamak tedavilere ihtiyaç duyar (55). Öte yandan, Palladini ve arkadaşlarının önerileri doğrultusunda dFLC

>20mg/L'den fazla arttığında, bazal değerin >%20'si olan bir değerin söz konusu olması ve en iyi yanıt sırasında erişilen değerin >%50'sinden fazla artış olması durumunda hastalık progresyonundan söz edilmektedir (55,67). AL amiloidoz nüks kriterlerini hem hematolojik hem organ düzeyinde sağlayan hastalar nüks tedavisi için adaydır (55,67). Hastalar genellikle kötüleşen end-organ disfonksiyonunun eşlik ettiği veya etmediği progresif hafif zincir artışıyla yavaş yavaş nüksederler. Mayo Clinic grubu, end-organ disfonksiyonunun eşlik ettiği nükslerin yalnızca serolojik progresyonu olanlara göre daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir (63).

Nüks sistemik AL amiloidoz tedavisi için mevcut seçenekler arasında proteazom inhibitörleri (bortezomib, iksazomib, karfilzomib), anti-CD38 monoklonal antikolar (daratumumab, isatuksimab), immünomodülatör ajanlar (lenalidomid, pomalidomid, talidomid), t(11;14)'ü olan hastalarda venetoklaks, bendamustin, yüksek doz melfalan ile OKHN, anti- B-hücresi olgunlaşma antijenini (BCMA) antikor-ilaç konjugatı (belantamab mafodotin), bispesifik antikolar (teclistamab) ve hatta kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavisi yer alır (Şekil 3) (6). Bu tedavilerin sıralaması konusunda fikir birliği olmasa da, iki yönlendirici husus, 1) ilk yanıtın derinliği ve süresi ile 2) daha önce kullanılmamış bir ajan sınıfının seçimidir. Hastanın performansının veya kırılabilirlik seviyesinin ve end-organ hasarının getirdiği sınırlamalar dikkate alınmalıdır (6,55,67).

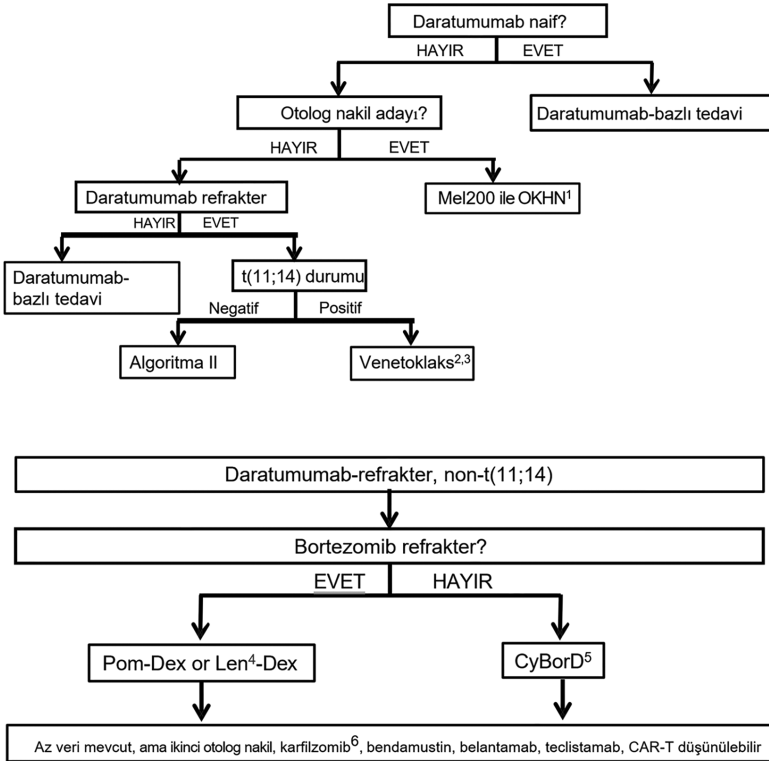
Nükste tedaviye rehberlik edecek randomize çalışma verisi yoktur. Nüks hastalığı olan hastalar, önceki tedavi sırasında tedavi kesilmesini gerektiren bir toksisite gelişmediyse, en az VGPR sonrası tedavi bitiminden itibaren elde edilen yanıt bir yıldan uzun sürmüştüse birinci basamak tedavi ile tekrar tedavi edilebilirler, ancak bu tür hastaların, nüks hastalık durumunda öncekinden farklı tedavi gören hastalara göre genel sağkalımda azalma olmaksızın bir sonraki nüks süreleri daha kısadır. İlk sıra tedaviye kısa yanıt veren hastalar ise; hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, organ tutulumunun derecesi ve hastanın isteğine göre bireyselleştirilerek (1) hastanın daha önce kullanmadığı ajanlardan oluşan alternatif bir kombinasyon, (2) daha önce yapılmadıysa ve uygunluk kriterlerine sahipse OKHN veya (3) klinik çalışma ile, en iyi şekilde tedavi edilebilir (6,55,67).

Zanwar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya, D-VCD sonrası suboptimal yanıt ( $\leq$  kısmi yanıt (PR)), progresyon veya toksisite nedeniyle sonraki basamak tedaviye ihtiyaç duyan hastalar dahil edilmiştir. Ek olarak, progresyon kriterlerini karşılamadan derin bir yanıt ( $\geq$  VGPR) elde ettikten sonra serum FLC düzeyi yükseldiği için sonraki sıra tedavi alan hastalar da dahil edilmiş. Çalışma süresince birinci basamak D-VCD rejimiyle tedavi edilen 119 hastadan 28'i (%24) sonraki sıra tedaviye geçmek zorunda kalmıştır. İkinci sıra tedavi alan 28 hasta için, AL amiloidoz tanısından itibaren ortalama takip süresi 29 [%95 güven aralığı (CI): 25-36] ay ve daha sonraki tedavinin başlangıcından itibaren ortalama takip süresi 19,7 (%95 CI: 16,4-26,7) aydır. Sonraki tedaviler 4 kohorta gruplandırılmıştır: daratumumab bazlı kombinasyonlar (n=11, %39), otolog KHN (n=8, %29), BCL2 inhibitörü (BCL2i)-bazlı tedaviler (n=6, %21) ve diğer tedaviler (n=3). Suboptimal hematolojik yanıt nedeniyle D-VCD'den geçiş yapan hastalardan %86'sı (19/22) sonraki tedaviyle daha derin bir hematolojik yanıtla ulaşmıştır. Sonraki tedaviyle en iyi hematolojik yanıt 9 (%32) hastada CR, 12 (%43) hastada VGPR, 3 (%11) hastada PR'dir ve 4 (%14) hasta yanıtıdır. Daratumumab bazlı kurtarma rejimi alan hastalarda, daratumumab bazlı olmayan rejimlere göre daha kötü olaysız sağkalım bildirilmiştir (p=0.02). Sonuçta, D-VCD başarısızlıklarının sonraki tedavilere yanıt verdiği gösterilmiştir (71).

D-Vcd ile VGPR'ye ulaşan hastaların çoğu 2 ay içinde bu yanıtla ulaşmaktadır, yani bu zaman noktasında suboptimal hematolojik yanıt varlığında alternatif tedaviler

düşünülmelidir. Suboptimal hematolojik yanıt veren hastalarda konsolidasyon için daha iyi seçenekler, t(11;14) AL amiloidoz için BCL2 inhibitörü (çoğunlukla venetoklaks)-bazlı tedavi veya OKHN gibi görünmektedir, ancak bu seçeneklerden yalnızca seçilmiş hastalar faydalanabilmektedir (Şekil 3) (71).

Öteyandan nüks/dirençli hastalığa sahip AL amiloidoz hastalarında tedavide dikkat edilmesi gereken bazı hususlar; şiddetli kardiyak tutulumu olan hastalarda daratumumab iyi bir seçenek olabilirken, periferik nöropatisi olan hastalarda lenalidomid bazlı bir rejim tercih edilebilir. Lenalidomid, proteinürisi olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını kötüleştirebilir. Ayrıca, AL amiloidozda önerilen en yüksek lenalidomid dozu 15 mg/gün'dür. Venetoklaksın t(11;14) barındıran relaps/refrakter AL amiloidoz hastalarında derin hematolojik yanıt ve organ yanıtı sağladığı gösterilmiştir (72). Genellikle bendamustin bazlı rejimler, öncesinde birden fazla sıra tedavi almış hastalar veya diğer ajanların kullanımını sınırlayan toksisiteyi olan hastalar için ayrılır. AL amiloidozda BCMA hedef alan bispesifik antikor teclistamab'ın rolü hakkında heyecan verici veriler bulunmaktadır (Şekil 3) (73).



Şekil 3. Relaps/refrakter AL amiloidoz hastalarında tedavi algoritması I-II (<http://msmart.org>) (6,62,63)

CAR-T: Kimerik antijen reseptörü T, CyBorD: Siklofosamid-bortezomib-deksametazon, Len-Dex: Lenalidomid-deksametazon, Mel: Melphalan, OKHN: Ototog kök hücre nakli, Pom-Dex: Pomalidomide-deksametazon

1. Yüksek hastalık yükü olan hastalarda indüksiyon düşülmelidir; kreatinin klirensi <30 için Mel 140 mg/m<sup>2</sup> kullanılmalıdır.
2. Deksametazon ile veya tek başına kullanılabilir; doz arttırmaya gerek yoktur; doz 400 mg/gün ile sınırlandırılabilir.
3. Enfeksiyon hastalıklarına yönelik profilaksi önerilir.
4. Lenalidomidin başlangıç dozu 15 mg/günden yüksek olmamalıdır.
5. Hastada belirgin nöropati varsa melfalan-deksametazon, bortezomib-melfalan-deksametazon veya ixazomib-deksametazon uygun seçeneklerdir.
6. Kardiyak tutulumu olan hastalarda önerilmez.

## AMILOİD DEPOZİTLERİNE YÖNELİK TEDAVİLER

Amiloid depozitlerini hedef alan monoklonal antikolar ile plazma hücrelerine karşı olan tedavilerin sinerjistik etkileri araştırılmaktadır. Öne çıkan iki antikor olan birtamimab ve anselamimabın ileri evre kalp tutulumu olan hastalardaki çalışmaları devam etmektedir. Doksisisiklinin amiloidojenik hafif zincir toksisitesi ve birikimi üzerine etkileri net değildir (6,55).

Kemoterapi plazma hücre diskrazisini ve amiloidojenik öncü protein üretimini hedef alır, ancak dokulardaki amiloid depozitlerini doğrudan reabsorbe etmez veya parçalamaz. Amiloid öncüllerin baskılanmasıyla organ disfonksiyon belirtilerleri iyileşse de, şu anda antifibril ajanlar olarak iki antikor, birtamimab ve anselamimab araştırılmaktadır. Bir zamanlar değerlendirmeye alınan dezamizumab (bir anti-serum amiloid P bileşeni antikor), artık araştırılmamaktadır. Antifibril antikolar, kimyasal ve enzimatik parçalanma için bağışıklık hücrelerini aktive ederek ve antikor bağımlı fagositozu indükleyerek amiloid fibrillerini organlardan uzaklaştırma potansiyeline sahiptir (6,74).

Birtamimab (NEOD001), yanlış katlandığında ortaya çıkan serum amiloid A proteinindeki gizli bir epitopy hedef alan tamamen humanize bir monoklonal antikordur. Bu ajan, immünoglobulin hafif zincir amiloid fibrilleriyle çapraz reaksiyona girer ve hafif zincir fibrillerinin makrofa aracılı parçalanmasını ve temizlenmesini aktive eder (75).

VITAL çalışmasından (AL Amiloidozlu Olgularda NEOD001+Standart Bakım ile Plasebo+Standart Bakım Karşılaştırması Faz 3, Randomize, Çok Merkezli, Çift Kör, Plasebo Kontrollü, 2-Kollu Etkinlik ve Güvenlik Çalışması; ClinicalTrials.gov numarası NCT02312206) elde edilen verilere göre Mayo Clinic 2012 evre IV kardiyak AL amiloidozlu hastalarda birtamimab ile sağkalım avantajı görülmüştür. Bu bulguyu doğrulamak için tasarlanmış, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 bir çalışma olan uluslararası AFFIRM-AL çalışması (AL Amiloidozlu Mayo Evre IV Hastalarda Birtamimab'ın Etkinliğini ve Güvenliğini Değerlendirme Çalışması; NCT04973137) devam etmektedir (6).

Anselamimab (CAEL-101), hafif zincirler yanlış katlandığında açığa çıkan immünoglobulin hafif zincirlerindeki gizli bir epitopy hedef alan kimerik monoklonal antikordur. Yanlış katlanmış serbest immünoglobulin hafif zincirlerine ve organlarda biriken amiloid fibrillerine bağlanır. CAEL-101'in amiloid fibrilleri ve yanlış katlanmış hafif zincirleri opsonize ettiği ve böylece fagositoz, enzimatik ve kimyasal proteoliz veya her ikisi yoluyla kompleksi parçalayan makrofajları aktive ettiği varsayılmaktadır (76).

Hasta alımı tamamlanmış iki randomize, çift kör, faz 3 çalışma; AL amiloidozlu evre IIIa ve IIIb kardiyomyopatisi olan hastalarda plazma hücre diskrazisi için standart tedaviyle CAEL-101'in birlikte uygulanmasının etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır [Mayo Evre IIIa AL Amiloidozlu Hastalarda CAEL-101'in Etkinliğini

ve Güvenliğini Değerlendirme Çalışması (NCT04512235) ve Mayo Evre IIIb AL Amiloidozlu Hastalarda CAEL-101'in Etkinliğini ve Güvenliğini Değerlendirme Çalışması (NCT04504825)] (76).

## AL AMİLOİDOZ HASTALARINDA HÜCRESEL TEDAVİLER

AL amiloidozda allojeneik KHN'nin en büyük retrospektif analizi 2006 yılında EBMT tarafından gerçekleştirilmiştir. Toplam 19 hasta analiz edilmiştir. Bunlardan 7'si myeloablative hazırlık rejimi, 8'i ise azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi (RIC) almıştır. Hastaların %40'ı transplant ilişkili mortalite nedeniyle kaybedilmiştir. Yedi hastada uzun süreli sağkalım ve süregelen tam yanıt elde edilmiş, çoğunda kronik graft versus host hastalığı gelişmiştir. Donör lenfosit infüzyonu, AL amiloidozlu birkaç hastada başarıyla uygulanmıştır ve böylece güçlü bir "greft-versus-plazma hücre diskrazisi" etkisi gösterilmiştir (68,77).

EBMT, allojeneik KHN uygulanan AL amiloidoz hastalarında müdahalesiz prospektif bir çalışma başlatmıştır. 2016 yılında EBMT toplantısında ön sonuçlar sunulmuş ve 5 yıl sonra genel sağkalımda %70'in üzerinde iyileşme sağlanmıştır. RIC sonrası allojeneik KHN, organ fonksiyonları korunmuş ve HLA-özdeş donörü olan <60 yaş hastalarda otolog KHN sonrası nükste bir tedavi seçeneği olarak tartışılabilir. Seçilmiş az sayıda hastada küratif bir tedavi olabilir (68).

Şu ana kadar İspanya ve İsrail'deki merkezler tarafından akademik BCMA CAR-T hücreleri ile tedavi edilen sadece 9 vaka (bazıları sadece özet olarak) yayınlanmıştır. Etkinlik ve tolere edilebilirlik gayet iyidir. Tüm hastalar altta yatan klonal kemik iliği hastalığı için tam yanıtla ulaşmış ve organ yanıtları gözlenmiştir (68,78,79). Bu tedaviyi daha büyük bir AL amiloidoz hasta grubuna uygulamak için klinik çalışmalar yoldadır (68).

## GELECEKTEKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

AL amiloidoz tedavisinde kaydedilen ilerleme dikkate değerdir. Gelecekteki çabalar; profesyonel eğitim yoluyla erken tanıyı arttırmaya, ileri evre kalp hastalığı olan hastalar için bakım standardı tanımlamaya, ek tedavi gerektiren hematolojik veya organa özgü progresyonu tanımlamaya, hematolojik yanıtı daha doğru bir şekilde ölçmek için yeni teknikleri değerlendirmeye, yeni klon-yönlendirmeli tedavileri araştırmaya ve yanlış katlanmış hafif zincirler ile amiloid fibril depozitlerini hedef alan tedaviler geliştirmeye odaklanmalıdır (6).

Sonuçta, AL amiloidoz hastaları için umut verici tedaviler mevcuttur. Erken tanı ve uygun merkeze sevk, bu hastalarda sağkalımı ve sonuçları iyileştirebilir. Özellikle nefrotik düzeyde proteinüri, açıklanamayan non-iskemik kardiyomiyopati, periferik nöropati, açıklanamayan hepatomegali veya atipik MM gibi belirtilerle başvuran hastalarda AL amiloidozun ayırıcı taniya dahil edilmesi tanı etkinliğini arttıracaktır. AL amiloidozun tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, bu hastalığa sahip hastaların geleceğini aydınlatmak için temel ve klinik araştırma çabalarının sürdürülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27:217-222.
2. Steensma DP. "Congo" red: out of Africa? *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:250-252.

3. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*. 1959;183:1202-1203.
4. Bobon J. Le professeur Paul Divry 1889-1967 [Professor Paul Divry 1889-1967]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1967;67:143-148.
5. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020;324:79-89.
6. Sanchorawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2024;390:2295-2307.
7. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermark P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022;29:213-219.
8. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2022;97:818-829.
9. Basset M, Defrancesco I, Milani P, Nuvolone M, Rattotti S, Foli A, Mangiacavalli S, Varettoni M, Benvenuti P, Cartia CS, Paulli M, Merlini G, Arcaini L, Palladini G. Nonlymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020;135:293-296.
10. Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:278.
11. D'Souza A, Pezzin L, Laud P, Singh A. Racial disparities in patients diagnosed with light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2021;11:72.
12. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-1822.
13. Rosengren S, Mellqvist UH, Nahi H, Forsberg K, Lenhoff S, Strömberg O, Ahlberg L, Linder O, Carlsson K. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in Sweden, long-term results from all patients treated in 1994-2009. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1569-1572.
14. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:38.
15. Palladini G, Milani P. Advances in the treatment of light chain amyloidosis. *Curr Opin Oncol*. 2022;34:748-756.
16. In: Gertz MA, Sher T, Dispenzieri A, Buadi FK. eds. *Williams Hematology*, 10e. McGraw Hill; 2021. Accessed September 22, 2022.
17. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29:1924-1933.
18. Morgan GJ, Wall JS. The Process of Amyloid Formation due to Monoclonal Immunoglobulins. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34:1041-1054.
19. Li X, Pu W, Zheng Q, Ai M, Chen S, Peng Y. Proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) in cancer therapy. *Mol Cancer*. 2022;21:99.
20. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Zeldenrust S, Leung N, Kyle RA, Russell S, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Rajkumar SV, McCurdy A, Dispenzieri A. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4319-4324.
21. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Gertz MA, Kumar SK. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:232-238.
22. Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G, McElroy EA, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Rajkumar SV. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2003;101:827-830.

23. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*. 2001;98:714-720.
24. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, Ramirez-Alvarado M, Kurtin PJ, Gertz MA, Zeldenrust SR, Zenka RM, Dogan A, Dispenzieri A. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood*. 2017;129:299-306.
25. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32:920-928.
26. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, Rajkumar SV. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378:241-249.
27. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Fermanand JP, Gibbs S, Gillmore JD, Herrera GA, Jaccard A, Jevremovic D, Kastritis E, Kukreti V, Kyle RA, Lachmann HJ, Larsen CP, Ludwig H, Markowitz GS, Merlini G, Mollee P, Picken MM, Rajkumar VS, Royal V, Sanders PW, Sethi S, Venner CP, Voorhees PM, Wechalekar AD, Weiss BM, Nasr SH. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45-59. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:121.
28. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019;39:578-588.
29. Cohen OC, Sharpley F, Gilbertson JA, Wechalekar AD, Sachchithanantham S, Mahmood S, Whelan CJ, Martinez-Naharro A, Fontana M, Lachmann HJ, Hawkins PN, Gillmore JD. The value of screening biopsies in light-chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Eur J Haematol*. 2020;105:352-356.
30. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Kapoor P, Hayman SR, Gonsalves W, Warsame R, Kourelis TV, Chakraborty R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Rajkumar SV, Dingli D, Leung N, Kyle RA, Kumar SK, Gertz MA. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med*. 2017;49:545-551.
31. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2016;95:279-285.
32. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Kapoor P, Go RS, Gonsalves W, Warsame R, Lust JA, Hayman SR, Rajkumar SV, Zeldenrust SR, Russell SJ, Lin Y, Leung N, Dispenzieri A. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:908-917.
33. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114:4957-4959.
34. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, Rech KL, Dao LN, Howard MT, Dispenzieri A, Gertz MA, Hasadsri L, Highsmith WE, Kurtin PJ, McPhail ED. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1852-1864.
35. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, Sarosiek S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018;25:62-67.
36. Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, Einstein AJ, DeLuca A, Kinkhabwala M, Johnson LL, Flaherty KR, Saith SE, Griffin JM, Perotte A, Maurer MS. Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis by Technetium Tc 99m Pyrophosphate: A Test in Evolution. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1221-1231.

37. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412.
38. Poterucha TJ, Elias P, Ruberg FL, DeLuca A, Kinkhabwala M, Johnson LL, Griffin JM, Pandey S, Einstein AJ, Maurer MS. False Positive 99mTc-Pyrophosphate Scanning Leading to Inappropriate Tafamidis Prescriptions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:2042-2044.
39. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:159-166.
40. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016;128:159-168.
41. Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart*. 2017;103:1065-1072.
42. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22:3751-3757.
43. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989-995.
44. Wechalekar AD, Schönland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, Foli A, Foard D, Milani P, Rannigan L, Hegenbart U, Hawkins PN, Merlini G, Palladini G. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121:3420-3427.
45. Khwaja J, Ravichandran S, Bomszyk J, Cohen O, Foard D, Martinez-Naharro A, Venneri L, Fontana M, Hawkins PN, Gillmore J, Lachmann HJ, Mahmood S, Whelan C, Kirkwood AA, Wechalekar A. Limited utility of Mayo 2012 cardiac staging system for risk stratification of patients with advanced cardiac AL amyloidosis - analysis of a uniformly treated cohort of 1,275 patients. *Haematologica*. 2024;109:1598-1602.
46. Lillness B, Doros G, Ruberg FL, Sancharawala V. Establishment of brain natriuretic peptide - based criteria for evaluating cardiac response to treatment in light chain (AL) amyloidosis. *Br J Haematol*. 2020;188:424-427.
47. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, Vidus Rosin M, Albertini R, Moratti R, Merlini G, Schönland S. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124:2325-2332.
48. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, Becker N, Jauch A, Goldschmidt H, Ho AD, Hegenbart U, Schönland SO. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood*. 2017;130:632-642.
49. Nguyen VP, Rosenberg A, Mendelson LM, Comenzo RL, Varga C, Sancharawala V. Outcomes of patients with AL amyloidosis and low serum free light chain levels at diagnosis. *Amyloid*. 2018;25:156-159.
50. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastiris E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30:4541-4549.
51. Kastiris E, Papassotiropoulos I, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Komitopoulou A, Skevaki C, Eleutherakis-Papaikakou E, Pamboucas C, Psimenou E, Manios E, Giannouli S, Politou M,

- Gakiopoulou H, Papadopoulou E, Stamatelopoulos K, Tasidou A, Dimopoulos MA. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood*. 2016;128:405-409.
52. Pudasari A, Sancharawala V, Sloan JM, Bever KM, Doros G, Kataria S, Sarosiek S. Prevalence and prognostic value of D-dimer elevation in patients with AL amyloidosis. *Am J Hematol*. 2019;94:1098-1103.
53. Kastritis E, Papassotiriou I, Merlini G, Milani P, Terpos E, Basset M, Akalestos A, Russo F, Psimenou E, Apostolou F, Roussou M, Gavriatopoulou M, Eleutherakis-Papaikakou E, Fotiou D, Ziogas DC, Papadopoulou E, Pamboucas C, Dimopoulos MA, Palladini G. Growth differentiation factor-15 is a new biomarker for survival and renal outcomes in light chain amyloidosis. *Blood*. 2018;131:1568-1575.
54. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, Sancharawala V. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J*. 2021;11:139.
55. Ar MC. AL Amiloidoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. In: Beksac M. Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2023.
56. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sancharawala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1076-1126. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1135.
57. Cibeira MT, Ortiz-Pérez JT, Quintana LF, Fernández de Larrea C, Tovar N, Bladé J. Supportive Care in AL Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143:335-342.
58. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Kapoor P, Dingli D, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Grogan M. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*. 2018;25:86-92.
59. Palladini G, Schönland SO, Sancharawala V, Kumar S, Wechalekar A, Hegenbart U, Milani P, Ando Y, Westermark P, Dispenzieri A, Merlini G. Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*. 2021;28:1-2.
60. Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniowski B, Palladini G, Milani P, Merlini G, Schönland S, Veelken K, Hegenbart U, Geyer SM, Kumar SK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Liedtke M, Witteles R, Sancharawala V, Szalat R, Landau H, Petrlik E, Lentzsch S, Coltoff A, Bladé J, Cibeira MT, Cohen O, Foard D, Wechalekar A, Gertz MA. Graded Cardiac Response Criteria for Patients With Systemic Light Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2023;41:1393-1403.
61. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, Grogan M, Hayman SR, Kapoor P, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Chakraborty R, Gonsalves W, Kourelis TV, Warsame R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar SK, Gertz MA. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia*. 2018;32:2240-2249.
62. Sancharawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H, Mollee P, Wechalekar A, Palladini G. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022;29:1-7.
63. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sancharawala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastritis E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*. 2023;30:3-17.
64. Staron A, Burks EJ, Lee JC, Sarosiek S, Sloan JM, Sancharawala V. Assessment of minimal residual disease using multiparametric flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Adv*. 2020;4:880-884.

65. Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, Massa M, Milani P, Lasa M, Ravichandran S, Krsnik I, Basset M, Burgos L, Nuvolone M, Lecumberri R, Foli A, Puig N, Sesta MA, Bozzola M, Cascino P, Nevone A, Ripepi J, Berti P, Casarini S, Annibaldi O, Orfao A, San-Miguel J, Merlini G. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11:34.
66. Al Saleh AS, Sidiqi MH, Sidana S, Muchtar E, Dispenzleri A, Dingli D, Lacy MQ, Warsame RM, Gonsalves WI, Kourelis TV, Hogan WJ, Hayman SR, Wolf RC, Kapoor P, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA. Impact of consolidation therapy post autologous stem cell transplant in patients with light chain amyloidosis. *Am J Hematol.* 2019;94:1066-1071.
67. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood.* 2022;139:2918-2930.
68. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer, 2019.
69. Gustine JN, Staron A, Szalat RE, Mendelson LM, Joshi T, Ruberg FL, Siddiqi O, Gopal DM, Edwards CV, Havasi A, Kaku M, Lau KHV, Berk JL, Sloan JM, Sanchorawala V. Predictors of hematologic response and survival with stem cell transplantation in AL amyloidosis: A 25-year longitudinal study. *Am J Hematol.* 2022;97:1189-1199.
70. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Sanchorawala V, Gibbs S, Mollee P, Venner CP, Lu J, Schönland S, Gatt ME, Suzuki K, Kim K, Cibeira MT, Beksac M, Libby E, Valent J, Hungria V, Wong SW, Rosenzweig M, Bumma N, Huart A, Dimopoulos MA, Bhutani D, Waxman AJ, Goodman SA, Zonder JA, Lam S, Song K, Hansen T, Manier S, Roeloffzen W, Jamrozik K, Kwok F, Shimazaki C, Kim JS, Crusoe E, Ahmadi T, Tran N, Qin X, Vasey SY, Tromp B, Schechter JM, Weiss BM, Zhuang SH, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385:46-58.
71. Zanwar S, Gertz MA, Muchtar E, Buadi FK, Kourelis T, Gonsalves W, Go RS, Hayman S, Kapoor P, Binder M, Cook J, Dingli D, Leung N, Lin Y, Warsame R, Fonder A, Hobbs M, Hwa YL, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar S, Dispenzleri A. Treatment patterns for AL amyloidosis after frontline daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone treatment failures. *Leukemia.* 2024;38:1423-1426.
72. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, Bhutani D, Richter J, Jagannath S, Liedtke M, Jaccard A, Wechalekar AD, Comenzo R, Sanchorawala V, Royer B, Rosenzweig M, Valent J, Schönland S, Fonseca R, Wong S, Kapoor P. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11:10.
73. Forgeard N, Elessa D, Carpinteiro A, Belhadj K, Minnema M, Roussel M, Huart A, Javaugue V, Pascal L, Royer B, Talbot A, Gounot R, Hegenbart U, Schonland S, Karlin L, Harel S, Kastritis E, Bridoux F, Jaccard A, Arnulf B. Teclistamab in relapsed or refractory AL amyloidosis: a multinational retrospective case series. *Blood.* 2024;143:734-737.
74. Nuvolone M, Nevone A, Merlini G. Targeting Amyloid Fibrils by Passive Immunotherapy in Systemic Amyloidosis. *BioDrugs.* 2022;36:591-608.
75. Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, Kastritis E, Landau HJ, Libby EN, Liedtke M, Sanchorawala V, Schönland S, Wechalekar A, Zonder JA, Palladini G, Walling J, Guthrie S, Nie C, Karp C, Jin Y, Kinney GG, Merlini G. Birtamimab plus standard of care in light-chain amyloidosis: the phase 3 randomized placebo-controlled VITAL trial. *Blood.* 2023;142:1208-1218.
76. Edwards CV, Rao N, Bhutani D, Mapara M, Radhakrishnan J, Shames S, Maurer MS, Leng S, Solomon A, Lentzsch S, Eisenberger A. Phase 1a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2021;138:2632-2641.
77. Schönland SO, Lokhorst H, Buzyn A, Leblond V, Hegenbart U, Bandini G, Campbell A, Carreras E, Ferrant A, Grommisch L, Jacobs P, Kröger N, La Nasa G, Russell N, Zachee P, Goldschmidt H, Iacobelli S, Niederwieser D, Gahrton G; Chronic Leukemia Working Party; Myeloma Subcommittee of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation.

- Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;107:2578-2584.
78. Oliver-Caldes A, Jiménez R, Español-Rego M, Cibeira MT, Ortiz-Maldonado V, Quintana LF, Castillo P, Guijarro F, Tovar N, Montoro M, Benitez-Ribas D, Bataller A, González-Navarro EA, Cid J, Lozano M, Perez-Amill L, Martin-Antonio B, Mena MP, Moreno DF, Rodríguez-Lobato LG, Campistol JM, Calvo G, Bladé J, Rosiñol L, Juan M, Pascal M, Urbano-Ispizua A, Fernández de Larrea C. First report of CART treatment in AL amyloidosis and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e003783. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2022;10:e003783corr1.
79. Kfir-Erenfeld S, Asherie N, Grisariu S, Avni B, Zimran E, Assayag M, Sharon TD, Pick M, Lebel E, Shaulov A, Cohen YC, Avivi I, Cohen CJ, Stepensky P, Gatt ME. Feasibility of a Novel Academic BCMA-CART (HBI0101) for the Treatment of Relapsed and Refractory AL Amyloidosis. *Clin Cancer Res*. 2022;28:5156-5166.

Dr. Ünal Atas  
Dr. Utku Iltar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

E-posta:

vrlunalatas@gmail.com

Anahtar Sözcükler

Monoklonal gammopati,  
Waldenström, Makroglobulin,  
İmmüoglobulin M

## WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

### ÖZET

Waldenström makroglobulinemisi (WM), monoklonal immüoglobulin M (IgM) üreten klonal lenfoplazmositik hücreler tarafından kemik iliğinin infiltrasyonu ile karakterize, nadir görülen bir lenfomadır. Hastalar kemik iliği veya diğer dokuların lenfoplazmositik infiltrasyonuna bağlı veya monoklonal IgM ilişkili semptom ve komplikasyonlarla başvurabilir veya asemptomatik olabilirler. WM teşhisi net bir şekilde tanımlanmıştır ve MYD88L265P'nin somatik mutasyonu için genetik testler ayırıcı tanı için faydalıdır. Tedavi seçimi, hastalık kontrolünün aciliyetine, komplikasyonlarının tipine ve hastanın yaşına bağlıdır. WM tedavisi, anti-CD20 monoklonal antikor temelli rejimleri ve BTK inhibitörlerini içeren tedavi seçenekleriyle hızlı bir gelişme göstermiştir.

### GİRİŞ

Waldenström makroglobulinemisi ilk olarak 1944 yılında İsveçli bilim insanı Jan Gösta Waldenström tarafından tanımlanmıştır. Makroglobulinemi terimi, klonal bir lenfoproliferatif hastalık veya plazma hücre diskrazisi ilişkili olarak artmış klonal immüoglobulin-M (IgM) üretimini ifade eder. IgM tip önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati (IgM MGUS), "smoldering" Waldenström Makroglobulinemisi, Waldenström makroglobulinemi (WM), IgM monoklonal proteinin saptandığı kronik lenfositik lösemi (KLL), bazı lenfomalar ve primer (AL) amiloidoz gibi birçok hastalıkta görülebilir (1).

Lenfoplazmositik lenfoma (LPL), plazmositik lenfositler ile plazma hücreleri arasında plazmositik diferansiasyonun farklı aşamalarında olabilen küçük B lenfositler ile karakterize düşük dereceli bir lenfomadır. WM ise kemik iliği gibi hematopoetik dokularda klonal lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu ile birlikte bu hücrelerin sentezlediği monoklonal IgM eşlik eden bir LPL alt tipi olarak tanımlanır. Non-Hodgkin lenfomaların %1-2'sini oluşturur ve yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 3-4'dür (2,3,4). Ortalama tanı yaşı 63-70 olup olguların sadece %10'u 50 yaş altındadır. Yaklaşık %60'ını erkekler oluşturur (5,6,7). Etnik gruplara göre farklılık göstermektedir; Kafkas ırkında WM, multipl myelomadan (MM) daha yaygın, siyahiler ve Meksika kökenlilerde ise çok daha nadirdir (8,9). WM hastalarının birinci derece yakınlarında WM gelişme ihtimali normal popülasyona göre 15 kat yüksek olduğu



bildirilmiştir (10). Ailesel yatkınlık olguların %20 kadarında mevcut olup çoğunluğu ise sporadiktir (1).

Etiyolojisi net olmayıp, patogeneğinde hem somatik mutasyon hem de kromozomal anomaliler tanımlanmıştır. WM hastalarının yaklaşık %90-97'inde nükleer faktör kapp-B (NFkB) aktivasyonuna yol açan *MYD88* geninde (*MYD88-L265P*) nokta mutasyon mevcuttur (11,12). Olguların %1-2'sinde L265P dışında S219C, M232T ve S243N gibi farklı *MYD88* mutasyonları tanımlanmıştır (11). *MYD88* geni, bağışıklık hücreleri içinde sinyal iletiminde yer alan bir protein olan *MYD88* proteinini kodlar. *MYD88* proteini, normalde fonksiyonu hücre dışındaki "enfeksiyon"u algılamak olan Toll-like reseptör ve enflamasyonu algılamak olan IL1 reseptörü ile etkileşime girer ve hücre dışındaki sinyalleri hücre içindeki sinyalleri ileten proteinlere ulaştıran bir adaptör görevi görür. Bu da hücre içerisinde NFkB'nin aktivasyonuna, güçlü bir büyüme uyarısına ve hücrelerinin hayatta kalmasına yol açan aşağı yönlü sinyalleme tetikler. Ayrıca *MYD88*, B-hücre reseptör sinyal yolunun önemli bir bileşeni olan Bruton tirozin kinaz (BTK) yolunu aktive ederek B-hücresi yaşamını ve büyümesini desteklemektedir. *MYD88*'de 265. pozisyonda, lösinden proline bir değişikliğe yol açan mutasyon, hücre dışında bir uyarı olmadan bu sinyal iletiminde bir otonomiye neden olmaktadır.

*MYD88* mutasyonları WM'ne özgün değildir. IgM-MGUS olgularında da *MYD88* mutasyonu %50-80 oranında görülmektedir ve yüksek oranda mutant alele sahip olanlarda WM'a progresyon ihtimalinin yüksek olabileceği bildirilmiştir (11). Benzer klinik özelliklere sahip diğer lenfomalardan ayırt edilmesinde faydalı olabilir. Özellikle ekstrasnodal hastalıkta akım sitometri ile birlikte *MYD88-L265P* moleküler analizi faydalı olabilir (13). *MYD88* mutasyon analizi kemik iliğinin aksine, periferik kanda yalnızca negatif sonuçlarından dolayı standardize edilememiştir. Alel spesifik oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu (ASO-PCR) bu mutasyonun analizinde önerilen metotlardan biridir (13).

WM hastalarının yaklaşık yüzde 30-40'ında ise, *CXCR4* geninde yineleyen mutasyonlar vardır (11,12,14). Bu mutasyon WM için daha özgün olsa da bazı marjinal zon lenfomalar ve aktive B-hücreli DBBHL'larda da tanımlanmıştır (11). *CXCR4* mutasyon analizi rutinde önerilmemektedir. *MYD88*'in doğal fenotipine veya *CXCR4* mutasyonuna sahip hastalarda ibrutinibe yanıt oranları çok daha düşüktür (15,16).

Klonal olarak artan lenfoplazmositer lenfositler yüzeylerinde IgM (kappa veya lambda) ve tüm B-hücre antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79b) taşırlar. Matür B-hücre belirteci olan CD22 WM'de azalır. WM hücrelerinde CD25 pozitifliği görülür iken, sağlı hücreli lösemide görülen CD103 ve CD11c ve tipik olarak germinal B hücrelerde bulunan CD10 negatiftir. Küçük hücreli lenfositlerden oluşabilen WM'da yaklaşık %20 oranında CD5 ve CD23 ve %60 oranında CD200 bulunabilir. Plazma hücre komponentinde CD38, CD27, CD45 pozitifliği ile birlikte, daha düşük oranda CD138 ve azalmış CD20 pozitifliği görülür (17).

Hastalığıktaki hiperviskositeye bağlı klinik durumlar pentamerik olan IgM paraproteinemi ile ilişkilidir ve genelde 5 gr/dL'nin üzerinde ortaya çıkmaya başlar. Yorgunluk, baş ağrısı, bulanık görme, bilinç bulanıklığı ve mukozal kanama gibi durumlar hiperviskosite bulgularının başlıcalarıdır. Polinöropati [anti-myelin-ilişkili glikoprotein (MAG) antikörlerine bağlı], soğuk aglutinin hastalığı, kriyoglobulinemi, kazanılmış von Willebrand hastalığı ve nadiren hafif zincir birikime bağlı amiloidoz monoklonal IgM aracılı ortaya çıkabilecek bazı farklı klinik antitelere. Ek olarak lenfoplazmositer hücrelerin hematopoetik dokulara infiltrasyonları; sitopenilere, lenfadenopatilere, hematomegali ve/veya splenomegaliye yol açabilmektedir (Tablo 1) (1,18,19). Çok nadiren plazmositoid lenfositler santral sinir sistemini ya da meninkleri tutabilmektedir (Bing-Neel sendromu) (14).

Tablo 1. WM'de klinik durumlar

| Asemptomatik   | Hiperviskosite  | Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu   | İmmünolojik   |
|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgM MGUS</li> <li>- Asemptomatik WM</li> <li>- Smoldering WM</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yorgunluk</li> <li>- Baş ağrısı</li> <li>- Bulanık görme</li> <li>- Bilinç bulanıklığı/senkop</li> <li>- Mukozal kanama</li> <li>- Efor dispnesi (ileri yaş hastalar)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemi</li> <li>- Lökopeni</li> <li>- Trombositopeni</li> <li>- Lenfadenomegali</li> <li>- Hematomegali</li> <li>- Splenomegali</li> <li>- B semptom*</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polinöropati (anti-MAG ve anti-GM1)</li> <li>- O.İ.H.A. (soğuk tip)</li> <li>- Kriyoglobulinemi (tip 2)</li> <li>- Kazanılmış von Willebrand hastalığı</li> <li>- Amiloidoz (hafif zincir ilişkili)</li> <li>- POEMS</li> <li>- Castleman hastalığı</li> <li>- Glomerülo nefrit</li> </ul> |
| <p>*Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi.<br/>anti-MAG: Anti-miyelin-ilişkili glikoprotein, anti-GM1: Anti-gangliosid M1, Ig: İmmünglobulin, MGUS: Önemli belirlenemeyen monoklonal gammopati, POEMS: Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati ve deri değişiklikleri, WM: Waldenström makroglobulinemisi</p> |   |  |   |

## TANI

Tanısal süreçte; iyi bir anamnez alınmalı, aile öyküsü ve sistemik semptomlar (B semptom, hiperviskosite semptomları, nöropati, organomegali, döküntü, deri anormallikleri, periferik ödem, dispne) detaylı sorgulanmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar test olarak; tam kan sayımı ve biyokimyasal testler ile birlikte serum Ig (IgG, IgA, IgM) düzeyleri, serum ve idrar immünofiksasyon elektroforezi (İFE), serum  $\beta$ 2 mikroglobulin ( $\beta$ 2MCG), viral seroloji (HBV, HCV, HIV) ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Kuşku olgularda kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılarak immünohistokimyasal boyama, flowsitometri ve MYD88 mutasyon analizi ile ileri inceleme yapılması gerekir. Tedavi endikasyonu mevcut olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) ile toraks, abdomen ve pelvik görüntüleme yapılması önerilir. Tüm bunlara ek olarak klinik gereklilik görülüyor (opsiyonel) ise; kriyoglobulin, soğuk aglütinin titresi, serum viskosite, serum hafif zincir düzeyleri, N-terminal pro b-tip natriüretik peptid (NTproBNP), troponinler, von Willebrand faktör, elektromiyogram, anti-MAG, anti-gangliosid M1 (anti-GM1) gibi ek testler yapılabilir (Tablo 2) (18,20). Diğer lenfoplazmositer lenfomaların aksine, WM'nde monoklonal IgM'nin gösterilmesi için serum İFE ve Ig düzeyleri en temel değerlendirmelerdir (1). Bu testler sadece tanıda değil, tedavi yanıt değerlendirme sürecinde de önemlidirler. Hiperviskosite sendromu genel olarak yüksek IgM seviyeleri ile ilişkilidir. Serum viskozite ölçümü sendromun klinik ciddiyeti ile korelasyon göstermez (18). Fundoskopik retinal ven muayenesi takiplerde klinik gidiş hakkında yorum yapmada daha güvenilirdir (18,21). Anemi tek başına tedavi endikasyonu oluşturabildiğinden, WM dışı anemi nedenleri (nutrisionel eksiklik gibi) dışlanmalıdır. Hemoliz bulguları varsa soğuk aglütinin testinin bakılması uygun olacaktır (22). Ek olarak gastrointestinal sistemden demir emilimin azalması (hepsidin bağımsız) ve kronik enflamasyon nedeni ile hepsidin artışı, anemi gelişmesindeki diğer nedenlerdir (1). Hastada Raynaud sendromu benzeri semptomlar, akrosiyanoz, ekstremitelerde uylarında ülserasyon gibi bulgular olması durumunda kriyoglobulin akla gelmelidir (22,23).

**Tablo 2. Tanısal yaklaşım**

| Önerilen  | Klinik endikasyona göre (opsiyonel)  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnez, aile öyküsü, fizik muayene</li> <li>• Sistemik sorgulama (B semptom*, hiperviskosite semptomları, nöropati, organomegali, döküntü, deri anormallikleri, periferel ödem, dispne)</li> <li>- Hiperviskosite semptom şüphesi var ise fundoskopik muayene</li> <li>• Laboratuvar test</li> <li>- Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler</li> <li>- Ig (IgG, IgA, IgM) seviyeleri</li> <li>- Serum ve idrar İFE</li> <li>- Serum <math>\beta</math>2MCG</li> <li>- Viral seroloji (HBV, HCV, HIV)</li> <li>• Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi</li> <li>- İmmünohistokimyasal boyama</li> <li>- Flowsitometri</li> <li>- MYD88 mutasyon analizi</li> <li>• BT ile görüntüleme (klinik endikasyon varsa veya olgu tedavi için değerlendiriliyor ise)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMG, anti-MAG, anti-GM1 (nöroloji konsültasyonu)</li> <li>• Soğuk aglütinini testi</li> <li>• Kriyoglobulin</li> <li>• Serum hafif zincir</li> <li>• Serum viskosite</li> <li>• von Willebrand düzeyi</li> <li>• 24 saatlik idrar protein ölçümü</li> <li>• Ekokardiyografi</li> <li>• NT-proBNP, kardiyak troponin</li> <li>• Dokuda Kongo kırmızı boyama (amiloidoz şüphesi varlığında)</li> <li>• PET (agresif lenfomaya transformasyon veya ikincil malignite şüphesi varsa)</li> </ul> |
| <p>*Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi.<br/>                     anti-MAG: Anti-myeelin-ilişkili glikoprotein, anti-GM1: Anti-gangliosid M1, <math>\beta</math>2MCG: <math>\beta</math>2 mikroglobulin, BT: Bilgisayarlı tomografi, EMG: Elektromiyogram, HBV: Hepatit B, HCV: Hepatit C, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, İFE: İmmünoifkasyon elektroforezi, Ig: İmmünglobulin, NT-proBNP: N-terminal pro b-tip natriüretik peptid, PET: Pozitron emisyon tomografisi</p>  |  |

Kanama durumlarında kazanılmış von Willebrand hastalığı dışlanmalıdır (18). Nöropati de tek başına tedavi endikasyonu oluşturabileğinden, nöropati yapabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. Genellikle demiyelinizan karakterde, başlangıçta alt ekstremiteleri tutan ve simetrik duysal periferel nöropatiye neden olup yavaş progresyon gösterir. Anti-MAG antikoları olguların yaklaşık %50'sinde saptanabilir (22,24,25). Motor nöropatinin baskın olduğu olgularda, anti-GM1 antikoları araştırılabilir (26,27). Sinir biyopsisi ancak seçilmiş olgularda gereklilik halinde yapılabilir. Biyopsi sonrası duysal defekt veya uzun süreli ağır gibi problemler gelişebilmektedir (25). Periferel nöropati dışındaki santral sinir sistemi gibi nörolojik tutulumlarda beyin omurilik sıvısından örnekleme ve manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir (14,25). Nöropatinin amiloidoza ikincil gelişebileceği de akılda tutulmalıdır. Amiloidoz WM olgularında sık olmayan bir durumdur ve genelde AL tip amiloidoz görülse de nadiren AA tip amiloidoz ile de karşılaşılabilir. Amiloidoz gelişiminden şüphelenilen olgularda kalp, böbrek, karaciğer ve periferel sinir tutulumlarına yönelik ek testler (ekokardiyografi, NTproBNP, troponin, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri) bakılabilir (28,29,30). Amiloidoz nedenli nefrotik sendrom dışında IgM ya da kriyoglobulinemi ilişkili glomerulonefrit ve nefrotik sendrom, hafif zincire bağlı böbrek hasarı veya direkt lenfoplazmositik böbrek infiltrasyonu WM'de nadiren gelişebilecek diğer böbrek patolojileridir (31,32,33). Nedeni açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluklarında belirtilen tanılara yönelik böbrek biyopsisi gerekebilir. Bence Jones proteinürisi hastaların %80-90'ında görülse de miktar olarak MM'den daha

düşük düzeydedir (32). Böbrekte olduğu gibi, gastrointestinal sistemde IgM birikimi, lenfoplazmositik infiltrasyon, amiloidoz ya da hiperviskosite gelişimi ile ilişkili olarak malabsorbsiyon, diare ve protein kaybettiren enteropati meydana gelebilir (34,35). Malabsorbsiyon nedeniyle antikoagulan protein kaybı tromboz riskini arttırabilir. Bazı olgularda yapılan intestinal biyopsilerde lenfanjiakteziler bildirilmiştir (35). MM'un aksine litik lezyon beklenen bir bulgu değildir ve litik lezyonu olan olgular genellikle IgM-MM olarak değerlendirilirler (1). Deri lezyonları nadir olup hastaların yaklaşık %3'ünde görülebilir. Genellikle trombosit fonksiyon bozukluğu ve hiperviskositeye bağlı purpura görülebilir (1). Ürtiker benzeri deri lezyonları ve monoklonal IgM'nin bir arada olduğu Schnitzler sendromu tanımlanmıştır (36). Deri lezyonlarının POEMS sendromunun bir parçası olabileceği unutulmamalıdır. Yine akciğer bulguları WM'de nadir görülür. Hiperviskositeye bağlı dispne dışında, plevral effüzyon, pulmoner infiltrasyon ve kitlesel lezyon gibi durumlarda da dispne ve öksürük görülebilir (31,37). Ancak görülen akciğer patolojileri genellikle WM tedavi sürecinde meydana gelir. Agresif lenfomaya dönüşüm veya başka bir malignite şüphesi oluşmadıkça pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) olgulara ek katkı sağlamaz (38).

WM'de tanı; tespit edilen monoklonal IgM proteini ile birlikte kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde morfolojik olarak %10'un üzerinde küçük plazmasitoid veya plazma hücre diferansiyasyon gösteren lenfosit (lenfoplazmositer) infiltrasyonu saptanması ile konulur. Intertrabeküler alandaki infiltrasyon tanı için destekleyici olsa da zorunlu değildir. İmmünohistokimyasal incelemede B-hücre popülasyonunda: CD19+, CD20+, sIgM +, CD22 + (düşük), CD79 +, CD25+, CD27+, FMC7+, BCL-2+, CD52+, CD5+/-, CD10(-), CD23+/-, CD200+/-, CD103(-), CD11c(-); plazma hücre popülasyonunda: CD38++, CD138+/-, CD45+/-, CD56-, kappa veya lambda+ olması beklenir (39,40,41). Bazı ortak antijenler nedeniyle (CD5, CD23, CD200 gibi) KLL, mantle ve splenik marjinal zon lenfoma gibi diğer lenfoproliferatif hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (40). Mutasyon analizi ile MYD88-L265P tespit edilmesi hem tanıyı destekleyici hem de ayırıcı tanıda destekleyici bir bulgudur (41). IgM >3,0 g/dL ve/veya lenfoplazmositer infiltrasyonun oranı %10'dan fazla olması nedeni ile semptom/bulgu bulunması durumunda semptomatik, bulunmaması durumunda asemptomatik/smoldering WM'den bahsedilir. IgM monoklonal proteine (<3,0 g/dL) kemik iliği infiltrasyonu eşlik etmiyor veya %10'un altında infiltrasyon mevcut ancak hiçbir semptom yoksa IgM-MGUS veya IgM ilişkili semptomlar varsa monoklonal gammopati ilişkili hastalık (MGRS, MGNS, MGOS) olarak tanımlanır. Hem IgM ilişkili hastalık hem de IgM-MGUS'ta kemik iliği klonal B-hücre infiltrasyonu (<%10) flowsitometri ve PCR ile B-hücre klonalite analizi bakılarak saptanabilir (20,41) (Tablo 3). Biyoloji farklı olmamasına rağmen lenfoplazmositer hücre infiltrasyonuna monoklonal IgM eşlik etmiyor ise tanıda WM dışı lenfoplazmositer lenfomalar düşünülmelidir.

Tüm WM olgularının yaklaşık %19-28'i asemptomatiktir (43,44) ve yaklaşık olarak 5-10 yılda semptomatik hale gelirler (42,43). Erken başlangıçlı tedavilerin bekle ve gör stratejisinden daha üstün olduğunu destekleyen bir bulgu olmadığından asemptomatik hastalar tedavisiz izlenmelidir (18,20). Bu hastaların semptomatik duruma gelmesi ve tedavi gereksinimleri yakın takip edilir. Smoldering WM, asemptomatik ancak progresse olarak semptomatik hale gelme ihtimali yüksek WM olguları için kullanılır. Yüksek kemik iliği lenfoplazmositer hücre infiltrasyon oranı (>%70), serum IgM (>4,500 mg/dL) ve  $\beta$ 2MCG seviyesi (>4 mg/dL), düşük serum albümin düzeyi (<3,5 g/dL) semptomatik hastalık gelişimi için ön gördürücü bulgulardır. Dana Farber Kanser Enstitüsü'nün bu

**Tablo 3. WM sınıflaması ve ilişkili durumlar**

|                                      | Semptomatik WM | Aseptomatik WM | IgM ilişkili hastalık | IgM-MGUS       |
|--------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| <b>IgM monoklonal protein</b>        | +              | +              | +                     | + <sup>^</sup> |
| <b>Kemik iliği infiltrasyonu</b>     | +              | +              | -*                    | -*             |
| <b>IgM kaynaklı semptom</b>          | +              | -              | +                     | -              |
| <b>İnfiltrasyon ilişkili semptom</b> | +              | -              | -                     | -              |

\*Negatif veya <10% infiltrasyon. Bazı hastalarda, flowsitometri ve PCR ile bakılan B-hücre klonalite analizi ile kemik iliği infiltrasyonu kanıtlanabilir  
<sup>^</sup><3,0 g/dL  
 IgM: İmmünglobulin M, WM: Waldenström makroglobulinemisi

faktörlere göre geliştirdiği skrolama sistemi (awmrisk.com) kullanılarak aseptomatik olgular yüksek, orta ve düşük risk olarak belirlenebilmektedir (45,46). Progresyona kadar geçen ortalama süre; yüksek riskli olgularda 1,8 yıl, orta riskli olgularda 4,8 yıl ve düşük riskli olgularda 9,3 yıldır (45).

Tedavi endikasyonu yaratan klinik nedenler; hiperviskosite ilişkili semptomlar [yorgunluk, baş ağrısı, bulanık görme, bilinç değişikliği/senkop, efor dispnesi (ileri yaş), mukozal kanama], B semptom (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) semptomatik ve/veya bulky (>5 cm) lenfadenopati, semptomatik organomegali (hepatomegali, splenomegali) veya diğer organ/doku infiltrasyonu ve WM ilişkili periferik nöropatidir. Laboratuvar endikasyon olarak; WM'ye bağlı anemi ( $\leq 10$  g/dL) veya trombositopeni ( $\leq 100 \times 10^9/L$ ), semptomatik kriyoglobulinemi, semptomatik soğuk aglütinin hastalığı, otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni, WM ilişkili nefropati ya da amiloidoz ve yüksek IgM seviyesi (>60 g/L) gösterilebilir (Tablo 4) (47,48,49). Tek başına IgM seviyesi tedavi endikasyonu oluşturmamakta iken son dönemde yapılan çalışmalarda IgM seviyesinin >60 g/L olması artmış semptomatik hiperviskosite riskiyle ilişkilendirildiğinden, tedavi endikasyonu olarak kabul edilmiştir (49,50). En yaygın görülen tedavi endikasyonları; anemi, B semptomlar ve hiperviskositedir. Nöropati, organomegali, immün ilişkili sitopeni gibi durumlar daha nadirdir (18,45).

**Tablo 4. WM olgularında tedavi endikasyonları**

| Klinik endikasyonlar  | Laboratuvar endikasyonları   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperviskosite bulguları</li> <li>B semptom (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi)</li> <li>Lenfadenopati; semptomatik ve/veya bulky (&gt;5 cm)</li> <li>Semptomatik hepatomegali ve/veya splenomegali</li> <li>Semptomatik organomegali ve/veya organ/doku infiltrasyonu</li> <li>Periferik nöropati (WM ilişkili)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemi (<math>\leq 10</math> g/dL)</li> <li>Trombositopeni (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>)</li> <li>Semptomatik kriyoglobulinemi</li> <li>Semptomatik soğuk aglütinin hastalığı</li> <li>Otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni,</li> <li>Nefropati (WM ilişkili)</li> <li>Amiloidoz (WM ilişkili)</li> <li>Yüksek IgM seviyesi (&gt;60 g/L)</li> </ul> |

IgM: İmmünglobulin M, WM: Waldenström makroglobulinemisi

Semptomatik WM olgularında, yaş >65, hemoglobin  $\leq 11,5$  g/dL, trombosit sayısı  $\leq 100 \times 10^9/L$ , serum monoklonal protein konsantrasyonu >7 gr/dL ve  $\beta 2MCG > 3$  mg/L kötü prognostik faktörlerdir. Bu faktörler Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi'nin (IPSSWM) temelini oluşturur ve sadece semptomatik hastalar için kullanılmalıdır (Tablo 5) (51). Yaş (<65, 65-75, >75),  $\beta 2MCG (> 4$  mg/L) ile birlikte laktat dehidrogenaz (>250 IU/L) ve serum albüminin (<3,5 gr/dL) kullanıldığı revize IPSSWM (r-IPSSWM, 2019) geliştirilmiştir (52). En sık görülen kromozom patolojisi olan del 6q'nun prognoz üzerine bir etkisi gösterilememiştir (53). Tp53 mutasyonu ise kötü prognoz ile ilişkilidir (54); ancak klinik pratikte kullanımı yaygın değildir (20).

**Tablo 5. Waldenström makroglobulinemisinde risk skorlamaları**

| Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSSWM)  |  |                             | Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (rIPSSWM)   |      |                             |
|--|--|-----------------------------|---|------|-----------------------------|
| Risk   | Risk faktörü sayısı                    | 5 yıllık genel sağkalım (%) | Risk  | Skor | 5 yıllık genel sağkalım (%) |
|  |  |                             | <b>Çok düşük</b>  | 0    | 95                          |
| <b>Düşük</b>   | 0-1 (yaş hariç)                        | 87                          | <b>Düşük</b>  | 1    | 86                          |
| <b>Orta</b>  | Tek başına yaş ya da herhangi 2 faktör | 68                          | <b>Orta</b>   | 2    | 78                          |
| <b>Yüksek</b>  | $\geq 3$                               | 36                          | <b>Yüksek</b>   | 3    | 47                          |
|  |  |                             | <b>Çok yüksek</b>   | 4-5  | 36                          |
| <b>Risk faktörleri:</b> Yaş >65,<br>Hemoglobin $\leq 11,5$ g/dL,<br>Trombosit sayısı $\leq 100 \times 10^9/L$ ,<br>$\beta 2$ mikroglobulin >3 mg/L,<br>Serum monoklonal immünglobulin M >7 gr/dL |  |                             | <b>Skor:</b> Yaş <65: 0, 65-75: 1, >75: 2 puan,<br>$\beta 2$ mikroglobulin >4 mg/L: 1 puan,<br>Laktat dehidrogenaz >250 IU/L: 1 puan,<br>Serum albümin <3,5 gr/dL: 1 puan |      |                             |

## TEDAVİ

Güncel tedaviler ile WM hastalarında kür sağlanamamaktadır. Tedavilerdeki en büyük amaç semptom kontrolü, organ hasarının engellenmesi, hayat kalitesinin artırılması ve bu durumun sürdürülebilmesidir. Faydalı olduğu gösterilen birçok ilaç ve kombinasyon tedavilerinin çok azı karşılaştırmalı ransomize çalışmalara dayanmaktadır (55). Semptomatik hastanın tedavi seçiminde; yaşı, semptomların ciddiyeti, hastalığın klinik prezentasyonu (hiperviskosite, sitopeni, immünolojik durumlar veya bulky hastalık), OKHN'ye uygunluğu, komorbidite durumu ve hasta tercihi yönlendirici olabilmektedir ve seçenekler güncel gelişmeler ışığında olmalıdır (18,55). En acil ve hızlı bir şekilde IgM'in düşürülmesini gerektiren hiperviskosite, kriyoglobulinemi ve ciddi hemoliz yaratan soğuk aglütininin gibi durumlarda plazmaferez önemli bir tedavi seçeneğidir (soğuk aglütininin hastalığında aferez esnasında kan ısıtıcıları kullanılmalıdır) (48,56,57). Ek olarak, semptomlar ağır olmasa da rituksimab bazlı tedavi ile IgM düzeyinde (özellikle >4000 mg/dL ise) aniden gelişebilecek alevlenmeyi (flare up, %30-80 hastada) ve IgM ilişkili komplikasyonları engellemek için ampirik plazmaferez kullanımı

dikkate alınmalıdır (48,58). Ancak plazmaferezin klonal hastalığı tedavi edici özelliği bulunmaması nedeni ile eş zamanlı veya devamında hastaya uygun görülen medikal tedavi de başlanmalıdır (48,56,57). Geçmişte anti-CD20 monoklonal antikörlerin tek başına kullanımı ya da kemoimmünoterapi ile kombinasyonları tedavinin temelini oluşturmaktaydı (48,56). Sonrasında protozeom inhibitörleri (genellikle dexametazon ve/veya rituksimab ile kombinasyon halinde) ve BTK inhibitörleri tedavi algoritmalarında önemli bir yer etmiştir (18).

Rituksimab, düşük IgM düzeyi ve hafif semptomatik anti-MAG ilişkili nöropati gibi immünolojik durumu olan ya da fit olmayan seçilmiş hastalarda tek ajan olarak kullanılabilir [III, B] (48). Etkisi yavaş gelişen rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>den 1.-4. ve 17.-20. haftalar arasında toplam 8 doz olarak uygulanır (55). Genel yanıt oranları %30-60 arasında iken; majör yanıt oranı %25-30 hastada görülür (59,60). Rituksimabi tolere edemeyen WM hastalarında ofatumumab iyi bir seçenektir (61). Furman ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada belirgin toksisite görülmemiş ve rituksimaba göre %5 daha az IgM alevlenmesi izlenmiş, genel yanıt oranı %59 ve majör yanıt oranı %35 olarak bildirilmiştir. Düşük yanıt oranlarına sahip olsalar da tek ajan olarak alkileyici ajanlar ya da nükleozid analogları da komorbiditeleri olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Tek ajan olarak oral fludarabin klorombusilden daha etkilidir (63). Rituksimabın kemoimmünoterapi ile kombinasyonları semptomatik WM hastalarında kullanımı daha yaygın bir öneridir (55). Rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün) oral siklofosamid (100 mg/m<sup>2</sup>, günde 2 defa, 1.-5. günler arası) ve intravenöz (İV) deksametazon (20 mg, 1. gün) (DRC) kombinasyonu, yine hastalık yükü düşük olan ve/veya fit olmayan hastalarda tek ajan dışında kullanılabilen tedavi seçeneğidir [III, B]. Tedavi almamış 72 WM hastasında DRC sonrası %7'si tam yanıt olmak üzere %84 genel yanıt oranı görülmüş ve yanıt alınan hastaların %67'sinde 2 yıllık progresyonsuz sağkalım olduğu belirtilmiştir (64). DRC 21 günde bir toplamda 6 siklus kullanılmaktadır. Daha yoğun kemoterapi ya da nükleozid analogları ile yapılan kombinasyonların [kladribin, rituksimab; fludarabin, rituksimab (FR); fludarabin, siklofosamid, rituksimab (FCR)] kullanılması WM hastalarında yüksek yanıt oranları sağlasa da, neden oldukları önemli toksisiteler, artmış kök hücre hasarı ve ikincil malignite riski nedeniyle ilk sıra tedavide öncelikli seçenek olarak önerilmemektedir (48,55,56).

Rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün) ve bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>, 1. ve 2. gün) kombinasyonunun (BR); R-CHOP ile yapılan faz-3 açık uçlu karşılaştırmasında, her iki koldaki WM hastalarında genel yanıt oranları (%95) benzer olmasına rağmen; BR kolundaki hastalarda daha uzun progresyonsuz sağkalım (BR; ortalama 69,5 ay, R-CHOP; ortalama 28,1 ay) ve daha düşük yanıt etki profili izlenmiştir (65). BR düşük veya yüksek hastalık yükü olan fit hastalarda 4-6 siklus ve yüksek tümör yükü olan ancak fit olmayan hastalarda 4 siklus 28 günde bir kullanılabilen tedavi rejimidir (18,48,66). Siklus sayısını azaltmanın yanı sıra ileri yaş veya renal yetmezliği olan hastalarda bendamustin daha düşük dozlarda da kullanılabilir (55,66). BR'yi DRC ile karşılaştıran prospektif bir çalışma olmasa da yüksek tümör yükü olan hastalarda birincil seçeneklerdendir [II,B] (18). BR alan hastalarda IgM alevlenmesi hakkında sınırlı bilgi vardır (20).

Bortezomibin hem tek başına hem de deksametazonlu ya da deksametazonsuz rituksimabla olan kombinasyonları (VDR, VR) WM hastalarında önemli seçeneklerdendir. VDR (bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> İV; deksametazon 40 mg 1., 4., 8., ve 11. günlerde; ve rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> 11. gün) tedavisi uygulanan 23 semptomatik hasta ile yapılan faz 2 klinik çalışmada genel yanıt oranı %96 ve majör yanıt oranı %83 olarak bildirilmiştir (67).

Bu çalışmada nöropatinin yaygın bir toksisite (%69 hastada) olarak görüldüğü ve ilk 7 hastanın 4'ünde herpes zoster enfeksiyonu geliştiği sonraki hastalara bu nedenle profilaksi başlandığı belirtilmiştir. Dimopoulos ve ark.'nın (68) çalışmasında da bortezomib benzer şekilde kullanmış, yüksek nöropati oranlarına rağmen (%46), sadece 5 hastanın (%8) bu nedenle bortezomibe devam edemediği ve progresyonsuz sağkalımın ortalama 42 ay ve 3 yıllık genel sağkalımın %81 olduğu bildirilmiştir. Yirmi altı hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise haftalık bortezomib (1,6 mg/m<sup>2</sup>, 1., 8., 15 günler) ve rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>, 1. ve 4. siklularda haftalık) 28 günde bir siklus olacak şekilde 6 siklus uygulanmıştır (69). %88 genel yanıt oranı ve %65 majör yanıt oranı, bir yıllık olaysız sağkalım %79 ve çok daha düşük oranda nörolojik toksisite bildirilmiştir. Bortezomib temelli tedaviler, özellikle yüksek IgM seviyesi, semptomatik hiperviskozitesi, kriyoglobulinemisi, soğuk aglutinini, amiloidozu, renal hasarı olan veya myelotoksisiteden kaçınmak istenilen genç WM hastalarında önemli bir tedavi seçeneğidir [III, B] (18,70). Bortezomibin nöropati yapma riskini azaltmak için subkutan ve haftalık uygulamaları ve herpes zoster için profilaksi önerilmektedir (48,55). Nöropatik yan etkisi düşük ancak kardiyak toksisite riski yüksek olan karfilzomibin rituksimab ve deksametazon ile kombinasyonu (CaRD) az sayıda çalışmada ele alınmıştır (71). %87 genel yanıt oranı ile birlikte, 15,4 aylık takip süresinde progresyonsuz sağkalım %65 bulunmuş ve beklendiği gibi grade 3 ve üzeri nöropati görülmemiştir. Benzer şekilde iksazomib de kombinasyon olarak kullanılabilir bir proteazom inhibitörüdür. Rituksimab ve deksametazon ile yapılan kombinasyonunun 26 hastaya uygulandığı faz 2 çalışmada, %96 genel yanıt oranı, %77 majör yanıt oranı ve 22 aylık takip süresinde progresyon izlenmediği belirtilmiştir (72).

WM'de sık görülen MYD88 mutasyonu, BTK yolunu aktive ederek B-hücresi yaşamını ve büyümesini desteklemektedir. BTK inhibisyonu yapan ibrutinibin yapılmış prospektif çalışmalarda WM hastalarında etkili olduğu görülmüştür (48,55). Ancak WM'de kullanılan diğer tedavi rejimleriyle etkinliğini ve yan etki profilini karşılaştırabilen randomize kontrollü çalışma yoktur (55). Dimopoulos ve ark.'nın (73) yaptığı çalışmada, ibrutinibin (420 mg/gün, progresyona kadar) rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>, 1.-4. ve 17.-20. haftalar arası) ile olan kombinasyonu tek ajan rituksimab ile karşılaştırılmıştır (73). Otuz aylık takip süresinde, progresyonsuz sağkalım ibrutinib/rituksimab kolunda %82, plasebo/rituksimab kolunda %28; en az kısmi yanıt oranı sırasıyla %72 ve %32 olarak saptanmış ve progresyonsuz sağkalım avantajı özellikle daha önce tedavi almamış hastalarda görülmüştür. Tek ajan ibrutinib çalışmalarında yaklaşık %90 oranında yanıt görülse de tam yanıt izlenmemiştir (74,75,76). Ek olarak Treon ve ark. (77) takip süresi kısa olan çalışmalarında ibrutinibin ilk sıra tedavide başarılı olduğunu belirtmişlerdir. MYD88 mutasyonuna sahip hastalarda yüksek genel ve majör yanıt oranları görülürken, MYD88 doğal fenotipini taşıyan veya CXCR4 mutasyonuna sahip kişilerde yanıtlar çok daha düşüktür (74). Yeni ajanların yanıtında etkili olan bu mutasyonların tespiti ilerleyen zamanlarda tedavi seçimlerinde yönlendirici olabilir. İlk sıra tedaviden ziyade çalışmaları genellikle daha önce tedavi almış hasta gruplarında yapılan ibrutinib seçeneğini kimi araştırmacılar ilk sırada kullanmayı önerirken, kimileri ise nüks ve/veya dirençli hasta grubuna saklamayı önermektedir. Yaşlı, komorbiditeleri olan ve/veya kemoterapiye uygun olmayan hastalarda başlangıç tedavisinde tek ajan ibrutinib veya ibrutinib/rituksimab kombinasyonu, günümüzde birçok hastada başlangıç tedavisinde tercih edilen bir seçenektir (18,55). Tüm bu değerlendirilmeler ışığında tüm hastalarda hem ilk sıra tedavide [fit (II, B) veya fit olmayan (IV, C)] hem de nüks hastalık tedavisinde (tüm hasta gruplarında) tek ajan ibrutinib kullanılabilir bir ajandır (18). 2020 yılında yayınlanan faz 3 bir çalışmada hem tedavi

alamamış hem de relaps refrakter WM hastalarında ibrutinib ve zanubrutinib etki ve yan etki profilleri açısından karşılaştırılmıştır. Zanubrutinibin ibrutinib ile benzer yanıt oranlarına ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarına sahip olmasının yanı sıra daha yüksek çok iyi kısmi yanıt oranlarına ve daha iyi yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir (78). İlk sıra tedavi seçimi hastalığın başlangıç şekli ve karakterine göre yapılabilir. Hiperviskosite semptomları ön planda olan hastalarda protozeom inhibitörü bazlı tedaviler (VDR,VR), ibrutinib, BR; sitopenileri ön planda olanlarda DRC, protozeom inhibitörü bazlı tedaviler (VDR,VR), BR, ibrutinib; bulky hastalığı bulunanlarda BR, protozeom inhibitörü bazlı tedaviler (BDR,VR), ibrutinib; nöropatisi olanlarda DRC, BR, tek ajan rituksimab; AL amiloidoz saptananlarda protozeom inhibitörü bazlı tedaviler (VDR,VR), BR sırasıyla öncelikli tercih edilebilecek tedavi rejimleridir (18). Tanımlanan genetik belirteçler gelecekte tedavi seçimini daha da kişiselleştirebilir.

Ritüksimab ile idame tedavi, tek merkezde 248 hasta ile yapılan bir çalışmada retrospektif analizler ile ele alınmış ve bazı klinik faydalar sağladığı gösterilmiş olsa da (79), çalışmanın randomize olmaması dahil ciddi sınırlamalarının olması ve başka prospektif verinin olmaması idame tedaviyi geri plana atmaktadır (18,55).

## NÜKS HASTADA TEDAVİ

WM kür olması çok zor ve tekrar etme eğilimi olan bir hastalıktır. Küçük bir kısmı ise baştan dirençli olarak karşımıza çıkar. Nüks hastalığın tedavi kararını etkileyecek faktörler içerisinde hastanın yeniden tedavi için endikasyonunun bulunması yanında son tedaviden sonra geçen süre, daha önce hangi tedavileri aldığı, tedavi sayısı ve bu tedavileri tolere edip edemediği, hastanın otolog kök hücre nakline (OKHN) uygun olup olmaması, tercih edilecek tedavi seçeneğinin gelecekteki tedavi seçeneklerini etkileme durumu ve hasta tercihi yer alır (56). Önceki tedavi sonrası majör yanıt görülen hastalarda IgM yükselişi tek başına tedavi endikasyonu değildir ve nüks olan hastalarda tedavi endikasyonları ilk tedavi endikasyonları ile neredeyse aynıdır (55,56).

iNNOVATE çalışmasında gösterdiği gibi rituksimab dirençli hastalarda (76) ve son tedavisinden sonraki ilk 1 yıl içerisinde nüks olan WM hastalarında ibrutinib önerilmektedir (III, A) (18). İlk sırada da olsa nüks hastalıkta da olsa ibrutinib ilaç toksisitesi ya da hastalık progresyonu gelişmediği sürece kullanılmalıdır (18,48). Toksikitesi düşük olsa da atrial fibrilasyon (yaklaşık %10 hastada) gibi ciddi yan etkileri yönünden dikkatli olunmalıdır. Özellikle atrial fibrilasyon ve kanama gibi yan etkiler açısından daha güvenli olduğu ve relaps refrakter hastalıkta etkinliği gösterilen zanubrutinib BTK inhibitörü kullanımı açısından ek seçenek olarak değerlendirilebilir (78). Son aldığı tedaviden sonraki 1-3 yıl içerisinde nüks gelişen hastalarda da ibrutinib uygun bir seçenektir. Yine bu süre zarfında nüks olmuş ya da ibrutinibe uygun olmayan hastalarda önceki tedavi(ler)den farklı bir rituksimab bazlı kombinasyon tedavisi alternatif olarak tercih edilebilir. Örneğin; ilk sırada DRC kullanılmış ve 1-3 yıl içerisinde nüks etmiş hastada rituksimabın bendamustin (BR) ya da bortezomib (VDR, VR) ile kombinasyonları kullanılabilir (IV, B). Nüks zamanı önceki tedaviden 3 yıl sonrasında olan hastalarda önceki kullanılan tedavi rejimi de alternatif rituksimab bazlı tedavi ve ibrutinib gibi tedavi seçenekleri arasındadır (18).

Ritüksimabın fludarabin (FC, FCR) ve kladribin gibi nükleozid analogları ile kombinasyonları nüks hastalık durumunda uygun hastalarda tercih edilebilecek seçenek olmalarına rağmen toksisite risklerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdırlar (18,55). Dört yüz otuz dokuz hastanın retrospektif ve ortalama takip süresi 5 yıl olan bir çalışmada nükleozid analogları ile kombinasyon tedavisi alan hastalarda diğer hastalara göre daha fazla

agresif lenfoma (Richter transformasyonu), myelodisplazi ya da akut lösemi geliştiği bildirilmiştir (80). Rituksimab intoleransı olan hastalarda nüks durumunda ofatumumab ile kombinasyon tedavisi seçenekler arasındadır (81). Yine primer tedavide olduğu gibi protezeom inhibitörü olan bortezomib, karfilzomib, iksazomibin kombinasyon tedavileri nüks hastalarda kullanılabilir (82,83). İmmünomodülatör olan talidomid ile rituksimab kombinasyonu her iki ajanı da daha önce almamış hastalarda kullanılmış ve genel yanıt oranı %72 ve majör yanıt oranı %64 bulunmuştur (84). Bu çalışmada doz bağımlı grade 2 ve üzeri nöropati hastaların %44'ünde saptanmıştır. Diğer immünomodülatör ajan olan lenalidomidin rituksimab ile kombinasyonu faz 2 prospektif bir çalışmada ele alınmıştır ve yüksek oranda ciddi anemiye neden olduğu görülmüştür (85). Bu yüzden WM hastalarında lenalidomid ve pomalidomid potansiyel yan etkileri nedeni ile klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir (48,55). Çok sıra tedavi almış dirençli hastalarda kullanılabilir diğer bir ajan ise mTOR (*mammalian target of rapamycin*) inhibitörü olan ve oral kullanılan everolimustur (48,56,82). Altmış nüks- dirençli hastanın ele alındığı faz 2 çalışmada everolimus sonrası %50 kısmi, %23 minör yanıt ve progresyonsuz sağkalım ortalama 21 ay olarak saptanmıştır (86). %27 oranında grade 3-4 anemi ve %20 trombositopeni ve bazı hastalarda pnömonitis bildirilmiştir. Everolimusun WM tanılı hastalarda primer tedavi olarak kullanıldığı bir çalışmada ise genel yanıt oranı %72, majör yanıt oranı %60 olarak bildirilmiştir (87). Bu tedavide hastalık yanıtı ile IgM seviyeleri arasında korelasyonun olmaması yanıt değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Everolimusun bortezomib ve rituksimab ile kombinasyonu faz 1/2 çalışma ile nüks-dirençli hastalarda kullanılmıştır (88). Tedavi sonrası idame everolimus progresyona kadar verilmiş ve 46 hastadan 36'sı 3 ilaç kombinasyonunun tamamını alabilmiş. Otuz altı hastanın 2'sinde (%6) tam yanıt, 19'unda (%53) kısmi yanıt ve fazlası, 32'sinde (%90) en az minimal yanıt ve ortalama 21 ay progresyonsuz sağkalım bildirilmiştir. Venetoklaks, obinituzumab, pleriksaför (CXCR4 inhibitörü), daratumumab, pembrolizumab, acalabrutinib, ve panobinostat henüz klavuzlarda yerlerini alamamış, bu yöndeki klinik çalışmalarda ele alınan, henüz araştırma aşamalarında olan ilaçlardır (55).

Deneyim az olsa da kök hücre nakli (KHN), özellikle nüks ya da başlangıçta dirençli hastalığa sahip ve genç, nakile uygun hastalarda bir tedavi seçeneğidir (48,55,56). EBMTR'nin (*European Bone Marrow Transplant Registry*) OKHN yapılan 158 WM hastasının dahil edildiği çalışmasında; 5 yıllık sağkalım %68, progresyonsuz sağkalım %40, nüks insidansı %52, ikincil malignite oranı %8,4 ve 1 yıllık nüks dışı mortalite %3,8 olarak bildirilmiştir (89). İlk yanıtları tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt ve kısmi yanıt olanlarda nüks insidansı diğer hastalara göre daha düşük izlenmiştir. EBMRT ayrıca myeloablative ve doz yoğunluğu azaltılmış allojenik KHN (AKHN) için de görüş bildirmiştir (90). Genel yanıt oranı %76, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %56 ve genel sağkalım %62 olarak bildirilmiştir. Myeloablative ve doz yoğunluğu azaltılmış AKHN olan hastalar arasında progresyonsuz ve genel sağkalımların benzer olduğu belirtilmiştir. OKHN performansı nakile uygun olan nüks ve kemoterapiye duyarlı hastalığa sahip hastalarda planlanabilir. Nüks hastalıkta ön planda farklı bir tedavi rejimi önerilse de birbirleri arasında etkinlik veya yan etki bakımından üstünlükleri gösterilmemiştir. AKHN bu hasta grubunda klinik çalışma kapsamında değerlendirilmelidir (55).

Splenektomi semptomatik, ağrılı splenomegali veya hipersplenizme sahip hastalarda palyatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (91).

## YANIT DEĞERLENDİRME

Hasta tedavi süresince her siklus öncesi anamnez fizik muayene ve IgM düzeyi ölçümleri ile değerlendirilmelidir (55). Ek olarak serbest hafif zincir takibi yapılabilir (92). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tedavi süresinde takip amaçlı rutin önerilmemektedir. Ancak yanıt kaybı olduğu düşünülen durumlarda yardımcı olabilir. Tedavi öncesinde ciddi düzeyde lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali durumu var ise yanıt değerlendirmede BT kullanılabilir (55). Agresif lenfomaya dönüşüm veya başka bir malignite şüphesi oluşmadıkça PET-BT rutinde önerilmemektedir (38). Uluslararası WM çalışma grubu (IWWM) tarafından tedavi sonunda yanıtın değerlendirilmesi için kriterler geliştirilmiştir (93). Bu kriterler, tedaviye verilen en iyi yanıt durumunu değerlendirme ve nüksün gelişme zamanı konusunda fikir vermektedir.

### IWWM Yanıt Kriterleri:

- **Tam yanıt;** İFE'de monoklonal IgM proteinin kaybolması, normal IgM seviyesi, tedavi öncesi var ise ekstamedüller hastalığın (lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi) tamamen düzelmesi, morfolojik olarak normal kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi,
- **Çok iyi kısmi yanıt;** saptanabilen monoklonal IgM protein seviyesinde öncesine göre %90 ve üzeri düzelme, tedavi öncesi var ise ekstamedüller hastalığın (lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi) tamamen düzelmesi, aktif hastalığa dair yeni bulgu ve semptomun olmaması,
- **Kısmi yanıt;** saptanabilen monoklonal IgM protein seviyesinde öncesine göre %50-%90 arasında düzelme, tedavi öncesi var ise ekstamedüller hastalıkta (lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi) gerileme, aktif hastalığa dair yeni bulgu ve semptomun olmaması,
- **Minör yanıt;** saptanabilen monoklonal IgM protein seviyesinde öncesine göre %25-%50 arasında düzelme, aktif hastalığa dair yeni bulgu ve semptomun olmaması,
- **Stabil hastalık;** saptanabilen monoklonal IgM protein seviyesinde öncesine göre %25'den az düzelme veya artış, tedavi öncesi var ise ekstamedüller hastalıkta (lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi) progresyon olmaması, aktif hastalığa dair yeni bulgu ve semptomun olmaması
- **Progresif hastalık;** serum IgM seviyesinde en düşük düzeyine göre en az %25 artış ve/veya hastalığa bağlı klinik progresyon

**Not:** Yanıt veya progresyon durumu iki kez IgM ölçümü ile doğrulanmalıdır.

## TAKİP

Hastaların tedavi sonrası takiplerine kontrolleri ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 4-6 ayda bir, sonrasında ise 6-12 ayda bir anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler, serum elektroforezi ve/veya IgM'nin ölçümü ile yapılabilir (18). Transformasyon ve ikincil maligniteler açısından dikkatli olunmalıdır. Ancak rutin görüntüleme önerilmemektedir (18). Transformasyon (%2-6) ve myelodisplazi (%1-6) oldukça nadirdir (63,80,94). İkincil malignite %16-20 hastada ve genellikle de ileri yaş grubunda görülmektedir (63,95). Ortalama sağkalım genç hastalarda 10 yıl iken ileri yaşlarda daha kısadır ancak ileri yaş hastaların önemli bir kısmı hastalık ilişkiz nedenlerden dolayı ölmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ansell SM. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. UpToDate [Internet]. 2020 Sep 14. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-waldenström-macroglobulinemia>
2. Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LA, Fraumeni JF Jr. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer*. 1998;82:1078-1081.
3. Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, Møller H, Schey SA. The incidence and survival of Waldenström's macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res*. 2008;32:55-59.
4. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, Gertz MA, Dimopoulos M, Merlini G, Morra E, Stone MJ. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenström's macroglobulinemia (SWM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:74-76.
5. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:443-459.
6. Kastritis E, Kyrtonis MC, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, Vassou A, Repousis P, Delimpasi S, Sioni A, Michalis E, Michael M, Vervessou E, Voulgarelis M, Tsatalas C, Terpos E, Dimopoulos MA. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica*. 2015;100:e446-e449.
7. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114:2375-2385.
8. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
9. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2007;138:700-720.
10. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist J, Houlston RS, Hemminki K. Analysis of 153,115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood*. 2019;134:960-969.
11. Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Manning RJ, Tripsas C, Patterson CJ, Sheehy P, Branagan AR, Castillo JJ, Ghobrial IM, Treon SP. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123:1637-1646.
12. Treon SP, Xu L, Liu X, Hunter ZR, Yang G, Castillo JJ. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:745-752.
13. Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, Rizzo E, Ferrario A, Arcaini L, Baldini L, Pascutto C, Merlini G, Bruno R. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2017;102:2077-2085.
14. Poulain S, Boyle EM, Roumier C, Demarquette H, Wemeau M, Geffroy S, Herbaux C, Bertrand E, Duhamel A, Quesnel B, Facon T. MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2014;167:506-513.
15. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430-1440.
16. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, Leblond V, Zinzani PL, Shustik C, Kastritis E, Seymour JF, Buske C. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (INNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:241-250.

17. Gascue A, Merino J, Paiva B. Flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32:765-775.
18. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, Tedeschi A, Buske C. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:860-862.
19. Townsend W, Marcus R, Bülbül H, Saydam G. Düşük dereceli non-hodgkin lenfomalar. In: Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Metha AB, editors. *Mezuniyet sonrası hematoloji.* 7th ed. Ankara: Nobel; 2018. p. 710.
20. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2019;134:2022-2035.
21. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:100-103.
22. Stone MJ, Merlini G, Pascual V. Autoantibody activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma.* 2005;5:225-229.
23. Michael AB, Lawes M, Kamalarajan M, Huissoon A, Pratt G. Cryoglobulinemia as an acute presentation of Waldenström's macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2004;124:565-567.
24. Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L, Spagnol G, Barbieri S, Moggio M, Polli N, Polli E, Scarlato G. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins. *Neurology.* 1987;37:1506-1514.
25. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, Leblond V, Merlini G, Treon SP, Vos JM, Lunn MP. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol.* 2017;176:728-742.
26. Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, van Doorn PA, Notermans NC, Franssen H, van den Berg LH, van der Pol WL. Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. *J Neurol.* 2015;262:666-673.
27. Stork AC, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Eurelings M, Jansen MD, van den Berg LH, Notermans NC, van der Pol WL. Prevalence, specificity and functionality of anti-ganglioside antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *J Neuroimmunol.* 2014;268:89-94.
28. Sissoko M, Sancharawala V, Seldin D, Sworder B, Angelino K, Broce M, Berk J, Sloan JM. Clinical presentation and treatment responses in IgM-related AL amyloidosis. *Amyloid.* 2015;22:229-235.
29. Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29:241-248.
30. Sachchithanatham S, Roussel M, Palladini G, Milani P, Foli A, Hawkins PN, Wechalekar AD, Gillmore JD, Lachmann HJ, Rezk T, Mahmood S, Fontana M, Manwani R, Rowczenio DM, Sayed RH, Quarta C, Venner CP, Pinney JH, McCulloch T, Gibbs SD, Whelan CJ, Wassef N, Whelan C, Gilbertson J, Petrie A, Fontana M, Gillmore JD. European collaborative study defining clinical profile outcomes and novel prognostic criteria in monoclonal immunoglobulin M-related light chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2016;34:2037-2045.
31. Banwait R, Aljawai Y, Cappuccio J, McDiarmid S, Morgan EA, Leblebjian H, Roccaro AM, Laubach J, Castillo JJ, Paba-Prada C, Treon SP, Redd R, Weller E, Ghobrial IM. Extramedullary Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2015;90:100-104.
32. Veltman GA, van Veen S, Kluin-Nelemans JC, Bruijn JA, van Es LA. Renal disease in Waldenström's macroglobulinemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1256-1261.
33. Vos JM, Gustine J, Rennke HG, Hunter Z, Manning RJ, Dubeau TE, Meid K, Minnema MC, Kersten MJ, Treon SP, Castillo JJ. Renal disease related to Waldenström macroglobulinemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016;175:623-630.
34. Veloso FT, Fraga J, Saleiro JV. Macroglobulinemia and small intestinal disease: a case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:546-550.

35. Pratz KW, Dingli D, Smyrk TC, Lust JA. Intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy in Waldenström macroglobulinemia. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:210-214.
36. Gellrich FF, Günther C. Schnitzler syndrome. *Hautarzt*. 2019;70:473-480.
37. Gustine JN, Meid K, Hunter ZR, Xu L, Treon SP, Castillo JJ. MYD88 mutations can be used to identify malignant pleural effusions in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2018;180:578-581.
38. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F, Laubach J, Branagan AR, Treon SP, Castillo JJ. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2011;86:567-572.
39. Ahn A, Park CJ, Cho YU, Jang S, Seo EJ, Lee JH, Yoon DH, Suh C. Clinical, laboratory, and bone marrow findings of 31 patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Lab Med*. 2020;40:193-200.
40. Wang W, Lin P. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology*. 2020;52:6-14.
41. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:1564-1577.
42. Dhodapkar MV, Hoering A, Gertz MA, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Kyle RA, Greipp PR. Long-term survival in Waldenström macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood*. 2009;113:793-796.
43. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Melton LJ, Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119:4462-4466.
44. Pophali PA, Bartley AC, Kapoor P, Greipp PT, Go RS. Prevalence and survival of smoldering Waldenström macroglobulinemia in the United States. *Br J Haematol*. 2019;184:1014-1019.
45. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, Liu X, Kofides A, Guerrero ML, Sacco A, Roccaro AM, Ghobrial IM, Treon SP. Progression risk stratification of asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37:1403-1411.
46. Merli M, Bianchi B, Bertù L, Ferrario A, Mora B, Furlan D, Uccella S, Sessa F, Passamonti F. Validation and further potentialities of the novel AWM score for progression risk stratification in patients with asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61:987-989.
47. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, Gertz MA, Dimopoulos MA, Merlini G, Morra E, Stone MJ. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:116-120.
48. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, Dimopoulos MA, D'Sa S, Gertz MA, Kimby E, Kyriakou C, Minnema MC, Tedeschi A, Treon SP. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128:1321-1328.
49. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Hunter ZR, Xu L, Yang G, Liu X, Cao Y, Castillo JJ, Treon SP. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2017;177:717-725.
50. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, Gustine JN, Gertz MA, King RL, Kourelis TV, Lentzsch S, Kapoor P, Dispenzieri A, Gonsalves WI, Warsame R, Muchtar E, Dingli D, Buadi FK, Leung N, Rajkumar SV, Kumar SK. Predictors of symptomatic hyperviscosity in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2018;93:1384-1393.
51. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, Crowley J, Bladé J, Femand JP, Attal M, Kyle RA, Leblond V, Merlini G, Morra E, Ocio EM, San Miguel J, Stone MJ, Treon SP, Weber D, International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:4163-4170.

52. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Kyrtsolis MC, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Leleu X, Symeonidis A, Katodritou E, Pouli A, Zomas A, Leblond V, Merlini G, Dimopoulos MA. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33:2654-2661.
53. Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, Mould S, Van den Neste E, Plassard-Kerdoncuiff J, Troussard X, Hermine O, Tournilhac O, Lamy T, Leblond V, Haioun C, Leporrier M, Cornet E, Guieze R, Maurer MJ, Morschhauser F, Feugier P, Recher C, Gruson B, Merle-Béral H, Sutton L, Bastard C. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2013;98:649-654.
54. Poulain S, Roumier C, Bertrand E, Renneville A, Caulier A, Doye E, Geffroy S, Herbaux C, Tricot S, Lepelley P, Nibourel O, Quesnel B, Duhamel A, Galiegue-Zouitina S, Leblond V, Preudhomme C. TP53 mutation and its prognostic significance in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23:6325-6335.
55. Ansell SM. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. UpToDate [Internet]. 2021 Dec 14. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia>
56. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Morice WG, Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gonsalves WL, Hayman SR, Lacy MQ, Kumar S, Rajkumar SV, Dingli D, Lust JA, Bergsagel PL, Mikhael JR, Lin Y, Go RS, Leung N, Kourelis TV, Reeder CB, Lin Y, Roy V, Ailawadhi S, Witzig TE, Stewart AK. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA Oncol*. 2017;3:1257-1265.
57. Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:97-99.
58. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE, Lacy MQ, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Initial immunoglobulin M flare after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 2004;101:2593-2598.
59. Treon SP, Agus DB, Link B, Rodig S, Branagan AR, Byrd JC, Fisher DC, Hideshima T, Anderson KC, Hunter ZR. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *J Immunother*. 2001;24:272-279.
60. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR, Lacy MQ, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE, Dispenzieri A. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2047-2055.
61. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, Manning R, Hunter ZR, Treon SP. Rituximab intolerance in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2016;174:637-651.
62. Furman RR, Eradat H, DiRienzo CG, Flinn IW, Schreeder MT, Lewis ID, Leblond V, D'Sa S, Ghobrial IM, Treon SP. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2011;118:3701.
63. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Coplestone A, Rule S, Tournilhac O, Seymour JF, Patmore RD, Wright D, Morel P, Dilhuydy MS, Willoughby S, Dartigeas C, Malphettes M, Royer B, Ewings M, Pratt G, Lejeune J, Nguyen-Khac F, Choquet S, Owen RG. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:301-307.
64. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, Zervas C, Symeonidis A, Kartasis Z, Delimpasi S, Gika D, Parcharidou A, Siakantaris M, Panagiotidis P, Zomas A, Kokoris S, Viniou N, Goranitou G, Katodritou E, Maniatis A. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007;25:3344-3349.

65. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hertenstein B, Schimke J, Freund M, Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-1210.
66. Laribi K, Poulain S, Willems L, Harel S, Lemasle E, Karlin L, Jardin F, Ribrag V, Leleu X, Merlusca L, Marolleau JP, Aurran T, Delarue R, Feugier P, Coppo P, Guidez S, Trappe RU, Thyss A, Gyan E, Ysebaert L, French Innovative Leukemia Organization (FILO). Bendamustine plus rituximab in newly diagnosed Waldenström macroglobulinemia patients: a study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2018;183:588-596.
67. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Tournilhac O, LoRusso PM, Hideshima T, Anderson KC. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27:3830-3835.
68. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtonis MC, Michalis E, Katodritou E, Symeonidis A, Vassou A, Kartasis Z, Fostieris J, Hatjiharissi E, Pouli A, Ocio EM, Leleu X, Tedeschi A, Minnema MC, Buske C, Merlini G, Kastritis E, European Myeloma Network. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network. *Blood*. 2013;122:3276-3282.
69. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Manasanch EE, Hunter ZR, Branagan AR, Patterson CJ, Treon SP. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85:670-674.
70. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, D'Arena G, Kastritis E, Hajek R, Terpos E, Gozzetti A, Zamagni E, Petrucci MT, Dimopoulos MA, Sezer O, Ludwig H, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A, International Myeloma Working Group. European Myeloma Network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018;32:1883-1898.
71. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Hunter ZR. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2014;124:503-510.
72. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, Yang G, Xu L, Treon SP. Prospective clinical trial of ixazomib, dexamethasone, and rituximab as primary therapy in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24:3247-3252.
73. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, Kastritis E, Matous JV, Tam CS, Castillo JJ, Buske C, Seymour JF, Owen RG, Rule S, Leblond V, Zinzani PL, Tedeschi A, Leblond V, Kastritis E, Trotman J, Treon SP. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.
74. Treon SP, Xu L, Hunter ZR. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373:584-586.
75. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial IM, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430-1440.
76. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, Leblond V, Zinzani PL, Shustik C, Kastritis E, Seymour JF, Buske C. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (INNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:241-250.

77. Treon SP, Gustine J, Meid K, Xu L, Yang G, Hunter ZR, Castillo JJ. Ibrutinib is highly active as first-line therapy in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2767.
78. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Sanz RG, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyz J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous JV, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trneny M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Ro S, Cohen A, Huang J, Dimopoulos MA. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136:2038-2050.
79. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Soumerai JD, Kanan S, Munshi NC, Anderson KC. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab-naive patients with Waldenström macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-362.
80. Leleu X, Soumerai JD, Roccaro AM, Hatjiharissi E, Hunter ZR, Manning RJ, Ciccarelli BT, Sacco A, Ioakimidis L, Adamia S, Moreau AS, Patterson CJ, Ghobrial IM, Treon SP. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol*. 2009;27:250-256.
81. Treon SP, Hanzis C, Tripsas CK, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Soumerai JD, Kanan S, Munshi NC, Anderson KC. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:133-135.
82. NCC
83. Kastiris E, Dimopoulos MA. Proteasome inhibitors in Waldenström macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:829-840.
84. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Santos DD, Anderson KC. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2008;112:4452-4458.
85. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Santos DD, Anderson KC. Lenalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:355-360.
86. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar S, Buadi FK, Lust JA, Gonsalves WI, Rajkumar SV, Kapoor P, Reeder CB, Dingli D, Mikhael JR, Go RS, Bergsagel PL, Stewart AK, Kyle RA, Fonseca R, Ansell SM. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89:237-242.
87. Tripsas CK, Meid K, Patterson CJ, Treon SP, Ghobrial IM, Castillo JJ, Dubeau T, Hunter ZR. Prospective, multicenter study of the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) as primary therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2013;122(21):1822.
88. Ghobrial IM, Redd R, Armand P, Meid K, Dubeau T, Branagan AR, Castillo JJ, Gustine JN, Hunter ZR, Treon SP. Phase I/II trial of everolimus in combination with bortezomib and rituximab (RVR) in relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015;29:2338-2346.
89. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socié G, Willemze R, Ifrah N, Greinix HT, Blaise D, Deconinck E, Ferrant A, Schattenberg A, Harousseau JL, Sureda A, Schmitz N, Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28:4926-4933.
90. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socié G, Willemze R, Ifrah N, Greinix HT, Blaise D, Deconinck E, Ferrant A, Schattenberg A, Harousseau JL, Sureda A, Schmitz N. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28:4926-4934.

91. Humphrey JS, Conley CL. Durable complete remission of macroglobulinemia after splenectomy: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 1995;48:262-266.
92. Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, Diemert MC, Musset L, Leblond V. Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2008;93:793-794.
93. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, Morel P, Morra E, Pangalis GA, San Miguel JF, Treon SP. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the Vth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013;160:171-176.
94. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, Treon SP. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91:1032-1035.
95. Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, Kanan S, Meid K, Treon SP. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the SEER database. *Cancer.* 2015;121:2230-2236.

## POEMS SENDROMU

### ÖZET

Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati, *skin changes* sendromu (POEMS), nadir görülen, sistemik tutulum gösteren ve plazma hücre diskrazisiyle ilişkili bir paraneoplastik sendromdur. Sendrom genellikle simetrik, sensörimotor demiyelinizan polinöropati ile başlar; zamanla organomegali, endokrin disfonksiyonlar, deri değişiklikleri ve ekstrasvasküler sıvı artışı gibi multisistemik bulgular gelişir. Hastaların çoğunda IgA veya IgG tipinde, lambda hafif zincirli monoklonal gamopati saptanır. Tanı için polinöropati ve monoklonal plazma hücre bozukluğu zorunlu olup, en az bir majör (osteosklerotik lezyon, yüksek vasküler endotelial büyüme faktörü [VEGF] düzeyi, Castleman hastalığı) ve bir minör kriterin varlığı gereklidir. VEGF düzeyinin yüksekliği hem tanıda hem de tedaviye yanıt değerlendirmesinde en güvenilir biyobelirteçtir. Hastalığın patogenezinde VEGF başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin rol oynadığı, bu durumun kapiller geçirgenlik artışı ve enflamatuvar süreçleri tetiklediği düşünülmektedir. Tedavi hastalığın yaygınlığına göre şekillenir. Lokalize hastalığı olanlarda radyoterapi etkili iken, yaygın hastalıkta otolog hematopoetik kök hücre nakli öncelikli tercihtir. Sistemik tedavide lenalidomid, bortezomib, daratumumab gibi ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı hematolojik, biyobelirteç (VEGF) ve nörolojik değerlendirme ile izlenmelidir. Uygun tedaviyle sağkalım oranları yüksektir; ancak tanı gecikirse kalıcı nörolojik sekeller gelişebilir. Sonuç olarak, POEMS sendromunun başarılı yönetimi için erken tanı, multidisipliner yaklaşım ve düzenli izlem büyük önem taşımaktadır.

### GİRİŞ

Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati, *skin changes* sendromu (POEMS), polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati ve deri değişiklikleri ile karakterize, nadir görülen ve multisistemik tutulum gösteren bir paraneoplastik sendromdur. Genellikle monoklonal plazma hücre hastalıklarıyla ilişkilidir. İlk olarak 1938 yılında Scheinker tarafından tanımlanmış, daha sonra 1956'da Crow ve 1968'de Fukase tarafından detaylandırılmıştır (1). Günümüzde kullanılan "POEMS" akronimi ise 1980 yılında Bardwick ve ark. (2) tarafından literatüre kazandırılmıştır (3). Ayrıca bu sendrom için

Dr. Vildan Gürsoy

Dr. Fahir Özkalemkaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

E-posta:

fahir@uludag.edu.tr

Anahtar Sözcükler

Polinöropati, Monoklonal  
gamopati, Vasküler endotelial  
büyüme faktörü (VEGF),  
Castleman hastalığı

kullanılan diğer terimler arasında osteosklerotik myelom, Crow-Fukase sendromu, PEP sendromu (plazma hücre diskrazisi, endokrinopati, polinöropati) ve Takatsuki sendromu yer alır (3). Hastalık, çoğu zaman multipl sistem tutulumuyla karakterize olsa da, klinik tablo genellikle periferik nöropati ile başlar ve bu nedenle tanı sıklıkla enflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (CIDP), AL amiloidoz, ya da klasik multipl myelom gibi diğer hastalıklarla karıştırılır (4). Bu durum, POEMS sendromunun hem tanısız zorluğunu hem de geç tanı alma riskini artırır (5).

POEMS sendromunun patogenezinde, monoklonal plazma hücrelerinin proliferasyonu temel rol oynamakla birlikte, klinik belirtilerin büyük ölçüde VEGF gibi proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). VEGF'nin yüksek düzeyleri, artmış vasküler permeabilite, ödem, organomegali ve diğer sistemik bulgularla doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle VEGF hem tanıda hem de hastalık aktivitesinin izlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.

Sendromun ayırıcı özelliklerinden biri de klasik multipl myelomdan farklı olarak osteosklerotik kemik lezyonları, normal ya da hafif yükselmiş serum M-protein düzeyleri, düşük tümör yükü, fakat ciddi sistemik enflamasyon ve periferik nöropati ile seyretmesidir. Ayrıca POEMS hastalarında yüksek sıklıkla organomegali, endokrin bozukluklar (hipogonadizm, hipotiroidi, diabetes mellitus), deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, همانjiomlar, hipertrikozis) gibi bulgular da gözlenir (7).

Tanı için, Dispenzleri ve ark. (4,7) tarafından önerilen kriterler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre, tanı koymak için iki zorunlu kriterin (polinöropati ve monoklonal plazma hücre hastalığı) yanı sıra, üç ek majör kriterden (osteosklerotik kemik lezyonları, yüksek VEGF seviyeleri ve Castleman hastalığı) en az biri ve altı minör kriterden (organomegali, endokrinopati, deri değişiklikleri, papilödem, ekstrasvasküler hacim artışı ve trombositoz/polisitemi) en az biri bulunmalıdır (4,7). Dispenzleri'nin (8) 2023 güncellemesinde, nöropatinin poliradikülönöropati şeklinde olduğu, VEGF düzeylerinin tanısız önemi ve ayırıcı tanıda CIDP'nin dışlanmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Ayrıca, bu güncellemede tedavi yanıt kriterleri de belirlenmiş; hematolojik, nörolojik ve biyobelirteç bazlı değerlendirme parametreleri standardize edilmiştir (8).

POEMS sendromunun tedavisi, hastalığın yaygınlığına ve klinik özelliklerine bağlı olarak çeşitli modaliteleri içermektedir. Lokalize lezyonlara sahip hastalarda radyoterapi (RT) etkili bir seçenek olarak öne çıkarken, yaygın hastalığı olan bireylerde sistemik tedaviler tercih edilmektedir. Bu sistemik yaklaşımlar arasında lenalidomid, talidomid ve bortezomib gibi immünomodülatörler ve proteazom inhibitörleri ile otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yer almaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

POEMS sendromu, oldukça nadir görülen bir plazma hücre diskrazisidir. Gerçek insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, Japonya'da yapılan bir ulusal çalışmada, hastalığın prevalansı 100.000 kişide 0,3 olarak rapor edilmiştir (9,10). Ancak bu oranlar, hastalığın tanısız zorlukları ve sıklıkla başka hastalıklarla (özellikle CIDP) karıştırılması nedeniyle muhtemelen gerçek prevalansın altında kalmaktadır. Hastalık en sık 40-60 yaşları arasında tanı alır; ancak olgular 20'li yaşlardan başlayarak ileri yaşlara kadar geniş bir yaş aralığında bildirilmektedir (6,10). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür; literatürde bildirilen olguların yaklaşık %60-75'i erkektir (4). Erkek predominansı, klasik multipl myelomdaki cinsiyet dağılımına benzer bir görünüm sunar.

## ETİYOPATOGENEZ

POEMS sendromunun etiopatogenezi, klasik multipl myelomda olduğu gibi monoklonal plazma hücre proliferasyonuna dayanmakla birlikte, sendroma özgü sistemik bulgular esasen bu hücrelerin parakrin etkileriyle salınan sitokinler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda monoklonal immüoglobulin hafif zincir tipi  $\lambda$  (lambda) tespit edilmekte olup, bu durum sendromun immünolojik olarak klasik myelomdan farklılaştığını göstermektedir (6).

POEMS sendromuna özgü çok sistemli bulguların temel sorumlusu olarak VEGF ön plana çıkmaktadır. VEGF, artmış endotel permeabilitesi, anjiyogenez ve doku ödemi ile doğrudan ilişkilidir. POEMS hastalarında serum ve plazma VEGF düzeyleri normal popülasyona kıyasla belirgin şekilde artmış olup, hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermektedir (11). Bu nedenle VEGF hem tanı koydurucu bir biyobelirteç hem de tedaviye yanıtı izlemek için önemli bir parametredir. Bununla birlikte, interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, TNF- $\alpha$  gibi diğer proenflamatuar sitokinlerin de hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (12,13). Bu sitokinler, nöropati, organomegali ve sistemik enflamasyon gelişiminde etkili olabilir. Ayrıca kemik iliği mikroçevresinde VEGF ekspresyonunun arttığı ve bu artışın monoklonal plazma hücrelerinden değil, stromal hücrelerden kaynaklandığına dair kanıtlar da mevcuttur. POEMS sendromunda matris metalloproteinazların ve metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP-1) yükselmesi de bildirilmiştir (14).

POEMS sendromunda gözlenen kemik lezyonlarının çoğunlukla osteosklerotik karakterde olması, hastalığın patogenezinde klasik multipl myelomdan farklı mekanizmaların etkin olduğunu düşündürmektedir. Multipl myelomda tipik olarak görülen osteolitik lezyonların aksine, POEMS sendromunda osteoblastik aktivitenin belirgin şekilde arttığı öne sürülmektedir. Bu durum, Wnt sinyal yolları, osteoprotegerin/RANKL dengesi ve kemik mikroçevresindeki farklı immünolojik uyarıların kemik metabolizmasına etkisiyle açıklanabilir. Nadiren, POEMS sendromuna eşlik eden Castleman hastalığı (özellikle HHV-8 negatif, plazma hücre tipi) tabloya dahil olabilir. Bu durumda IL-6 düzeyleri daha da yüksek olabilir ve klinik tablo ağırlaşabilir. Bu birliktelik patogenezdaki ortak immüregülatuar bozukluklara işaret etmektedir (4).

## KLİNİK BULGULAR

POEMS sendromu, adını oluşturan başlıca beş klinik bulgu ile tanımlansa da, aslında çok sayıda sistemi etkileyen geniş spektrumlu bir sendromdur. Klinik semptomlar çoğu zaman sinsi başlangıçlı olup, en erken bulgu genellikle periferik nöropatidir. Ancak tanı konulduğunda hastalar genellikle birden fazla sistemi ilgilendiren semptomlarla başvurmaktadır.

### 1. Polinöropati

Periferik polinöropati, POEMS sendromunun en erken ve en sık görülen bulgusudur; çoğu hastada ilk belirti nöropatiyle ortaya çıkar. Nöropati genellikle ilerleyici, demiyelinizan poliradikülönöropati şeklinde olup distal ekstremitelerden başlayan, simetrik, duysal ve motor sinir tutulumu yapar (15). POEMS olguları sıklıkla başlangıçta CIDP olarak tanılabilmektedir. Ancak POEMS'e bağlı nöropatide belirgin distal kas güçsüzlüğü ve atrofi ön plandayken, hastalığın erken dönemlerinde proksimal kas gücü görece korunur; bu açıdan klasik CIDP'den farklılık gösterir. Semptomlar genellikle haftalar ila aylar süren bir süre içinde gelişir. Ayaklarda başlar ve karıncalanma, parestezi ve soğukluk hissinden oluşur. Motor tutulumu duysal semptomları takip eder. Her ikisi de distal, simetrik ve

ilerleyicidir ve kademeli olarak proksimale yayılır. Hastaların yarısından fazlasında şiddetli güçsüzlük görülür ve baskın olarak motor kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati ile tutarlı olarak merdiven çıkamama, sandalyeden kalkamama veya ellerle nesnelere sıkıca kavrayamama ile sonuçlanabilir. Seyir ilerleyicidir ve hastaların tekerlekli sandalye kullanması gerekebilir. Elektromiyografik (EMG) çalışmaları sinir iletiminin yavaşladığını, distal latansların uzadığını ve bileşik kas aksiyon potansiyellerinin ciddi şekilde azaldığını gösterir (6).

## 2. Organomegali

Organomegali, POEMS sendromunun minör tanı kriterleri arasında yer almakta olup, hastalardaki sistemik tutulumun önemli göstergelerindedir. Organomegali terimi burada genellikle hepatomegali, splenomegali ve/veya lenfadenopatiji kapsayacak şekilde kullanılmaktadır. Çeşitli olgu serilerinde organomegali, POEMS sendromlu hastaların yaklaşık %50-80'inde saptanmıştır (6). Karaciğer ve dalak büyümesi genellikle hafif-orta düzeyde olup, nadiren klinik olarak belirgin semptomlara yol açar. Hepatomegalinin sağ üst kadranda dolgunluk hissi dışında genellikle belirgin bir semptomu bulunmaz. Splenomegali ise daha az sıklıkta olup, sol üst kadranda ağrısı veya tokluk hissiyle ilişkilidir. Büyüme genellikle fizik muayene ile fark edilemeyecek düzeyde olduğundan, çoğu kez abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleriyle tespit edilir. Lenfadenopati POEMS sendromunda sıklıkla generalize ve simetrik yerleşimli olup, servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde saptanabilir. Histopatolojik olarak reaktif hiperplazi ya da Castleman hastalığı ile uyumlu anjiyofoliküler değişiklikler izlenebilir. Özellikle Castleman hastalığı birlikteliği olan olgularda lenf nodlarında daha yoğun ve belirgin patolojik değişiklikler gözlenir. Bu nedenle açıklanamayan yaygın lenfadenopatilerde, POEMS sendromu ile birlikte Castleman hastalığı olasılığı da değerlendirilmelidir (4).

## 3. Endokrinopati

POEMS sendromunda endokrin bozukluklar oldukça yaygındır ve hastaların %80'inden fazlasında en az bir hormonal aks etkilenmiştir (4). Bu endokrin disfonksiyonlar çoğunlukla hafif-orta şiddettedir ve genellikle belirgin semptomlar vermeden, biyokimyasal testlerle saptanır. Bu durum, endokrinopatilerin tanı konulmasında sıklıkla gözden kaçmasına neden olur. Tanı kriterleri açısından, POEMS sendromunda diyabet ve primer tiroid hastalıkları özel bir yere sahiptir. Bu yaygın metabolik hastalıklar POEMS olgularında sıklıkla mevcut olsa da genel popülasyonda da çok sık rastlandıkları için, tek başına varlıkları tanısız endokrinopati kriterini karşılamak için yeterli görülmez. Endokrin disfonksiyonun altında yatan mekanizmanın primer endokrin bez hasarından ziyade, proenflamatuvar sitokinler (özellikle IL-6, TNF- $\alpha$ ) ve VEGF aracılığıyla gelişen sekonder disregülasyon olduğu düşünülmektedir.

**Hipogonadizm:** POEMS sendromunda en sık görülen endokrin bozukluktur ve erkek hastaların %70-80'inde hipogonadizm saptanır (16). Klinik olarak libido kaybı, erektil disfonksiyon, infertilite, testiküler atrofi ve jinekomasti ile kendini gösterebilir. Laboratuvarında testosteron düzeylerinde azalma ve luteinize edici hormon ile folikül stimulan hormon seviyelerinde değişkenlik izlenebilir. Kadın hastalarda hipogonadotropik amenore, infertilite, vajinal kuruluk ve osteopeni gibi bulgular gözlenebilir. Bu değişiklikler hem hipotalamo-hipofizer aks hem de gonadal düzeydeki etkilere ilişkilidir (17).

**Tiroid fonksiyon bozuklukları:** POEMS sendromlu hastaların yaklaşık %50'sinde izlenir ve genellikle subklinik hipotiroidi formundadır (4,5). Serbest T4 düzeyi düşük, tiroid

stimulan hormonu (TSH) düzeyi ise normal ya da hafif artmıştır. Tiroit otoantikoları çoğunlukla negatif bulunur; bu da bozukluğun otoimmün tiroidit ile değil, sitokin kaynaklı disregülasyonla ilişkili olduğunu düşündürür. Klinik belirtiler nadiren öne çıkar. Ancak halsizlik, kilo alımı ve soğuk intoleransı gibi nonspesifik bulgular görülebilir.

**Adrenal yetmezlik:** Daha nadir görülse de, POEMS sendromunda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks etkilenebilir. Bu durum genellikle sekonder (hipofizer) adrenal yetmezlik şeklindedir. Sabah kortizol düzeyleri düşük bulunabilirken, ACTH düzeyleri normal veya düşük-normal olabilir. Klinik olarak hipoglisemi, postural hipotansiyon, yorgunluk ve iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterebilir. ACTH stimülasyon testi bazı hastalarda tanı koydurucudur.

**Glukoz metabolizma bozuklukları:** Hastalarının yaklaşık %40'ında saptanmıştır. Bu durum hem insülin direnci hem de beta-hücre disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. Diabetes mellitus gelişimi bazen steroid tedavisi sonrası da tetiklenebilir. HbA1c ve açlık kan şekeri gibi parametrelerle izlenmelidir. Bazı POEMS hastalarında hiperprolaktinemi saptanmıştır; bu durum hipotalamik disfonksiyonla ilişkili olabilir (17). Ayrıca büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerinde düşüklük de bildirilmiştir, ancak klinik etkileri net değildir.

#### 4. Monoklonal Gamopati

Monoklonal gamopati, POEMS sendromunun majör tanı kriterlerinden biri olup, sendromun klonal plazma hücre displazisi temeline dayandığını gösterir. Hastaların büyük çoğunluğunda serum veya idrarda monoklonal bir immünooglobulin (M proteini) saptanır. Bu immünooglobulinler sıklıkla IgA veya IgG tipindedir ve neredeyse her zaman lambda hafif zinciri taşırlar (4). Kappa hafif zinciri taşıyan olgular oldukça nadirdir ve POEMS sendromu açısından tanı sorgulanmalıdır. Monoklonal protein düzeyi genellikle düşüktür ve bu nedenle birçok hastada yalnızca immünoefiksasyon elektroforezi (IFE) gibi duyarlılığı yüksek yöntemlerle tespit edilebilir. Serum protein elektroforezi (SPEP) ile her zaman görünür düzeyde olmayabilir. Klinik olarak monoklonal gamopati genellikle sessiz seyretmekle birlikte, hastalığın sistemik etkilerinin tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. Monoklonal plazma hücre klonunun salgıladığı VEGF ve diğer proenflamatuvar sitokinler, nöropati, ödem, deri bulguları ve organomegali gibi çok sayıda sistemik semptomun oluşumunda rol oynamaktadır (4). Kemik iliği biyopsisinde monoklonal plazma hücre oranı genellikle %5-10 düzeyinde olup, klasik multipl myelomdan daha düşük düzeydedir. Ayrıca POEMS'e özgü olarak, kemiklerde genellikle sklerotik lezyonlar gözlenir ve bu lezyonlardan elde edilen biyopsilerde de monoklonal plazma hücre infiltrasyonu tespit edilebilir. Monoklonal gamopatinin POEMS sendromunda genellikle düşük yoğunlukta olması, bu hastalığın tanısını zorlaştırabilir. Bu nedenle klinik olarak nöropati, ödem, deri değişiklikleri ve organomegali ile gelen bir hastada düşük düzeyde dahi olsa lambda tipi bir M proteini saptanması, tanı açısından oldukça anlamlıdır ve POEMS sendromu yönünden dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir.

#### 5. Osteosklerotik Kemik Lezyonları

POEMS sendromunun bir diğer majör bulgusudur. Bu lezyonlar, multipl myelomun tipik litik lezyonlarından farklı olarak sklerotik yapıda olmalarıyla ayrılır ve bazen "osteosklerotik myelom" olarak adlandırılan tabloyu oluşturur. Kemik lezyonları çoğunlukla küçük çaplı ve birden fazladır. Lezyonlar vücudun çeşitli kemiklerinde görülebilir. En sık pelvis (kalça kemikleri), omurgalar (özellikle torakal ve lomber vertebralar) ve kostalar tutulur; ayrıca skapula, klavikula, sternum, kraniyal kemikler ve uzun kemikler de etkilenebilir.

Bu lezyonlar genellikle radyolojik olarak rastlantısal saptanır ve ağrı gibi semptomlara yol açmayabilir. Bazı hastalarda kemik ağrısı veya kırık riski olabilir ancak çoğu osteosklerotik lezyon, litik lezyonlar kadar yapısal zayıflığa neden olmaz.

## 6. Deri Değişiklikleri

POEMS sendromunun karakteristik ve ayırıcı klinik özelliklerinden biri de çeşitli dermatolojik değişikliklerdir. Deri bulguları, hastaların yaklaşık %80-90'ında görülmekte olup, tanı açısından önemli ipuçları sunabilir (4,18).

**Hiperpigmentasyon:** En yaygın görülen deri bulgusudur. Yaygın veya bölgesel olabilir, sıklıkla ekstremiteler ve gövdede izlenir.

**Hipertrikoz:** Özellikle sırt ve üst ekstremitelerde belirgin hale gelir; bazı hastalarda yüz bölgesinde de aşırı kıllanma olabilir.

**Hemanjiyomlar:** Küçük, glomeruloid yapıda, kırmızı-mor renkli hemanjiyomlar POEMS sendromu için oldukça özgündür ve sıklıkla tanıya katkı sağlar.

**Tırnak değişiklikleri:** Beyazlaşma (lökoniki), çizgilenme, kalınlaşma ve kıvrılma gibi distrofik değişiklikler görülebilir.

**Sklerodermiform değişiklikler:** Deride kalınlaşma, gerginlik ve bazen skleroderma benzeri görünüm olabilir. Nadir olgularda Raynaud fenomeni ile görülebilir.

**Anhidroz ve akral siyanotik** değişiklikler de tanımlanmıştır. Deri bulguları çoğu zaman nöropatiyle birlikte ortaya çıkar ve tanıya yardımcı olabilir. Bu nedenle açıklanamayan yaygın hiperpigmentasyon, hemanjiyomlar veya tırnak değişiklikleri olan hastalarda POEMS sendromu mutlaka akılda tutulmalıdır (18).

## 7. Diğer Klinik Bulgular

POEMS sendromu, tanı kriterlerini oluşturan ana bulguların dışında, çok sayıda sistemik semptomla da ilişkili olabilir. Bu semptomlar sıklıkla non-spesifik olmakla birlikte, sendromun sistemik enflamatuvar doğasını ve çoklu organ tutulumunu yansıtır. Bu başlık altında, sık bildirilen ancak tanı kriterleri arasında yer almayan ek bulgular değerlendirilecektir.

**Papilödem:** Papilödem, POEMS sendromunun minör tanı kriterlerinden biri olarak tanımlanmakta olup, hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülmektedir (4,8). Baş ağrısı, bulanık görme, diplopi gibi şikayetlerle başvuran hastalarda, fundus muayenesi ile papil ödemi saptanabilir. Bu durum, artmış intrakraniyal basınca veya VEGF aracılı vasküler permeabiliteye bağlı gelişebilir. Dispenzieri'nin (8) 2023 güncellemesinde, papilödem hastalık aktivitesinin dolaylı bir yansıması olabileceği belirtilmiştir.

**Ekstravasküler hacim artışı:** Ekstravasküler hacim artışı, POEMS sendromunda oldukça karakteristiktir ve genellikle bilateral plevral efüzyon, asit veya perikardiyal efüzyon şeklinde kendini gösterir. Bu sıvı birikimleri, artmış VEGF düzeyleri nedeniyle gelişen kapiller sızıntı sendromu ile ilişkilidir. Çalışmalarda bu bulguların tedaviye yanıt sonrası gerileyebileceği, bu nedenle hem tanı hem de izlem açısından önemli oldukları vurgulanmaktadır (8).

**Trombositoz ve polisitemi:** POEMS sendromlu olguların laboratuvar değerlendirmesinde, tam kan sayımında trombosit yüksekliği sık rastlanan bir bulgudur. Hastaların önemli bir kısmında reaktif trombositoz veya eritrositoz mevcuttur. Bu hematolojik bulgunun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa da, artmış sitokin düzeyleri (IL-6, VEGF, vb.) ve kemik iliği reaktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (4,6,8). Yani trombositoz/polisitemi, POEMS'in paraneoplastik bir özelliğidir. İlginç şekilde, POEMS sendromunda

anemi ve trombositopeni tipik olarak görülmez; bu bulgular varsa Castleman hastalığı veya eşlik eden başka bir hematolojik durum araştırılmalıdır. POEMS'e bağlı trombositoz ve polisitemi, hastalarda hiperkoagülabilitateye katkıda bulunabilir.

**Pulmoner bulgular:** POEMS sendromunda kapiller sızıntı ve volüm yüklenmesine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon (PH) gelişebileceği tanımlanmıştır. Artmış VEGF düzeyleri ve sitokin disfonksiyonu, pulmoner vasküler yapıların remodelizasyonuna ve dolayısıyla pulmoner basınç artışına neden olabilir (8,15). POEMS'e bağlı PH genellikle primer pulmoner arteriyel hipertansiyondan daha hafif seyirli ve tedavi ile gerileyebilen bir formdur. Ayrıca özellikle nöropatiye bağlı solunum kası zayıflığı, plevral efüzyonlar ve nadiren pulmoner tromboembolizm nedeniyle hastalarda efor dispnesi görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde diffüzyon kapasitesi düşüklüğü veya kısıtlayıcı patern saptanabilir. Efor dispnesi, ortopne ve sağ kalp yetmezliği bulguları ile başvuran hastalarda ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu gerekebilir.

**Renal bulgular:** POEMS sendromunda renal tutulum nadirdir; ancak bazı olgularda proteinüri, mikroskopik hematüri ve hafif böbrek yetmezliği gözlenmiştir (15). Bu bulgular genellikle VEGF aracılı glomerüler permeabilite artışı veya eşlik eden amiloidoz ile ilişkilidir. Özellikle Castleman hastalığı birlikteliği olan olgularda renal izlem önerilmektedir.

**Gastrointestinal semptomlar:** İştahsızlık, kilo kaybı ve abdominal rahatsızlık gibi non-spesifik gastrointestinal bulgular POEMS sendromunda bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle hepatomegali, ödem, splenomegali veya sistemik enflamasyon ile ilişkilidir (15). Nadir olgularda çölyak benzeri enteropati ya da intestinal iskemik değişiklikler tanımlanmıştır.

**Psikiyatrik ve kognitif bulgular:** Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve kognitif yavaşlama gibi nöropsikiyatrik bulgular POEMS sendromlu hastalarda gözlenebilir. Bu belirtiler, kronik hastalık yükü ve sitokin aracılı merkezi sinir sistemi etkisiyle ilişkili olabilir (15). Özellikle geç tanı almış olgularda psikiyatrik destek önemli hale gelmektedir.

**Diğer sistemik belirtiler:** POEMS sendromlu hastalarda sık görülen ancak özgül olmayan bazı bulgular da vardır. Yorgunluk, güçsüzlük ve kilo kaybı gibi genel semptomlar birçok hastada mevcuttur. Bazı olgularda sebebi açıklanamayan ateş atakları, terleme veya kronik ishal gibi belirtiler de rapor edilmiştir. Son olarak, POEMS sendromunda immün disfonksiyon nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık olabileceği de akılda tutulmalıdır; özellikle uzun süreli kortikosteroid veya immünsupresif tedavi alan hastalarda profilaksi gerekebilir.

## TANI

POEMS sendromunun tanısı, oldukça değişken klinik spektrum ve birçok benzer hastalıkla örtüşen semptomlar nedeniyle karmaşıktır. Bu nedenle, hastalığın ayırt edilmesi için belirli kriterler ve sistematik bir tanı yaklaşımı gereklidir. En yaygın kullanılan tanı algoritması, Dispenzieri (8) tarafından önerilen ve son olarak 2023 yılında güncellenen kriter setine dayanmaktadır.

Tanı koymak için aşağıdaki kriterlerin karşılanması gerekir:

### • İki zorunlu kriter (her ikisi de olmalı):

- o Polinöropati (genellikle simetrik, sensörimotor, demiyelinizan özellikte)
- o Monoklonal plazma hücre proliferatif bozukluğu (genellikle IgA veya IgG ve lambda hafif zincir tipi)

• **En az bir majör kriter:**

- Osteosklerotik kemik lezyonları
- Yüksek serum VEGF düzeyi
- Castleman hastalığı (HHV-8 negatif, plazma hücre tipi)

• **En az bir minör kriter:**

- Organomegali (hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati)
- Endokrinopati (özellikle hipogonadizm, hipotiroidi, diabetes mellitus)
- Deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hemangiom, hipertrikozis)
- Papilödem
- Ekstravasküler hacim artışı (asit, plevral/perikardiyal efüzyon)
- Trombositoz veya polisitemi

Polinöropati karakteristik olarak kronik, ilerleyici ve genellikle distalden başlayan demiyelinizan poliradikülönöropati formundadır (8). Ayrıca VEGF'in, yalnızca tanıda değil, hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de merkezi bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir. Serum VEGF düzeylerinin >200 pg/mL üzerinde olması tanıyı destekleyici olarak kabul edilir (11).

## AYIRICI TANI

POEMS sendromu, özellikle başlangıç döneminde kronik enflamatuvar CIDP ile kolayca karıştırılabilir. Ancak POEMS sendromunda duysal-motor tutulum daha belirgindir, VEGF düzeyleri anlamlı şekilde artmıştır. Monoklonal protein varlığı sık izlenir. Sistemik bulgular (organomegali, deri değişiklikleri) CIDP'den farklı olarak eşlik eder (9,15). Ayırıcı tanıda ayrıca şunlar da göz önünde bulundurulmalıdır:

**AL amiloidoz:** Genellikle düşük voltajlı EKG, makroglossi ve ciddi proteinüri ile ayırt edilir.

**Multipl myelom:** Osteolitik lezyonlar, yüksek tümör yükü ve yaygın kemik iliği tutulumu ile POEMS'den ayrılır.

**Castleman hastalığı:** POEMS'in bir komponenti olabilir ancak tek başına sendrom oluşturmaz.

**Waldenström makroglobulinemi ve diğer plazma hücre diskrazileri** de değerlendirilmelidir.

## TANISAL YAKLAŞIM

POEMS sendromu şüphesi olan hastalarda yapılması önerilen temel değerlendirmeler şunlardır:

- **EMG:** Demiyelinizan, simetrik polinöropatiyi gösterir.
- **Serum IFE ve serbest hafif zincir (FLC) analizi:** Monoklonal Ig tespiti.
- **Plazma VEGF düzeyi:** Tanı ve izlem için en duyarlı biyobelirteçtir (11).
- **Görüntüleme (BT/manyetik rezonans görüntüleme/pozitron emisyon tomografi [PET]):** Osteosklerotik lezyonlar ve organomegalinin değerlendirilmesi.
- **Endokrin testler:** Tiroid, gonad, adrenal ve glukoz metabolizması yönünden değerlendirme.
- **Göz dibi muayenesi:** Papilödem varlığı için.
- **Kemik iliği biyopsisi:** Monoklonal plazma hücrelerinin ve Castleman ilişkili patolojilerin araştırılması.

Dispenzleri (8), tanıda kullanılan kriterlerin, hastalığın erken evrede fark edilmesi ve CIDP gibi yanlış tanıların önlenmesi açısından kritik olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, hastalık progresyonu açısından risk belirlemede VEGF düzeyleri, nörolojik bulgu şiddeti ve kemik lezyonlarının yaygınlığı temel parametreler olarak önerilmektedir.

## TEDAVİ

POEMS sendromunun tedavisi, hastalığın yaygınlık derecesine, hastanın performans durumuna ve sistemik tutulum varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi seçenekleri arasında lokal RT, sistemik kemoterapi, immünomodülatör ajanlar, proteazom inhibitörleri, anti-CD38 monoklonal antikolar ve OHKHN yer alır. Ayrıca destek tedavileri ve tromboprolaksi gibi semptomatik yaklaşımlar da bütüncül tedavi planlamasında yer almalıdır (4,8,15,19).

Lokalize hastalık ile başvuran ve kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda, sınırlı sayıda (genellikle 1-3) osteosklerotik lezyon mevcutsa, ilk tercih olarak lokal RT önerilir. RT, küratif dozlarda (genellikle 40-50 Gy toplam doz, 25-28 fraksiyonda) uygulanır. RT sonrası sistemik bulgular sıklıkla ilk ay içinde gerilerken, nörolojik iyileşme genellikle 6. aydan sonra belirginleşmekte ve bazı hastalarda bu iyileşme süreci 2-3 yılı bulabilmektedir. Retrospektif serilerde 4 yıllık genel sağkalım oranı %97, 10 yıllık sağkalım ise %70 olarak bildirilmiştir (20,21). Nörolojik düzelenin yavaş ilerlemesi nedeniyle RT sonrası erken dönemde ek tedavi başlanan olgularda, düzelenin gecikmeli ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Yaygın hastalık durumunda ise (birden fazla kemik lezyonu, kemik iliği tutulumunun varlığı, sistemik semptomların belirginliği gibi), sistemik tedavi tercih edilir. Bu grupta en etkili tedavi modalitesi, yüksek doz melphalan sonrası uygulanan OHKHN. Dispenzleri'nin (8) verilerine göre, bu tedavi sonrası 5 yıllık genel sağkalım %94, progresyonsuz sağkalım ise %75 olarak bildirilmiştir.

Otolog nakil için uygun olmayan hastalarda veya nakil öncesi indüksiyon tedavisi gerektiğinde, immünomodülatör ajanlar, proteazom inhibitörleri ve gerektiğinde anti-CD38 monoklonal antikolar kullanılabilir. En yaygın kullanılan rejimlerden biri lenalidomid + deksametazon (Rd) kombinasyonudur. Bu tedavi, VEGF düzeylerini düşürerek hem hematolojik hem de nörolojik iyileşme sağlamaktadır (22,23). Talidomid de benzer etki gösterebilmekle birlikte, nörotoksosite riski nedeniyle daha az tercih edilmektedir (24,25). Proteazom inhibitörlerinden bortezomib, özellikle bortezomib + siklofosamid + deksametazon (VCD) rejimi şeklinde kullanıldığında etkili sonuçlar vermiştir. Ancak bortezomib nöropatiyi kötüleştirebileceğinden haftalık ve subkutan uygulanmalı, nöropati gelişirse doz azaltımı veya kesilmesi düşünülmelidir (26,27,28).

Yeni nesil tedaviler arasında yer alan anti-CD38 monoklonal antikor daratumumab, hem lenalidomid hem de bortezomib bazlı rejimlerle kombine edilebilir. Olgu serileri, bu ajanların POEMS sendromunda etkin ve iyi tolere edildiğini göstermiştir (29,30,31).

Bazı olgu sunumlarında anti-VEGF ajanlar (örneğin; bevacizumab) ile semptomatik düzelme bildirilmiş olsa da, bu veriler anekdot düzeyindedir ve klinik çalışma dışında kullanımı önerilmemektedir (32,33). Ayrıca plazmaferez, intravenöz immüno globulin, siklosporin gibi klasik immüno supresif ajanların POEMS sendromunda etkisiz olduğu bildirilmiştir (6).

Tedaviye ek olarak, POEMS sendromlu hastalarda semptom kontrolüne yönelik destek tedavileri önem taşır. Nöropatinin neden olduğu mobilite kaybı için fizik tedavi, orteze ve yürüme destek cihazları önerilir. Ekstravasküler sıvı yükü (asit, plevral efüzyon) için

diüretik tedavi, gerekirse parasentez veya torasentez uygulanabilir. Endokrin disfonksiyon durumlarında (hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik) ilgili hormonların replasman tedavisi yapılmalıdır (17). Ayrıca, lenalidomid veya talidomid gibi ajanlar kullanılırken venöz tromboembolizm riski nedeniyle uygun tromboprofilaksi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, POEMS sendromunun tedavisinde en önemli faktörlerden biri, hastalığın kapsamlı değerlendirilmesi ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmesidir. Dispenzieri'nin (8) 2023 güncellemesiyle birlikte, sadece hematolojik değil, biyobelirteç ve fonksiyonel nörolojik yanıtların da dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

## TEDAVİ YANIT KRİTERLERİ

POEMS sendromunun takibi, yalnızca hematolojik yanıtın değil, aynı zamanda biyobelirteç düzeylerinin ve nörolojik fonksiyonların da dikkatle değerlendirilmesini gerektirir (8).

### 1. Hematolojik Yanıt

Tedaviye yanıtın ilk göstergelerinden biri, monoklonal plazma hücre yükündeki azalmadır. Bu yanıt şu yöntemlerle izlenir:

- **SPEP**
- **IFE** (serum ve idrar)
- **FLC analizi**

POEMS hastalarının çoğunda FLC düzeyleri artmış olmakla birlikte, serum FLC oranı sadece %20'den azında anormaldir (34). Bu nedenle, M protein düzeylerinin izlenmesi daha değerlidir.

### 2. Biyobelirteç Yanıtı-VEGF

VEGF, POEMS sendromunda hastalık aktivitesinin en duyarlı göstergelerinden biridir.

- **En değerli biyobelirteçtir:** Tedavi sonrası VEGF düzeyinde  $\geq$ %50 azalma veya normalleşme, biyobelirteç yanıtı olarak kabul edilir (11).
- **Serum veya plazma VEGF ölçümü** yapılabilir, ancak zaman içindeki karşılaştırmalar aynı yöntem kullanılarak yapılmalıdır. Plazma VEGF düzeyi serum VEGF düzeyine göre POEMS sendromunun tanısında **daha özgün ve anlamlı** kabul edilmektedir. Çünkü serum örneklerinde trombositlerden salınan VEGF yanlış yüksek sonuçlara neden olabilir.
- **Yanıt süresi:** VEGF, kemoterapi veya OHKHN sonrası ilk haftalarda geçici olarak yükselir; bu nedenle zamanlamaya dikkat edilmelidir.

### 3. Nörolojik Yanıt

Nörolojik iyileşme genellikle gecikmelidir ve yavaş ilerler.

- **İlk stabilizasyon:** Ortalama 3 ayda,
- **Başlangıç iyileşme süreci:** 6 ayda,
- **Maksimum iyileşme:** 2-3 yıl içinde gözlenir (35,36).

Yanıt ölçümünde kullanılan başlıca ölçekler:

- **Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS):** Pratik, klinik kullanıma uygundur.
- **Neuropathy Impairment Score (NIS):** Daha kapsamlıdır, ancak periferik sinir uzmanlığı gerektirir.

## İZLEM VE PROGNOZ

POEMS sendromu, klinik heterojenliği ve yavaş seyreden nörolojik iyileşmesi nedeniyle uzun dönemli ve çok yönlü izlem gerektiren bir hastalıktır. İzlemede amaç, hastalık

aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavi yanıtının belirlenmesi, nükslerin erken saptanması ve eşlik eden komplikasyonların kontrol altına alınmasıdır.

### İzlem Süreci

Tedavi sonrası izlem sadece hematolojik parametrelerle sınırlı kalmamalıdır; bunun yanı sıra VEGF düzeylerinin ve fonksiyonel nörolojik bulguların da mutlaka değerlendirilmesi gereklidir (8). Bu bağlamda, tedavi sonrası en az 3-6 ay aralıklarla kapsamlı izlem önerilmektedir.

İzlemede dikkat edilmesi gereken başlıca alanlar şunlardır:

- **Hematolojik yanıt:** M-protein takibi (SPEP, IFE) ve FLC analizi.
- **VEGF düzeyi:** Hastalık aktivitesinin en duyarlı biyobelirteci olarak 3-6 ayda bir izlenmelidir.
- **Nörolojik izlem:** ONLS ve NIS gibi fonksiyonel skalalarla yapılmalıdır.
- **Endokrin disfonksiyonlar:** TSH, kortizol, testosteron gibi hormonlar düzenli izlenmeli ve replasman tedavileri gerekirse revize edilmelidir.
- **Görüntüleme:** Özellikle tedavi öncesi PET-BT ile gösterilmiş aktif lezyonlar varsa, yanıt takibi açısından görüntüleme 6-12 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır.
- **Pulmoner ve kardiyak izlem:** PH, sağ kalp yüklenmesi gibi komplikasyonlar açısından EKO, DLCO ve oksijen saturasyonu değerlendirilmelidir.

### Prognoz

POEMS sendromunun prognozu, hastalığın evresi, başlangıç tedavisine verilen yanıt ve uygulanan tedavi modalitesine göre önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Erken tanı ve uygun tedaviyle prognoz oldukça iyidir; ancak tanı geciktiğinde ciddi nörolojik disfonksiyonlar ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmalar gelişebilir.

Lokalize hastalıkla başvuran ve sadece RT ile tedavi edilen olgularda, sağkalım oranları oldukça yüksektir. Literatürde, bu grupta bildirilen 10 yıllık genel sağkalım oranı %70'in üzerindedir. RT'ye yanıt genellikle sistemik bulgular açısından hızlı olurken, nörolojik düzelme daha yavaş seyretmekte ve bazı olgularda birkaç yıla yayılabilmektedir. RT ile tam düzelme sağlanamayan hastalarda ise sistemik tedaviye geçiş yapılması gerekmektedir (20,21).

Yaygın hastalık varlığında, özellikle kemik iliği tutulumu olan hastalarda OHKHN ile elde edilen sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür. Mayo Clinic'te gerçekleştirilen geniş serilerde, OHKHN uygulanan POEMS hastalarında 5 yıllık genel sağkalım %94, progresyonsuz sağkalım ise %75 olarak bildirilmiştir. Tedavi sonrası nörolojik iyileşme hemen başlamakta; ancak maksimum düzelme genellikle 2-3 yıl içinde gerçekleşmektedir. Transplant sonrası relaps riski düşük olmakla birlikte, bazı olgularda subklinik progresyon VEGF düzeyindeki artış ya da görüntüleme bulgularıyla tespit edilebilmektedir (36).

Nörolojik prognoz, özellikle tedaviye başlama süresi ile yakından ilişkilidir. Tedavide geç kalınan olgularda kalıcı nöropatik sekeller gelişebilir ve hastalar tekerlekli sandalye kullanımına bağımlı hale gelebilir. Bu nedenle nörolojik semptomların ciddiyeti ne olursa olsun, erken ve agresif tedavi önerilmektedir.

Mortalite genellikle tedaviye yanıtızlık, eşlik eden hastalıklar veya nadiren transplantasyon komplikasyonları nedeniyle gelişir. Literatürde transplant sonrası ölüm nedenlerinin çoğunun POEMS dışı maligniteler ya da enfeksiyon gibi ikincil durumlara bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu durum, etkin bir tedavi sonrası POEMS sendromunun uzun dönem kontrol edilebilir bir hastalık haline geldiğini göstermektedir.

POEMS sendromunun prognozu uygun yönetimle oldukça iyileştirilebilir. Hastalığın heterojen doğası nedeniyle, bireyselleştirilmiş tedavi planları ve düzenli izlem stratejileri, uzun dönemli sağkalım ve yaşam kalitesinin korunmasında kritik rol oynamaktadır.

## SONUÇ

POEMS sendromu, nadir görülmekle birlikte, çok sayıda sistemi etkileyen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilen kompleks bir plazma hücre hastalığıdır. Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati ve deri değişiklikleri ile karakterize bu sendrom, genellikle atipik semptomlarla seyrettiği ve başka hastalıklarla karıştırılabildiği için tanısı çoğu zaman gecikir. Oysa erken tanı ve uygun tedavi, prognozu anlamlı ölçüde iyileştirebilmektedir.

Tanısal süreçte özellikle VEGF düzeyi gibi biyobelirteçlerin kullanımı, hastalığın ayırt edilmesinde büyük katkı sağlamakta; Dispenzieri'nin (8) 2023 güncellemesi ile tanı kriterleri daha belirgin ve sistematik hale gelmiştir. Radyolojik, laboratuvar ve nörolojik bulguların eş zamanlı değerlendirilmesi tanının doğruluğunu artırmakta, yanlışlıkla CIDP veya AL amiloidoz gibi hastalıklarla karıştırılmasının önüne geçmektedir.

Tedavide, hastalığın yaygınlığına göre planlanan bireyselleştirilmiş yaklaşımlar oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Lokalize olgularda RT ile yüksek oranlarda kontrol sağlanabilirken, yaygın hastalıkta OHKHN, immünomodülatör ajanlar ve proteazom inhibitörleri gibi sistemik tedavi yöntemleri yüksek etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte, tedavi yanıtının yalnızca hematolojik değil, biyobelirteç ve fonksiyonel nörolojik ölçütlerle de değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

İzlem süreci, olası relapsların veya progresyonun erken saptanması açısından kritik öneme sahiptir. VEGF düzeyi başta olmak üzere, nörolojik fonksiyonlar, hormonal eksiklikler ve kemik lezyonlarının düzenli izlenmesi uzun dönem başarıyı artırmaktadır.

Sonuç olarak, POEMS sendromunun yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Başta hematologlar olmak üzere nörologlar, endokrinologlar, dermatologlar ve fizik tedavi uzmanlarının koordineli çalışması, tanıdan tedaviye ve izleme kadar her aşamada hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Bu nedenle klinisyenlerin POEMS sendromuna yönelik farkındalıklarının artırılması hem tanı süresinin kısaltılması hem de etkili tedavi planlarının uygulanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Driedger H, Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy. A study of five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:301-310.
2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:311-322.
3. Demir T, Kurt D, Koç F, Evlice A. POEMS syndrome: two case reports. *Cukurova Medical Journal*. 2015;40:373-378.
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94:812-827.
5. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34:712-720.
6. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101:2496-2506.

7. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:814-829.
8. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98:1934-1950.
9. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:476-479.
10. Suichi T, Misawa S, Beppu M, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki YI, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology.* 2019;93:e975-e983.
11. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, Mauermann M, Lacy MQ, Gertz MA, Kyle RA, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust S, Dingli D, Witzig TE, Rajkumar SV, Dispenzieri A. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood.* 2011;118:4663-4665.
12. Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP, Intrator L, Degos JD, Authier FJ. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood.* 1996.
13. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Fujimaki Y, Noto Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology.* 2012;79:575-582.
14. Michizono K, Umehara F, Hashiguchi T, Arimura K, Matsuura E, Watanabe O, Fujimoto N, Okada Y, Osame M. Circulating levels of MMP-1, -2, -3, -9, and TIMP-1 are increased in POEMS syndrome. *Neurology.* 2001;56:807-810.
15. D'Sa S, Khwaja J, Keddie S, Keh RY, Smyth D, Ronneberger R, Dubash S, Sivabalasingham S, Wan S, Hoskote C, Baldeweg S, Sive J, Lunn MP. Comprehensive diagnosis and management of POEMS syndrome. *Hemasphere.* 2022;6:e796.
16. Yang H, Zhao H, Gao X, Huang X, Cao X, Zhou D, Xia W, Li J. Endocrine evaluation in poems syndrome: a cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:536241.
17. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:836-842.
18. Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A, Lohse CM, el-Azhary RA. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol.* 2013;52:1349-1356.
19. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2015 Nov;5:e009157.
20. Kourelis TV, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Kumar SK, Kapoor P, Go RS, Lust JA, Hayman SR, Rajkumar V, Zeldenrust SR, Russell SJ, Dingli D, Lin Y, Leung N, Hwa YL, Gonsalves W, Kyle RA, Dispenzieri A. Risk factors for and outcomes of patients with POEMS syndrome who experience progression after first-line treatment. *Leukemia.* 2016;30:1079-1085.
21. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Go RS, Kapoor P, Lust JA, Hayman SR, Hwa Y, Rajkumar SV, Zeldenrust SR, Russell SJ, Lin Y, Leung N, Kyle RA, Gonsalves WI, Dispenzieri A. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: an update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol.* 2016;91:585-589.
22. i J, Huang XF, Cai QQ, Wang C, Cai H, Zhao H, Zhang L, Cao XX, Gale RP, Zhou DB. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. *Am J Hematol.* 2018;93:803-809.

23. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, Adami F, Briani C, Merlini G, Giordano L, Santoro A, Nobile-Orazio E. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol.* 2017;179:748-755.
24. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1255-1257.
25. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1129-1137.
26. Warsame R, Kohut IE, Dispenzieri A. Successful use of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone to treat a case of relapsed POEMS. *Eur J Haematol.* 2012;88:549-550.
27. Li J, Zhang W, Kang WY, Cao XX, Duan MH, Zhou DB. Bortezomib and dexamethasone as first-line therapy for a patient with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes syndrome complicated by renal failure. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:2527-2529.
28. Zeng K, Yang JR, Li J, Wei Q, Yang YM, Liu T, Niu T. Effective induction therapy with subcutaneous administration of bortezomib for newly diagnosed POEMS syndrome: a case report and a review of the literature. *Acta Haematol.* 2013;129:101-105.
29. Oyama T, Taoka K, Chiba A, Masamoto Y, Ikemura M, Honda A, Maki H, Kurokawa M. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed POEMS syndrome with bone plasmacytoma harboring 17p deletion. *Int J Hematol.* 2023;117:463-467.
30. Khwaja J, Keh R, Smyth D, Lunn MP, D'Sa S, Sive J. Daratumumab-bortezomib-dexamethasone use in relapsed POEMS syndrome. *EJHaem.* 2022;3:1021-1024.
31. Sevindik OG, Mutlu YG, Aydin BB, Serin I. First-line usage of daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd) combination in a case of castleman disease variant of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome (CD-POEMS). *Hemasphere.* 2022;6:e728.
32. Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood.* 2005;106:1135.
33. Dietrich PY, Duchosal MA. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol.* 2008;19:595.
34. Stankowski-Drengler T, Gertz MA, Katzmann JA, Lacy MQ, Kumar S, Leung N, Hayman SR, Buadi F, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Serum immunoglobulin free light chain measurements and heavy chain isotype usage provide insight into disease biology in patients with POEMS syndrome. *Am J Hematol.* 2010;85:431-434.
35. Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:973-976.
36. Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, Dyck PJ, Mandrekar J, D'Souza A, Mauermann ML. Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology.* 2015;84:1981-1987.

## KRİYOGLOBÜLİNEMİ, SCHNİTZLER SENDROMU VE TEMPİ SENDROMU

### ÖZET

Kriyoglobülinemi, kanda kriyoglobülin adı verilen anormal proteinlerin varlığı ile karakterize nadir medikal bir durumdur. Dolaşımda kriyoglobülin olan hastaların çoğu asemptomatik kalır ve acil müdahale gerektirmez. Ancak küçük ve orta boyutlu kan damarlarında birikerek endotel ve uç organ hasarına ve bunun sonucu olarak bir dizi semptom da neden olabilir. Belirti ve semptomlar kriyoglobülin tipine bağlıdır. Tedavide steroid olmayan anti enflamatuvar ilaçlar, plazmaferez, steroid, sitotoksik ilaçlar hastalık şiddetine göre tercih edilebilir. Schnitzler sendromu nadir, edinsel otoenflamatuvar bir hastalıktır. Temel klinik bulguları tekrarlayan ateş, ürtikeryal döküntü, kas, kemik ve/veya eklem ağrıları ve büyümüş lenf nodlarıdır. Monoklonal IgM paraproteinemisi ile birlikte sedimentasyon, C-reaktif protein ve nötrofil artışı görülür. Tedavide IL-1 inhibitörleri kullanılır. TEMPİ sendromu çok nadir görülen, klinik önemi olan bir monoklonal gamapatidir. Bu akronim telenjektazi, yüksek eritropoetin düzeyi ve eritrositozis, monoklonal gamapati, perinefrik sıvı kolleksiyonu, intrapulmoner şunttan oluşur. Tedavide, plazma hücrelerini hedef alan yaklaşımlar ve hastalığa ilişkin semptomları azaltmaya yönelik tedaviler uygulanır.

### GİRİŞ

#### KRİYOGLOBÜLİNEMİ

Kriyoglobülinemi, kanda kriyoglobülin adı verilen anormal proteinlerin varlığı ile karakterize nadir medikal bir durumdur. Kriyoglobülinler, immünoglobulin (Ig) yapısında olup normal vücut sıcaklığının altında (<37 °C) çökelti oluştururlar ve sıcaklık artınca yeniden çözünürler. Bu gözlem ilk kez 1933 yılında bir multipl myelom hastasında rapor edilmiştir (1). “Kriyoglobülin” terimi ise 1947’de ortaya atılmış ve o dönemde kriyoglobülinlerin çeşitli hastalıklarda ortaya çıkan globülinler olduğu tespit edilmiştir (2). Kriyoglobülinemi uç organ hasarı olmadan asemptomatik olabilir ve bazen rastlantısal bir laboratuvar bulgusu olarak tespit edilebilir. Bazen de bu kriyoglobülinler küçük ve orta boyutlu kan damarlarında birikerek endotel ve uç organ hasarına ve bunun sonucu olarak bir dizi semptomu neden olabilir. Bunlar arasında purpura, deride döküntü, deri ülserleri, eklem ağrısı,

Dr. Tuba Ersal

Dr. Fahir Özkalemkaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

#### E-posta:

tubaersal@uludag.edu.tr

fahir@uludag.edu.tr

#### Anahtar Sözcükler

Kriyoglobülinemi, Schnitzler sendromu, TEMPİ sendromu

böbrek problemleri ve nöropati sayılabilir. Daha nadir olarak da gastrointestinal tutulum, kardiyak ve pulmoner tutulum görülebilir.

## KRİYOGLOBÜLİNEMİNİN KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK SINIFLAMASI

Dolaşımda kriyoglobülin olan hastaların çoğu asemptomatik kalır ve acil müdahale gerektirmez. Belirti ve semptomlar kriyoglobülin tipine bağlıdır. Kriyoglobülinler, Brouet sınıflamasına göre kimyasal ve immünojenik özellikleriyle üç tipe tanımlanmaktadır (3).

**Tip I Kriyoglobülinemi:** Çoğunlukla IgG ya da IgM tipinde olan tek tip monoklonal Ig ile karakterizedir. B-hücreli lenfoproliferatif veya hematolojik hastalık [multipl myelom, Waldenström makroglobülinemisi, kronik lenfositik lösemi veya önemi belirlenememiş monoklonal gamapati (MGUS) gibi protein sekrete eden monoklonal gamapatiler] durumlarında gelişir (4).

**Tip II Kriyoglobülinemi:** Poliklonal Ig'ler ve bir veya daha fazla monoklonal Ig'ler immün kompleks yapar. En çok görülen form monoklonal IgM ve poliklonal IgG (mikst monoklonal kriyoglobülinemi) kombinasyonudur. Monoklonal IgM, romatoid faktör (RF) aktivitesindedir ve IgG'nin Fc kısmına bağlanır. Bunlar da bir antijene [örneğin hepatit C virüsü (HCV) gibi] bağlanırlar. Tüm bu kimyasal etkileşimler sonucu IgG-IgM kompleksi güçlü bir şekilde stabilize olur (5). Tip II kriyoglobülinemi sıklıkla HCV enfeksiyonu, aşılardan, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), otoimmün hastalıklar [sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu (SS), erişkin başlangıçlı Still hastalığı] ve lenfoproliferatif bozukluklar ile ilişkilidir.

**Tip III Kriyoglobülinemi:** Kriyoglobülinler bu alt tipte poliklonal IgG (tüm izotipler) ve poliklonal IgM tipindedir; bu hastalarda sıklıkla otoimmün hastalığa, daha nadir olarak da enfeksiyonlara (en sık HCV) sekonder gelişir.

Tip II ve III, hem IgG hem de IgM komponenti olduğundan mikst kriyoglobülinemi olarak adlandırılırlar. Klinik özellikleri benzerdir (6).

## ETİYOLOJİ

**Tablo 1. Kriyoglobülinemide etioloji**

| Kriyoglobülinemi alt tip        | Etiyoloji   |
|---------------------------------|---|
| <b>Tip I kriyoglobülinemi</b>   | B-hücreli lenfoproliferatif veya hematolojik hastalık (multipl myelom, Waldenström makroglobülinemisi, kronik lenfositik lösemi veya MGUS gibi protein sekrete eden monoklonal gamapatiler) |
| <b>Tip II kriyoglobülinemi</b>  | HCV enfeksiyonu<br>Aşılardan<br>HBV enfeksiyonu<br>HIV<br>Otoimmün hastalıklar (SLE, Sjögren sendromu, erişkin başlangıçlı Still hastalığı)<br>Lenfoproliferatif bozukluklar                |
| <b>Tip III kriyoglobülinemi</b> | Otoimmün hastalıklar<br>Enfeksiyonlar (en sık HCV)  |

MGUS: Önemi belirlenememiş monoklonal gamapati, HCV: Hepatit C virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, SLE: Sistemik lupus eritematozus

## EPİDEMİYOLOJİ

Kriyoglobülinemi nadir görülen bir durumdur ve 100,000 kişiden yaklaşık 1'inde klinik olarak anlamlı olup, Güney Avrupa'da daha yüksek bir prevalans gözlenmektedir (4). Kriyoglobülinemi bazı spesifik hastalıklarda; HIV ile enfekte bireylerde %15-20, HCV ile enfekte bireylerde %40-65 ve HIV/HCV koenfeksiyonu olanlar bireylerde %90'ın üzerinde tespit edilebilir (7,8,9,10,11).

Kriyoglobülinemi daha çok erişkinleri etkiler ve kadınlarda daha yüksek insidansa sahiptir. Olgu serilerine göre tip I kriyoglobülin olguların %5-25'ini oluşturur. HCV enfeksiyonu ve diğer ilişkili hastalıkların dağılımı ile ilişkili olarak, prevalansta coğrafi farklılıklar kaydedilmiştir. Altta yatan çeşitli koşullarla ilişkisi nedeniyle, kriyoglobülinemi epidemiyolojisi genetik, çevresel ve enfeksiyöz faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimi yansıtmaktadır (4).

## PATOFİZYOLOJİ

Kronik immün uyarı ve lenfoproliferasyon, kriyoglobülinleri oluşturan yüksek düzeylerde mono, oligo veya poliklonal Ig üretimine yol açar. Bunlar kanda dolaşırlar ve çökebilirler. İmmün kompleks şeklinde küçük-orta büyüklükteki kan damarlarında birikir; vasküler tıkanıklık ve enflamasyona sebep olur. Bu birikim enflamatuvar cevabı tetikler, endotel yaralanması ve lenfosit, makrofaj gibi immün hücrelerin bölgeye gelmesine neden olur. Ek olarak, immün kompleksler kompleman sistemini aktive ederek enflamasyon ve doku hasarına katkıda bulunur. Sıklıkla etkilenen organlar; deri, böbrekler ve periferik sinirler olup purpura, glomerülonefrit ve nöropati gibi klinik belirtiler verir (4).

Tip I'de monoklonal komponent sıcaklık ve konsantrasyona bağlı olarak kristalize olur ve çöker (12). Kriyoglobülinlerin soğuk ısıda çöktüğü tanımlansa da bu durum yüksek konsantrasyonlarda oda ısısında da görülebilir (2). Bu, neden distal ekstremite (düşük sıcaklık) ve böbreklerin (ultrafiltrasyonun sonucu olarak artmış konsantrasyon) majör tutulum alanları olduğunu açıklayabilir (13). Tip II/III kriyoglobülinemide kriyopresipitasyon, romatoid faktör (RF) aktivitesi ve kompleman fiksasyonu ile poliklonal IgG ve IgM arasında immün kompleks oluşumu ortamında gerçekleşir. Kriyopresipitasyon, IgM veya IgG bileşenleri tarafından ayrı ayrı indüklenemez ve spesifik antijen-avidite IgG molekülleri gerektirir (14).

Kriyoglobülinin patojenik mekanizması en iyi HCV-ilişkili kriyoglobülinemide tanımlanmıştır. HCV, RF tanımlayan poliklonal IgG molekülüne bağlanan monoklonal bir IgM sekrete eden klonal bir B-hücre genişlemesine neden olur. IgM, immün kompleksler oluşturmak için anti-HCV IgG ile etkileşime girer. Bu immün kompleksler endotel hücreleri üzerindeki C1q reseptörlerine C1q aracılığıyla bağlanarak enflamatuvar hücre alımını teşvik eder ve vaskülit oluşturur. Bunun aksine, tip I'deki kriyoglobülinlerin altında yatan patogenez, minimal enflamatuvar yanıtla birlikte küçük kan damarı tıkanmasıdır (13).

## KLİNİK BULGULAR

**Deri Belirtileri:** Deri belirtileri tip I'de en sık görülen belirtidir ve %69-86 oranında gözlenmektedir. Purpura (%70), livedo retikülaris, Raynaud fenomeni, akrosiyanozis, deri nekrozu, ülser (%30) ve daha az dijital gangren şeklinde olabilir. Deri bulguları sıklıkla akral bölgelerde (distal uzuvlar, burun, kulak) ve soğuk maruziyeti ile tetiklenebilir. Miks kriyoglobülinemide purpura %90 hastada görülür.

**Ekstrakutanöz Hastalık:** Tip I'de nörolojik tutulum (periferik nöropati %19-44), eklem tutulumu (artralji %28), renal tutulum (%30) görülebilir. Periferik nöropati ağrıdır;

daha çok alt ekstremitelerde ve çoğunlukla duysal hasar (ama motor tutulum da olabilir) şeklindedir. Renal tutulum; proteinüri, mikroskopik hematüri, kreatinin artışı ve/veya hipertansiyon şeklindedir ve daha çok IgG kriyoglobülinemide, IgM'e göre daha sıktır (15). Çoğu renal biyopside immün hücre infiltrasyonu, glomerül trombüsü, mikrotübüler kriyoglobülin agregatları içeren kriyoglobülin depositleri ile membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) görülür.

**Hiperviskosite:** Tip I'de kriyokrit düzeyi arttığında hiperviskosite semptomları (ağız ve burun kanaması, bulanık görme, ani duyma kaybı, kalp yetmezliği, bilinç bulanıklıkları) görülebilir. Sıklıkla da IgM alt tipinde, M-protein düzeyi 4 g/dL'yi aştığında görülür.

Diğer nadir tutulum alanları (<5%) gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, kardiyak ve pulmoner alanlar olabilir.

**Gastrointestinal Sistem Tutulumu:** Abdominal ağrı, kanama veya perforasyon görülebilir. Bu gastrointestinal belirtiler mezenterik arteriel ve kapillerleri de içine alan distal vaskülit ile ilişkilidir.

**Santral Sinir Sistemi Tutulumu:** Akut, subakut nörolojik defisitler, baş ağrısı, nöbet ve bazı hastalarda serebrovasküler olaylar görülebilir.

**Kardiyak Belirtiler:** Kardiyak belirtiler nadirdir ancak artmış mortalite ile ilişkilidir. Mikrovasküler hastalık gelişir ve ciddi kalp yetmezliğine sebep olabilir. Postmortem incelemelerde koroner arteriollerde nekrotizan vaskülit gösterilmiştir. Geniş koroner arterlerdeki lezyonlar myokardiyal enfarktüse neden olabilir. Akut perikardit daha yaygındır ve nadiren komplikasyonlardan sorumludur.

**Pulmoner Belirtiler:** Dispne, öksürük veya plörezi gibi solunum yolu bulguları, mikst kriyoglobülinemili hastalarda tip I kriyoglobülinemili hastalara göre daha sık görülür. Bu hastalarda küçük hava yolu hastalığı ve gaz değişiminde bozulma olabilir.

## TANI

Kriyoglobülinemi tanısı, klinik belirtilerle birlikte serumda kriyoglobülin varlığına dayanmaktadır. Serum ayrılmadan önce, çökelmeyi önlemek için, örneklerin transfer ve santrifüj işlemi 37 °C'de yapılmalıdır. Tip I'de 1-4 °C'de çökme genellikle saatler içinde gerçekleşir. Mikst tiplerde ise çökme gecikebileceğinden örnekler 7 gün boyunca saklanmalıdır. Testin tanısallığını artırmak için örnek en az 5 mL olmalıdır; çünkü eser miktarda kriyoglobülin saptanması bile klinik olarak önemli olabilir. Kriyoglobülin saptandığında eğer mümkünse kriyokrit düzeyi verilmelidir. Kriyokrit düzeyi tip I'de daha yüksek, tip III'de en düşüktür (tip I'de %50'den fazla olabilir, tip II ve III'de sıklıkla %5'den azdır) (16). Hastalık belirtileri ile kriyokrit arasındaki ilişki zayıftır (17,18), ancak yüksek kriyokritin hastalığın semptomatik olma olasılığını artırdığı bildirilmiştir (19).

RF ve kompleman çalışmaları (C3, C4, CH50) değerlendirmenin bir parçasıdır. Mikst tiplerde RF artar ve kompleman (özellikle C4) azalır, ancak tip I'de anormal olabilir (20,21).

## AYIRICI TANI

Kriyoglobülinemide klinik prezentasyon küçük ve orta boyutlu damarları etkileyen diğer vaskülitlerle benzer olduğundan tanıda dikkatli olunmalıdır. Kriyoglobülinemi ayırıcı tanısına ANCA ilişkili vaskülitler (Wegener, Churg-Strauss ve mikroskopik poliarteritis nodoza), IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası), kutanöz küçük damar vaskülit, hipersensitivite vaskülit, konnektif doku hastalığı (SLE, romatoid artrit, SS) ile ilişkili vaskülitler alınmalıdır. Ayrıca trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik

sendrom gibi diğer trombotik ve embolik bozukluklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ek olarak, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda kriyoglobülinemi olmadan artralji ve membranoproliferatif nefrit gelişebileceği unutulmamalıdır.

## TEDAVİ

Klinik pratikte, altta yatan hastalıkların çeşitliliği nedeniyle kriyoglobülin sendromunu tedavi etmek zordur. Asemptomatik hastalar genellikle herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymazlar. Genel yorgunluk, artralji ve miyalji gibi hafif semptomları kontrol etmek için genellikle steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID) reçete edilir. İlerleyici böbrek yetmezliği, distal ekstremitelerde nekroz veya kontrolsüz nöropati gibi orta ila şiddetli semptomları olan hastalar ise plazmaferez ve/veya steroid ve/veya sitotoksik ilaçlar gibi daha ağır tedavilere ihtiyaç duyarlar.

**Tip 1 Kriyoglobülinemi Tedavisi:** Semptomatik hastalarda tedavi, altta yatan hematolojik malignitenin tedavisidir. Lenfomada kombinasyon kemoterapileri, multipl myelomda bortezomib, talidomid, lenalidomide veya alkilleyici ajanlar kullanılır (20). Multipl myelom ilişkili kriyoglobülinemide olog kök hücre nakli gündeme gelebilir. Plazma hücre proliferasyonu gösteren IgG MGUS plazma hücrelerini hedefleyen multipl myelom ilaçları ile tedavi edilirken, lenfoplazmositik proliferasyon gösteren IgM MGUS'da genellikle rituksimab tercih edilir (22). Plazma değişimi ciddi renal tutulumu veya yaygın bacak nekrozu olan seçilmiş olgularda gereklidir (15). Soğuk, kriyoglobülin oluşumunu artırabilir bu nedenle düşük ısıya maruziyetten kaçınılmalıdır (15,23).

**Mikst Kriyoglobülinemi Tedavisi:** HCV dışı mikst kriyoglobülineminin nadir görülmesi nedeniyle, kanıta dayalı tedavi önerileri sunmak zordur. Ayrıca, enfeksiyöz olmayan kriyoglobülinemi tedavisi hem hematologlar tarafından sağlanır ve tedavi felsefeleri disiplinler arasında farklılık gösterebilir. Bir neden tespit edilemediğinde altta yatan hastalığın tedavisi her zaman mümkün değildir. Açık hematolojik malignitesi olan hastalarda, maligniteyi tedavi etmek ve tedaviyi hastalığın yaygınlığına ve organ disfonksiyonuna göre değiştirmek tercih edilir. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden belirtileri olan hastalar, immün kompleks oluşumunu bastırmak için acil müdahaleye ihtiyaç duyar. Bu, diğer sistemik vaskülitlerde kullanılan immünosupresif tedavi (IST) ile gerçekleştirilir. IST genel olarak yüksek doz kortikosteroidler, siklofosamid, rituksimab ve plazmaferezi temel alır.

IST'nin amacı, son organ hasarını durdurmaktır ve tedavi hedefine ulaşıldığında doz mümkün olan en düşük doza indirilmeli ve mümkünse kesilmelidir. Rituksimab, B-hücresi depleasyonu yaparak IST'de önemli bir unsur oluşturmaktadır. Genellikle 375 mg/m<sup>2</sup>lik dört haftalık dozlar verilir (24). Rituksimabın kortikosteroidlerle birlikte kullanılması klinik yanıt, böbrek yanıtı ve immünolojik yanıt (bazal kriyoglobülin düzeyinde %50 azalma ve/veya serum C4 düzeyinde %50 artış) açısından en büyük faydayı sağlamıştır (25). Bu kombinasyon, tek başına kortikosteroidlerden veya bir alkilleyici ile birlikte kortikosteroidlerden daha etkilidir. Bununla birlikte, rituksimab ve kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonlarda dokuz kat artış görülmüş (özellikle prednizon dozu 50 mg/gün olduğunda), ancak sağkalım üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. Başta siklofosamid (günde bir kez 2 mg/kg oral veya ayda bir kez 500-750 mg/m<sup>2</sup> intravenöz puls) olmak üzere alkilleyiciler geçerli bir tedavi seçeneğidir. Fludarabin-siklofosamid-rituksimab rejiminin lenfoma ile ilişkili refrakter kriyoglobülinemili 7 hastada etkili olduğu gösterilmiştir (26). Hayatı veya organları tehdit eden olaylarda siklofosamid, puls kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilir

(3 gün boyunca intravenöz metilprednizolon 500-1000 mg ve ardından steroidin azaltılması). Mikst kriyoglobülinemide plazma değişimine yanıt hastaların %70-80'inde görülür (27) ve plazma değişimi, ciddi hastalık belirtileri (MPGN, bacak ülserleri) veya pulmoner kanama veya intestinal vaskülit gibi hayatı tehdit eden olaylar durumunda rasyonel bir tedavi seçeneğidir. Kriyoglobülin çökmesini önlemek için değişim solüsyonu vücut sıcaklığına kadar ısıtılmalıdır (28).

Hastalığın şiddetinin belirlenmesi hastaların en iyi nasıl tedavi edileceği hususunda kılavuzluk eder. Hafif hastalık belirtileri genellikle lezyonsuz peteşiyal döküntü, belirgin organ hasarı olmaksızın artralji ve hafif duyuşal nöropatiyi içerir. Altta yatan hastalık varsa tedavisi gerekir. Altta yatan hastalık tedavi ile kontrol edilebilirse IST seçimi opsiyoneldir. Altta yatan hastalık yoksa, düşük doz kortikosteroid veya kolşisin kullanılabilir. Orta ila şiddetli hastalıkta prezentasyon; ilerleyici nöropati, pulmoner vaskülit, inme veya bilişsel bozukluk olarak ortaya çıkan merkezi sinir sistemi (MSS) vaskülit, kanama ve karın ağrısı ile ilişkili gastrointestinal vaskülit, dijital iskemiye içerir. Tedavide IST'de birinci sırada ritüksimab+kortikosteroid, siklofosamid+kortikosteroid kullanılabilir. İkinci sırada ise plazma değişimi, azatioprin, Mikofenolat mofetil yer alır. Diğer seçenekler fludarabin, metotreksat, siklosporin A, melfalan+/- prednisolondur (13).

Hayatı tehdit eden/hızlı ilerleyen hastalık (hızla progresif glomerülonefrit, gastrointestinal iskemi, MSS tutulumu ve pulmoner kanama) durumlarında plazma değişimi+plazma değişimi+kortikosteroid+ritüksimab, siklofosamid ritüksimaba alternatif olabilir (13).

Uygulanan tedaviyle yanıt sağlanırsa, nüksler gelişebileceğinden, her 3 ayda bir yakın izlem planlanır. Remisyon 2 yıldan daha uzun süre devam ederse izlem yılda iki kez olacak şekilde planlanabilir. İzlemler sırasında, ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile remisyon durumu değerlendirilmelidir. Her kontrolde rutin tam kan sayımı, biyokimya paneli, kriyoglobülin ölçümü (ve tanı sırasında mevcutsa monoklonal protein ölçümü), başvuru sırasında anormale RF ve kompleman ölçümleri, idrar tahlili ve proteinüri için 24 saatlik idrar ölçümü yapılmalıdır. Maligniteler, özellikle de kronik viral hepatitli hastalarda hepatoselüler karsinom ve MGUS veya konnektif doku hastalığı olan hastalarda hematolojik maligniteler için izlem yapılmalıdır (29,30,31).

Enfeksiyonla ilişkili mikst kriyoglobülinemi tedavi prensipleri, enfeksiyöz olmayan mikst kriyoglobülinemide kullanılanlar ile benzerdir. HCV-CV aktivitesi genellikle viremi ile ilişkili olduğundan, tedavi bu nedensel etkeni hedeflemeye odaklanmalıdır. Şiddetli olgularda genellikle IST ve ardından antiviral tedavi önerilir. HCV ilişkili mikst kriyoglobülinemide temel klinik amaç, organ komplikasyonları ve lenfoproliferatif hastalık gelişiminden kaçınmak için HCV'nin erken eradikasyonu olmalıdır. Kriyoglobülinemili HCV-pozitif hastaların artık pan-genotipik antiviral rejimlerle (sofosbuvir veya velpatasvir ve glecaprevir veya pibrentasvir gibi) başlangıç tedavisi almaları önerilmektedir. HCV genotipleme ve alt tiplendirme yapılmalıdır, ancak başlangıç tedavisi hala önemlidir. Yeni direkt etkili antivirallerle (DAA) induksiyon tedavisinden 2-3 hafta sonrası %90-100 oranında eradikasyon sağlanmaktadır.

IST, şiddetli vaskülitli (şiddetli böbrek disfonksiyonu, deri nekrozu, gastrointestinal sistem veya MSS tutulumu) hastalarda vazgeçilmezdir. Klasik olarak, glukokortikoidler, siklofosamid veya azatioprin, diğer sistemik vaskülitlere benzetilerek kullanılmıştır, ancak mikst kriyoglobülinemide etkililiğini gösteren klinik çalışma yoktur. Çok şiddetli olgularda (pulmoner hemoraji veya ilerleyici böbrek yetmezliği) veya hiperviskozite sendromu varsa, genellikle plazmaferez yapılır. Ritüksimab, mikst kriyoglobülinemi hastaları için en iyi biyolojik ajan seçeneği olarak kabul edilmektedir; kullanımında hem

faydaları hem de riskleri göz önünde bulundurmalıdır. DAA'lerin eş zamanlı mı yoksa ardışık olarak mı uygulanması gerektiği hala tartışılmaktadır (32).

HCV olmayan enfeksiyöz kriyoglobülinemide terapötik yaklaşımlar üzerine yapılan çalışmalar, bu hastalığın nadirliği göz önüne alındığında sınırlıdır. Anti-enfeksiyöz tedaviler ile (antiviral veya antibakteriyel), IST olmadan bile, sürdürülebilir bir yanıt elde etme olasılığı yüksektir. Tek başına IST kullanımı, tedaviye zayıf bir yanıtla sonuçlanmıştır. Rituksimab (ve diğer IST formları) yalnızca eş zamanlı anti -HBV ve/veya anti -HIV tedavileri alan hastalara verilmelidir (13).

## KOMPLİKASYONLAR-PROGNOZ

Yaygın komplikasyonlar arasında böbrek yetmezliği ve lenfoproliferatif bir bozukluğun gelişimi yer almaktadır. Kriyoglobülinemi ile ilişkili komplikasyonlar tipik olarak prognoz sonuçlarını etkiler. Prognoz büyük ölçüde komorbiditelere, bunların ciddiyetine ve tedavinin etkinliğine bağlıdır (33). HCV ilişkili kriyoglobülinemi vaskülitinde 5 yıllık mortalite oranı yaklaşık %25'tir (34). Prognoz, karaciğer fibrozisi dışında çoğunlukla böbrekler, MSS, kalp ve gastrointestinal sistemin durumuna bağlıdır.

## SCHNİTZLER SENDROMU

### GİRİŞ

Schnitzler sendromu, ilk kez 1972 yılında Fransız dermatolog Liliane Schnitzler tarafından tanımlanan nadir, edinsel oto-enflamatuvar bir hastalıktır (35). Temel klinik bulguları tekrarlayan ateş, ürtikeryal döküntü, kas, kemik ve/veya eklem ağrıları ve büyümüş lenf nodlarıdır. Hastalarda organomegali, halsizlik, kilo kaybı, asteni de görülebilir. Ortalama başlangıç yaşı 50-55'tir ve hafif bir erkek baskınlığı vardır. Monoklonal Ig M paraproteinemi ile birlikte sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil artışı görülür. Tedavide etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaç anakinradır (36). Hastaların %15-20'inde lenfoproliferatif hastalık gelişir (37). Hastalığın prognozu lenfoproliferatif hastalık gelişimine bağlıdır. Tedavi edilmeyen hastalarda sürekli enflamasyonun yarattığı majör komplikasyon ise AA amiloidoz gelişimidir (38,39).

### PATOGENEZ

Patofizyolojisi tam anlaşılamamış olmakla birlikte birçok özelliği edinilmiş oto-enflamatuvar bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin, özellikle de interlekin (IL)-1 $\beta$ 'nin aktivasyonu, hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Monoklonal gamapati ile klinik bulgular arasında bağlantı henüz net bilinmemektedir (36).

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Ortalama 50-55 yaş civarında başlar, erkeklerde biraz daha sıktır. En sık klinik bulguları ürtikeryal döküntü, tekrarlayan ateş, kas, kemik ve/veya eklem ağrıları ve büyümüş lenf nodlarıdır. Halsizlik, kilo kaybı, miyalji, asteni, nöropati gibi non-spesifik semptomlar da görülebilir (37).

### Ürtikeryal Döküntü

Tekrarlayan ürtikeryal döküntü çoğu hastada ilk semptom olarak, belki de diğer semptomlardan aylar hatta yıllar önce çıkar. Lezyonlar pembe- kırmızı, hafif papül veya plak şeklindedir ve deri yüzeyinde değişiklik yapmaz. Uzunlar ve gövdede yerleşir.

Yüz, avuç içi ve tabanlar korunmuştur. Lezyonlar 24 saatten kısa sürer ve yara izi bırakmadan iyileşir. Erupsiyonların sıklığı değişkendir, günlükten yılda birkaç defaya kadar değişir. Klasik ürtikerden farklı olarak çoğunlukla kaşıntı yoktur. Anjiyoödem nadirdir. Antihistaminikler etkili değildir (40). Histopatolojik incelemede nötrofilik ürtikeryal dermatozis görülür (41).

### Ateş

Schnitzler sendromunda tekrarlayan ateş hastaların çoğunda görülür. Ateş 40 °C üzerine çıkabilir, ancak üşüme görülmez ve genelde iyi tolere edilir. Ateş ataklarına kas-iskelet ağrısı eşlik edebilir. Ateş periyodik patern göstermez, sıklığı değişkendir, günlükten yılda birkaç defaya kadar değişirebilir (40).

### İskelet-Kas Tutulumu

Hastaların yaklaşık üçte ikisini etkilemektedir. Eklem ağrısı sıktır ancak artrit beklenmez. Kemik ağrısı karakteristik bulgudur. Daha çok alt ekstremiteleri (tibia, femur veya pelvis) etkiler. Ancak ağrı vertebra, kol ve klavikulada da görülebilir (40).

### Lenfadenopati ve Hepatosplenomegali

Palpable lenf nodları hastaların yaklaşık %45'inde görülürken, üçte birinde de karaciğer veya dalak büyümesi gözlenir (39,42). Lenf nodları genellikle aksiller ve inguinal bölgede bazen de boyunda olabilir, multipl olabilir ve boyutları 2-3 cm'e ulaşabilir. Biyopsilerinde non-spesifik enflamasyon gözlenir (43).

## LABORATUVAR

Laboratuvar tetkiklerinde enflamasyon belirteçlerinin [eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP, nötrofil sayısı] artışı izlenir. ESR yüksekliği (%95), lökositoz (%76) monoklonal IgM gamapati ve kappa hafif zinciri (%89) gözlenen laboratuvar bulgularındandır. Daha az sıklıkla (<%10) monoklonal IgG gamapati görülür (varyant Schnitzler sendromu) (36). Kronik ve sürekli enflamasyon anemisi ve trombositozaya yol açabilir (40). Anormal kemik morfolojisi görülebilir (%62) (çoğunlukla klasik X-ray ile değerlendirilir) (37). Yine anormal remodeling ile ilişkili olarak alkalin fosfataz yüksekliği görülebilir (40).

## TANI KRİTERLERİ

Schnitzler sendromunda ilk tanı kriterleri 2001 yılında Lipsker ve ark. (42) tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler; ürtikeryal döküntü ve monoklonal IgM komponenti ile birlikte ateş, artralji veya artrit, kemik ağrısı, palpabl lenf nodları, karaciğer veya dalak büyümesi, ESR yüksekliği, lökositoz, anormal kemik morfolojisi bulgularından en az 2'sinin varlığı şeklindedir (42). Bu kriterler 2012 yılında Strasbourg'da güncellenmiştir. Strasbourg tanı kriterlerinde; kronik ürtikeryal döküntü ve monoklonal IgM veya IgG varlığı zorunlu kriterlerdir. Tekrarlayan ateş, anormal kemik remodelinginin objektif bulguları (kemik ağrısı olsun/olmasın), deri biyopsisinde nötrofilik dermal infiltrat, lökositoz ( $\geq 10000/\text{mm}^3$ ) ve/veya CRP ( $\geq 30 \text{ mg/L}$ ) yüksekliği minör kriterlerdir. Kesin tanı için 2 zorunlu kriter varlığı ve eğer M proteini IgM tipi ise en az 2 minör kriter, IgG tipi ise 3 minör kriterin olması gereklidir. Olası tanı için 2 zorunlu kriter varlığı ve eğer M proteini IgM tipi ise en az 1 minör kriter, IgG tipi ise 2 minör kriterin olması gereklidir (37).

## AYIRICI TANI

Deri lezyonları ve/veya enflamatuvar fenotip için; erişkin başlangıçlı Still hastalığı, monogenik oto-enflamatuvar sendromlar, ürtikeryal vaskülitler, kriyoglobülinemik vaskülitler, SLE, kronik idiyopatik ürtiker alınmalıdır. Monoklonal gamapati ayırıcı tanısında ise MGUS yer almalıdır (40).

## TEDAVİ VE İZLEM

Schnitzler sendromu, IL-1 inhibitörlerinin kullanımından önce tedavisi oldukça zor bir hastalıktı. Birçok tedavi kullanılmasına rağmen, yüksek doz ve uzun süreli steroid dışında, hiçbir kalıcı bir remisyon sağlayamamıştır (44). IL-1 inhibitörleri bu hastaların yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. Artık IL-1 inhibitörleri, Schnitzler sendromu için yüksek etkinlik, hızlı yanıt ve az sayıda yan etki ile ilk basamak tedavidirler. IL-1 blokaj tedavisinde anakinra, canakinumab ve rilonacept kullanılan ajanlar arasındadır. Tedavide etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaç anakinradır. Bir IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, semptomları ilk enjeksiyondan sonra saatler içinde azaltır. Ancak kısa yarı ömrü nedeni ile günlük kullanımı gereklidir. Diğer tedavi seçenekleri; kolşisin (44), tocilizumab (45), ibrutinib (46) olarak sayılabilir.

Hastalık uzun sürelidir. Hastalığın prognozu lenfoplazmositik lenfoma, Waldenström makroglobülinemisi, Richter lenfoma, marjinal zon lenfoma veya IgM multipl myelomun da içinde yer aldığı lenfoproliferatif hastalık gelişimine bağlıdır (47). Hastaların %15-20'sinde lenfoproliferatif hastalık gelişir (37). Lenfoma ve Waldenström makroglobülinemisi genellikle hastalık başlangıcından 10-20 yıldan sonra gelişir.

İzlem; klinik değerlendirmeyi, 3 ayda bir tam kan sayımı ve CRP ölçümünü ve genellikle önerildiği gibi MGUS varlığı açısından değerlendirmeyi içermelidir. Hastalığın prognozu lenfoproliferatif hastalık gelişimine bağlıdır. Tedavi edilmeyen hastalarda sürekli enflamasyonunun yarattığı majör komplikasyon ise AA amiloidoz gelişimidir.

## TEMPİ SENDROMU

### GİRİŞ

TEMPİ sendromu; çok nadir görülen, klinik önemi olan bir monoklonal gamapatidir (MGCS). Sykes ve ark. (48) tarafından 2011 yılında tanımlanan bir akronimdir. Bu akronim 6 hastalık bir serideki klinik özellikler [telenjiyektazi, yüksek eritropoetin (EPO) düzeyi ve eritrositozis, monoklonal gamapati, perinefrik sıvı koleksiyonu, intrapulmoner şunt] ile oluşturulmuştur. TEMPİ sendromu genellikle 5. dekatta başlar, herhangi bir etnik veya coğrafik yakınlık göstermez (49). Oldukça nadir bir antite olması ve başlangıç bulgu ile semptomlarının nonspesifik özellik göstermesi, tanı konulamamasına ya da yanlış tanı konulmasına (örneğin polisitemia vera veya MGUS) yol açabilir.

Sykes tarafından önerilen tanı, telenjiyektazi, yüksek EPO düzeyi, eritrositoz ve monoklonal gamapatiyi içeren majör tanı kriterleri ile klinik bulgulara dayanır. Perinefrik sıvı koleksiyonu ve intrapulmoner şunt minör tanı kriterleridir. Akronimde olmayan diğer bir kriter venöz trombozdur.

Günümüzde tedavi stratejileri altta yatan plazma klonunun ortadan kaldırılmasını ve TEMPİ ilişkili semptomların rahatlatılmasını hedefler (49). Uygun tedavi ile bu hastaların prognozu genelde iyidir. Ancak agresif hastalık ya da relaps/refrakter olgularda fatal seyir görülebilir (50,51).

## PATOGENEZ

TEMPİ sendromunun patogenezi hakkındaki bilgiler oldukça azdır. Plazma hücrelerini hedefleyen tedavilere oldukça iyi yanıt alınması patogenezi anormal plazma hücre klonu veya monoklonal gamapatinin merkezi rol oynadığını göstermektedir (49).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

TEMPİ sendromunun klasik pentadı, telenjektazi, yüksek EPO düzeyi ve eritrositoz, monoklonal gamapati, perinefrik sıvı kolleksiyonu ve intrapulmoner şanttır. Ancak hastalığın başlangıcında tüm özellikler görülmeyebilir. Telenjektazi, eritrositoz, monoklonal gamapati hastalığın başlangıç belirtileri iken perinefrik sıvı kolleksiyonu ve intrapulmoner şant hastalığın ilerleyen döneminde görülebilir. TEMPİ akroniminde olmayan venöz tromboz, spontan intrakraniyal kanama ve asit diğer önemli özelliklerdendir.

Telenjektazi; TEMPİ sendromunun temel komponentlerindedir. Tipik olarak yüzde, göğüs ve sırtın üst kısmında, üst ekstremitelerde bulunur. Bazı hastalarda eller, dudaklar, alt ekstremiteler, oral ve nazal mukozaya, posterior orofarinks, tırnak lunulaları etkilenir. Telenjektazinin klasik morfolojisi spider anjiom veya küçük punktata kırmızı leke şeklindedir.

Yüksek serum EPO düzeyi ve eritrositoz; eritrositoz TEMPİ sendromunda sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Bu nedenle birçok hasta yanlışlıkla polisitemia vera tanısı alır ve flebotomi ya da hidroksiüre tedavisi başlanır. Yüksek serum EPO düzeyi ise tanı anında tüm hastalarda görülür. EPO düzeyi hastalar arasında belirgin olarak farklılık gösterebilir (aralık 78-8144 mIU/mL) ve artma eğilimi gösterir. Etkili tedavi ile serum EPO düzeyleri belirgin olarak düşer. Bu sebeple tedavi cevabının izleminde kullanılabilir. Aynı zamanda serum EPO düzeylerindeki artış hastalık progresyonunu ve relapsı göstermede en duyarlı belirteçtir.

Monoklonal gamapati; TEMPİ sendromunun ayırıcı özelliğidir. IgG kappa baskın olan tipidir. Serum monoklonal protein düzeyi tipik olarak <3g/dL'dir. Serbest hafif zincir, serbest hafif zincir oranı ve Bence-Jones protein testleri genellikle normaldir. TEMPİ sendromlu hastalarda kemik iliği plazma hücre oranı tipik olarak <%10'dur ve multipl myelom tanımlayıcı olay yoktur.

Perinefrik sıvı kolleksiyonu; tek ya da çift taraflı olabilir. Sıvı belli bir düzeye ulaştığında hastada abdominal dolgunluk, yan ağrısı, bulantı, hipertansiyon ya da abdominal kitleye yol açabilir. Sıvı saptandığında sterildir ve serum ile aynı kimyasal kompozisyondadır (48). İntrapulmoner şant; TEMPİ sendromunun diğer tipik bulgusudur. Progresif olarak artan şant hipoksemi ile sonuçlanabilir. Egzersiz ile olan siyanoz ve dispne TEMPİ sendromunda tedavi başlamayı gerektiren sık iki nedendir. Bazı hastalar sürekli yüksek konsantrasyonda oksijene ihtiyaç duyarlar. <sup>99m</sup>Tc makro agregat albümin sintigrafisi intrapulmoner şantın kantitatif ölçümü için en iyi yöntemdir (49).

Diğer bulgular arasında atopi, staz, dermatit, hemanjiom benzeri lezyonlar, kırmızı makül, mor anjiomatöz papül (50,51), kutanöz ülser, tırnakta çomaklaşma (52), siyanoz (53), seröz kaviter effüzyonlar (53), venöz tromboz (54), intrakraniyal kanama sayılabilir.

## TANI

Hastalığın nadir olması ve non spesifik semptomları tanıyı zorlaştırmaktadır. Tanı için detaylı anamnez, fizik muayene ve monoklonal protein değerlendirmesi (protein

elektroforezi, immünoфикsasyon ve serum serbest hafif zincir), EPO düzeyi, kemik iliği biyopsisi, <sup>99m</sup>Tc makro agregat albümin akciğer perfüzyon sintigrafisi, batin bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılmalıdır.

## TEDAVİ VE İZLEM

TEMPİ sendromunda tedavi iki ana başlıkta toplanabilir: Birincisi altta yatan plazma hücre klonunu multipl myelomda olduğu gibi plazma hücrelerini hedef alan tedavilerle ortandan kaldırmaktır. İkincisi ise TEMPİ ilişkili semptomları (eritrositoz, perinefrik effüzyon, hipoksi gibi) azaltmaya yönelik tedavilerdir.

Bortezomib, daratumumab, lenalidomid, yüksek doz melfalan, olog kök hücre nakli gibi plazma hücrelerini hedef alan tedaviler genellikle etkilidir ve oldukça hızlı yanıt alınır. Birinci sıra tedavi (bortezomib bazlı rejimler) ile klinik iyileşme oranı %80'in üzerindedir. Nadir görülen bu antitede hastaların sağkalımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Olgu bazlı veriler mevcuttur (53,55). Uygun tedavi ile relaps veya refrakter olan hastalar için bile prognoz bazen iyi olabilir. Ancak agresif hastalık ve relaps veya refrakter olgular fatal seyredebilir (50,51).

## KAYNAKLAR

1. Fred HL, Maxwell Myer Wintrobe: new history and a new appreciation. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:328-335.
2. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci.* 1947;214:410-415.
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57:775-788.
4. Killen RB, Awais M, Mikes BA. Cryoglobulinemia. 2025. In: *StatPearls* [Internet].
5. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;86:707-713.
6. Napodano C, Gulli F, Rapaccini GL, Marino M, Basile U. Cryoglobulins: identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins. *Adv Clin Chem.* 2021;104:299-340.
7. Mohr HJ. Pathological anatomy of the effects of embryonal heart extract (corhormon). *Dtsch Med Wochenschr.* 1952;77:1287-1290.
8. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Sisó A, Jiménez S, de La Red G, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:366-373.
9. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, Trejo O, Jiménez S, Morlà RM, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28:200-205.
10. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, Pappalardo E, Silini E, Agostoni A, Colombo M. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2000;7:138-143.
11. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, Brito-Zerón P, Fornis X, Sánchez-Tapias JM; HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol.* 2009;36:1442-1448.
12. Wang Y, Lomakin A, Hideshima T, Laubach JP, Ogun O, Richardson PG, Munshi NC, Anderson KC, Benedek GB. Pathological crystallization of human immunoglobulins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:13359-13361.

13. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129:289-298.
14. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:227-236.
15. Harel S, Mohr M, Jahn I, Accouturier F, Galicier L, Asli B, Malphettes M, Szalat R, Brouet JC, Lipsker D, Fermand JP. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*. 2015;168:671-678.
16. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM*. 1995;88:115-126.
17. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA. Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2006;81:511-518.
18. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, Puccini R, Michelassi C, Zignego AL. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-374.
19. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:252-262.
20. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, Lacraz A, Diot E, Hermine O, de Saint-Martin L, Cathébras P, Leblond V, Modiano P, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Saadoun D, Cacoub P. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:61-68.
21. Néel A, Perrin F, Decaux O, Dejoie T, Tessoulin B, Halliez M, Mahé B, Lamy T, Fakhouri F, Jego P, Agard C, Vigneau C, Guenet L, Grosbois B, Moreau P, Hamidou M. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89:156-161.
22. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3583-90.
23. Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2017;92:668-673.
24. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Viviano L, Tchao NK, Phippard DJ, Asare AL, Lim N, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Mueller M, Sejismundo LP, Mieras K, Stone JH; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.
25. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint Martin L, Quemeneur T, Huart A, Bonnet F, Le Guenno G, Kahn JE, Hirschberger O, Rullier P, Hummel A, Diot E, Pagnoux C, Lzaro E, Bridoux F, Zenone T, Hermine O, Leger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:374-380.
26. Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, Karras A, Choquet S, Jego P, Decaux O, Cacoub P. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:643-647.
27. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31:149-162.

28. Evans TW, Nicholls AJ, Shortland JR, Ward AM, Brown CB. Acute renal failure in essential mixed cryoglobulinemia: precipitation and reversal by plasma exchange. *Clin Nephrol.* 1984;21:287-293.
29. ansen A, Lipsky PE, Dörner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:561-569.
30. Kyle RA, Rajkumar SV. Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Oncology (Williston Park).* 2011;25:578-586.
31. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:295-302.
32. Bunchorntavakul C, Mitrani R, Reddy KR. Advances in HCV and cryoglobulinemic vasculitis in the era of DAAs: are we at the end of the road? *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8:81-94.
33. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.
34. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379:348-360.
35. Schnitzler LSB, Boasson M, Gardais J, Tourmen A. Urticaire chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström? 2ème présentation. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1974;81:363.
36. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:46.
37. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermand JP, Grattan C, Krause K, Lachmann H, Lenormand C, Martinez-Taboada V, Maurer M, Peters M, Rizzi R, Rongioletti F, Ruzicka T, Schnitzler L, Schubert B, Sibilia J, Lipsker D. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68:562-568.
38. Claes K, Bammens B, Delforge M, Evenepoel P, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Another devastating complication of the Schnitzler syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol.* 2008;158:182-184.
39. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A; Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:137-148.
40. Braud A, Lipsker D. Schnitzler syndrome: insights into its pathogenesis, clinical manifestations, and current management. *Biomolecules.* 2024;14:646.
41. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:23-31.
42. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:37-44.
43. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:38.
44. Lipsker D, Lenormand C. Management of Schnitzler's syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2014;2:947-55.
45. Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S, Maurer M, Krause K. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: an open-label study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2486-2489.e4.
46. Wang C. Killing two birds with one stone: the therapeutic role of ibrutinib in Schnitzler syndrome. *J Clin Immunol.* 2021;41:1706-1707.
47. Dalle S, Balme B, Sebban C, Pariset C, Berger F, Thomas L. Schnitzler syndrome associated with systemic marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2006;155:827-829.
48. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome—a novel multisystem disease. *N Engl J Med.* 2011;365:475-477.
49. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood.* 2020;135:1199-1203.

50. Diral E, Parma M, Renso R, Pezzatti S, Terruzzi E, Perfetti P, D'Aliberti D, Gambacorti-Passerini C, Piazza R, Elli EM. A fatal case of TEMPI syndrome, refractory to proteasome inhibitors and autologous stem cell transplantation. *Leuk Res.* 2020;97:106441.
51. Lor M, Cheng M, Liang B, Cheng CE. TEMPI syndrome with progressive telangiectasias associated with pulmonary deterioration. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1379-1380.
52. Strobl J, Sinz C, Heil PM, Stary G, Wening W. Cutaneous ulceration as primary presentation of TEMPI syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e891-e894.
53. Sun C, Xu J, Zhang B, Huang H, Chen L, Yan H, Xu A, Zhao F, Huang D, Liu L, Li J, Hu Y. Whole-genome sequencing suggests a role of MIF in the pathophysiology of TEMPI syndrome. *Blood Adv.* 2021;5:2563-2568.
54. Bazari H, Attar EC, Dahl DM, Uppot RN, Colvin RB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2010. A 49-year-old man with erythrocytosis, perinephric fluid collections, and renal failure. *N Engl J Med.* 2010;363:463-475.
55. Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI syndrome after treatment with daratumumab. *N Engl J Med.* 2018;378:2240-2242.

## MULTİPL MYELOMDA KEMİK HASTALIĞI VE TEDAVİSİ

### ÖZET

Myelom ilişkili kemik hastalığı, multipl myelomun en yaygın görülen komplikasyonudur. Patofizyolojinin temelinde yatan artmış osteoklast aktivasyonu ve osteoblast inhibisyonunda rol oynayan yeni moleküller ve yollar yakın zamanda tanımlanmış ve yeni tedavi hedefleri ortaya konmuştur. Multidisipliner yaklaşım ve etkin tedavi ile morbiditelerin önüne geçmek ve hayat kalitesini arttırmak mümkündür.

### GİRİŞ

Multipl myelom (MM) hastalarının yaklaşık %80-90'ında hastalığın herhangi bir döneminde myelom ilişkili kemik hastalığı (MİK) gelişmektedir (1). Osteopeni ve litik kemik lezyonlarının yol açtığı iskelet ilişkili olayların (İİO) görülme sıklığı MM hastalarında 9 kat artmıştır (2). Hastaların yaklaşık %60'ında patolojik fraktür ortaya çıkarken, bu olgularda mortalitede %20'lik bir artış gözlenmektedir (3,4). Hedefe yönelik anti-myelom tedavilerin klinik kullanıma girmiş olmasına rağmen hiperkalsemi, kemik ağrısı, patolojik fraktür, spinal kord basısı gibi ciddi morbiditelere yol açarak hayat kalitesini düşüren MİK halen büyük bir klinik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

### NORMAL KEMİK METABOLİZMASI

Genel kemik bileşiminin yaklaşık %50-70'i mineral, %20-40'ı protein/organik matriks ve %5-10'u sudan oluşur (5). Osteositler tüm kemik hücrelerinin %90-95'ini oluştururken osteoklastlar (OK) ve osteoblastların (OB) oranı %10'dan azdır (6).

OK'ler hematopoietik kök hücrelerden, monosit/makrofaj serisi yoluyla farklılaşan kemik rezorbsiyonundan sorumlu multinükleer hücrelerdir. Bu farklılaşma, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandının (RANKL) varlığında gerçekleşir. M-CSF ve RANKL, hem OB hem de kemik iliği stromal hücreleri (BMSC) tarafından eksprese edilir (7). Daha çok prekürsör OK'lerin yüzeyinde eksprese edilen nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK) ile RANKL'nin bağlanması, OK gelişimi, farklılaşması ve olgunlaşması için gerekli olan sinyal yollarını aktive eder (8). Osteoprotegerin (OPG), tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörü süper ailesinin bir üyesi olan RANKL için çözünür bir tuzak reseptördür. OB, osteositler

**Dr. Ayfer Gedük**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

**E-posta:**

ayfergeduk@hotmail.com

**Anahtar Sözcükler**

Litik lezyon, Fokal lezyon,  
Zolendronik asit, Denosumab



tarafından RANKL ekspresyonunu da indüklerler (14,15). Ayrıca OB ve BMSC'lerden OPG salınımını baskırlarlar (16). Myelom hücreleri eksprese ettikleri syndecan-1 (CD138) ile OPG'nin heparin bağlayıcı alanına bağlanarak, OPG'yi hücre içine alıp lizozomal parçalanmaya uğratarak inaktive ederler (17).

BMSC'ler ve MM hücreleri arasındaki etkileşimin aktivin A salgılanmasını indüklediği bildirilmiştir (18). Aktivin A, RANK ekspresyonunu indükler, NF-κB yolunu aktive ederek OK farklılaşmasını destekler ve ayrıca OB'ler üzerinde inhibisyon yapar (19). MİKİH olan MM hastalarında hem kemik iliği hem de serum aktivin A düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (18).

Aslında MM'nin erken evresinde OB öncüllerinin yukarı regülasyonu söz konusudur (20). MM hücrelerinin BMSC'ler ile olan etkileşimi, IL-1 ve TNFα üretimini artırarak, güçlü bir myelom hücre büyüme faktörü olan IL-6'yı üreten OB'leri indükler (21). Bununla birlikte hastalık ilerledikçe, OB fonksiyonu ve olgunlaşması engellenir. MM hücreleri ve MKH'ler arasındaki etkileşim, ana pro-osteoblastojenik transkripsiyon faktörü olan Runx2'nin aktivitesini inhibe ederek OB farklılaşmasının baskılanmasına yol açar (22). Myelom hücreleri DKK-1, salgılanmış kıvrık ilişkili proteinler ve sklerostin eksprese ederek osteblastogenezini inhibe eder. Yeni teşhis edilmiş MM hastalarından alınan kemik iliği örnekleri, kontrol deneklerine kıyasla yaklaşık 3 kat daha fazla DKK-1 proteini içerir (23,24,25).

Sinyal anormalliklerinin yanı sıra, myelom hücrelerinin kemik remodeling kompartmanına doğrudan invazyonunun da MİKİH patofizyolojisine dahil olduğu öne sürülmüştür. Remodeling kompartmanı, ince bir kanopi ile kemik iliği boşluğuna karşı korunan kapalı bir mikro-ortamdır. Bu kanopilerin myelom hücreleri tarafından hasarlanabileceği, böylece normal remodeling sürecinin aksamasına neden olabileceği gösterilmiştir (26).

## GÖRÜNTÜLEME, TAKİP, YANIT DEĞERLENDİRİLMESİ

Uluslararası Myelom Çalışma Grubunun (IMWG) 2014 yılında revize etmiş olduğu tanı kriterlerinde tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT)/tüm vücut düşük doz BT ya da pozitron emisyon tomografisi (PET) BT'de saptanan, 5 mm ve üzeri en az bir litik lezyon varlığı KRAB kriteri olarak tanımlanmıştır (27). MM'de kemik iliği infiltrasyonu çoğu hastada homojen değildir. PET/BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik iliğindeki dağınık ve fokal plazma hücre infiltrasyonlarının tespiti mümkündür (28). Ancak PET/BT'de artmış FDG tutulumlu fokal lezyonlar, BT'de litik kemik lezyonu karşılığı olmadığı sürece kemik lezyonu olarak tanımlanamazlar. Yine, tanı anında MRG'de saptanan 5 mm ve üzeri en az 2 fokal lezyon varlığı SLİM kriterlerini karşılayarak tedavi endikasyonu oluştursa da MİKİH olarak tanımlanamaz. Ayrıca fokal lezyonların aksine, MRG'de saptanan kemik iliğinin diffüz infiltrasyonu myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilmez ve 3-6 ay içinde takip görüntülemesi gerektirir (27).

Tedavi yanıt değerlendirilmesi yaparken karşılaştırma imkanı sağlaması açısından mümkünse tanıda kullanılan görüntüleme yöntemi tercih edilmelidir. Bilinen ekstremedüller tutulumu olan hastalarda mutlaka tedavi sonrası görüntüleme ile yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ancak tüm hastalarda rutin olarak, tedavi sonrası tüm vücut görüntüleme ile yanıt değerlendirilmesi yapılması konusunda bir konsensus yoktur. IMWG tam yanıt alınan hastalarda minimal kalıntı hastalık değerlendirmesinde PET/BT kullanımını önermektedir (29). Fakat PET/BT mevcut değilse, geleneksel tüm vücut MRG tedavi yanıt değerlendirmesi açısından sınırlı olduğundan difüzyon ağırlıklı MRG tercih edilmelidir (30). Çalışmalarda, PET/BT, spinal MRG veya tüm vücut MRG ile saptanan

rezidüel fokal lezyonların olumsuz prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (31,32,33). Ancak IMWG 2016 progresif hastalık kriterlerini karşılamıyorsa tedavi sonrası görüntüleme sonuçlarına dayanarak tedavi değişikliği önerilemez (28,29). Başlangıç PET/BT'si pozitif olan hastalarda idame öncesi PET/BT pozitifliği devam ediyorsa yıllık PET/BT ile takip önerilir (28).

Günümüzde relaps hastalık durumunda (biyokimyasal ya da klinik) kemik yıkımının kapsamını ve dinamiğini değerlendirmek için tüm vücut BT'si önerilmektedir. Yeni gelişen litik lezyon varlığı ya da mevcut lezyonlarda boyut artışı olmaksızın yalnızca MRG veya PET/BT'ye dayalı (mevcut litik lezyonların aktivite kazanması, fokal lezyonların ortaya çıkması/sayıda artması gibi) tedavi değişikliğini veya yeniden başlatılmasını destekleyen veri şu an için yoktur (28). PET/BT ve tüm vücut MRG ile yanıt/relaps değerlendirilmesi için tekniklerin standardizasyonuna, yanıt/relaps kriterlerinin net tanımına ve bunların ileriye dönük değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Görüntüleme yöntemleri ile ilgili detaylı bilgi ilgili bölümlerde verilmiştir.

## TEDAVİ

### Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında hidroksiapatit kristallerinin açıkta kalan bölgelerine bağlanan pirofosfat analoglarıdır. OK'ların, hücre içi farnesil pirofosfat sentazın güçlü inhibitörleri olan bisfosfonatları endositoz yoluyla alması, OK apoptozuna ve kemik kaybının önlenmesine yol açar (34). Ayrıca veriler, bifosfonatların, kemik koruyucu etkilerine ek olarak, MM'de kemik rezorpsiyonu ve tümör büyümesi arasındaki varsayımsal kısır döngünün kırılmasına bağlı antitümör aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir (35).

Asemptomatik MM'de bifosfonat monoterapisinin progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkisi gösterilememiştir (36,37). Bu nedenle IMWG, smoldering MM, önemi belirsiz monoklonal gamopati ve soliter plazmasitomada bifosfonatların, osteoporozu olan olgularda ve osteoporoz kılavuzlarında önerildiği şekilde kullanımını önermektedir (38). Yirmi dört randomize kontrollü çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, bifosfonatların plasebo ve tedavisiz takibe kıyasla İİO'ları önlemede ve kemik ağrısı indekslerini azaltmada olumlu etkisi gösterilmiştir (39). Zoledronik asit ile klodronatın karşılaştırıldığı MRC Myeloma IX çalışmasında, zoledronik asidin başlangıçta kemik lezyonu olmayan hastalarda da İİO riskini azalttığı ortaya kondu (40). Burdan hareketle günümüzde önerilen, başlangıç görüntülemesinde saptanabilir osteolitik lezyon yoksa zoledronik asit, varsa zoledronik asit veya pamidronat ile tüm MM'li hastalarda bifosfonat tedavisine başlamak (38).

Zoledronik asit ayrıca MM ilişkili hiperkalseminin tedavisinde endikedir ve kanser ilişkili hiperkalseminin tedavisinde pamidronik asitten üstündür (38,41). Zoledronik asidin, pamidronik aside kıyasla herhangi bir nedenden ölüm riskini %22 ve İİO insidansını %25 oranında azalttığı kayda dayalı bir çalışmada gösterilmiştir (42). Yine klodronik asit ile karşılaştırıldığında mortalitede önemli bir azalma ve PFS'de iyileşme ile ilişkilidir (40).

Zoledronik asit 4 mg intravenöz olarak 3-4 haftada bir 15 dakikalık infüzyonla uygulanırken, pamidronik asit ise her 3-4 haftada bir 45 dakika (30 mg için) veya 2 saatlik (90 mg için) infüzyon ile uygulanmaktadır. Norveç Grubu'nun çalışmasında İİO'ları önlemede pamidronatın iki dozu arasında etkinlik açısından fark saptanmamıştır (43).

Zoledronik asit aylık olarak en az 12 ay boyunca devam edilmelidir. On iki ayın sonunda çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) ve üzeri yanıt alınması durumunda hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurularak sıklığı 3-6 ayda bire düşürülebilir ya da tamamen kesilebilir. Bu yanıtı ulaşamayan hastalarda,  $\geq$ ÇİKY sağlanana kadar aylık tedaviye devam edilmelidir. Şayet kesildiyse, biyokimyasal nüks sırasında pamidronat ya da zoledronat tedavisine tekrar başlanmalıdır (38).

Bifosfonat tedavisi planlanan hastaların böbrek fonksiyonları düzenli olarak takip edilmelidir. Kreatinin klerensi 30-60 mL/dk arasında olan hastalarda zoledronik asit ve klodronik asit azaltılmış dozlarda, pamidronik asit ise uzun süreli infüzyonla (4-6 saat) uygulanmalıdır (44). Zoledronik asit ve pamidronik asit kullanımı için kreatinin klerensinin 30 mL/dk'dan, klodronik asit için ise 12 mL/dk'dan yüksek olması gerekmektedir (45). Renal toksisite nedeniyle kesilmiş bifosfonatlar, serum kreatinin düzeyi başlangıç değerinin %10'una döndüğünde önceki dozdan tekrar başlanabilir. Pamidronik asidin glomerüler toksisitesi nedeniyle tedavi sürecinde albüminüri takibi yapılmalıdır (46). Serum kalsiyum düzeyi yüksek olmayan, bifosfonat alan tüm hastalara kalsiyum ve D vitamini takviyesi uygulanmalıdır (38).

Çene osteonekrozu (ÇON), intravenöz bifosfonatların oldukça nadir görülen (%2-%10) ancak ciddi bir komplikasyonudur. ÇON'nin kümülatif insidansı bifosfonat maruziyet süresi ile koreledir. Kötü ağız hijyeni, yaş, myelomun süresi ve invaziv dental prosedürler, ÇON gelişimi açısından risk oluşturur (47). Bu nedenle bifosfonat tedavisine başlamadan önce hastaların diş tedavileri mümkünse tamamlanmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında invaziv dental işlem zaruryeti ortaya çıkarsa, hastanın myelom tedavi yanıtı ve klinik özellikleri göz önünde bulundurularak bifosfonatlara ara (işlem öncesi 3 ay, sonrası 3 ay) verilebilir (48). İşlem öncesi başlanan antibiyoterapi ÇON insidansını düşürebilir, amoksisilin klavulanik asit ve/ya metroinidazol bu nedenle tercih edilebilir (49). Hastaların yönetiminde bifosfonatların kesilmesi ile birlikte; oral antimikrobiyal gargaralar, uzun süreli antibiyotik tedavisi ve nekrotik kemik hacmini azaltmak için cerrahi debridman/rezeksiyon, ÇON'nin evresine bağlı olarak tercih edilebilir (50). İyileşme sağlandıktan sonra yarar-zarar dengesi gözletilerek bifosfonat tedavisine tekrar başlanabilir (38).

Bifosfonatların nadir görülen diğer yan etkileri arasında konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve atipik femur kırıkları sayılabilir (51,52).

## Denosumab

Denosumab, RANKL'ı yüksek afinite ve özgüllükle bağlayan ve RANKL/RANK etkileşimini inhibe ederek OPGnin endojen etkilerini taklit eden humanize monoklonal bir antikordur (53). Zoledronik asit ile karşılaştırıldığında İİO'ya kadar geçen süre ve genel sağkalım açısından benzer etkinlik gösterirken, otolog kök hücre nakline uygun yeni tanı MM hastalarında PFS avantajı da sağladığı gösterilmiştir (54). Denosumab (120 mg/ay subkutan) kullanımı, IMWG tarafından MİK'H'si olan; yeni tanı ve relaps/refrakter MM'li hastalarda önerilmektedir (38). Bifosfonat tedavisine dirençli MİK'H'si ve hiperkalsemisi olan hastalarda da tercih edilebilir (55,56). Zoledronik asite refrakter hiperkalseminin tedavisinde 4 haftalık yüklem dozunun ardından aylık kullanımı önerilmektedir (56). MİK'H'de, tolere edilemeyen toksisite gelişene kadar tedaviye devam edilmelidir. Doz azaltılması, ilaca ara verilmesi veya kesilmesi ancak 24 aylık tedaviden sonra,  $\geq$ ÇİKY elde edilmiş hastalarda, klinik özellikler göz önüne alınarak düşünülebilir (38). Tedavi keserken dikkat edilmesi gereken nokta, tedavi sonrası 6-12. aylarda rebound etki ile kemik mineral yoğunluğunda ciddi düşüş ve kırık riskinde artış olabileceğidir (57).

Bunun önüne geçmek için tedavi kesildikten en az 6 ay sonra tek doz zoledronik asit uygulanabilir veya denosumab 6 ayda bir tekrarlanabilir (38).

Monoklonal antikor farmakokinetiğine dayanarak denosumab, minimal renal filtrasyon ve atılıma uğrarken büyük oranda retiküloendotelial sistem tarafından elimine edilir (58). Bu nedenle böbrek yetmezliği olan olgularda zoledronik asit yerine tercih edilebilir (38). Ancak elektrolit imbalansı ve özellikle hipokalsemi riski nedeniyle bu hastalar yakın takip edilmelidir (59).

ÇON insidansı denosumab ve zoledronik asit alan hastalarda benzerdir (54). Ancak bifosfonatlardan farklı olarak, denosumab kemik matriksine yerleşmez ve kesildikten sonra etkisi hızla azalır. Bu nedenle invaziv dental işlemlerden 30 gün önce kesilip, iyileşme sağlandıktan sonra tekrar başlanabilir (38).

### **Diğer Tedavi Yaklaşımları**

MİKH'de ilk değerlendirilmesi gereken kırık riski yüksek olan bölgelerdir. Kemik hedefli tedavilerin yanı sıra, hastanın ortopedi ve radyasyon onkolojisi ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve önleyici cerrahi ya da radyoterapi (RT) uygulanması, olası morbiditelerin önüne geçecektir. Şayet vertebrada ağırlı kompresyon kırıkları mevcutsa, bu hastalara ön planda balon kifoplasti ve vertebroplasti önerilir. Yine uzun kemiklerin patolojik kırıklarında, vertebral kolon instabilitesinde ve spinal kanalda kemik fragmanları ile birlikte olan spinal kord basılarında cerrahi müdahale önerilir. Spinal kord basısı hematolojik bir acil olup cerrahi müdahale uygulanmayacak ise yüksek doz steroid, sistemik anti-myelom tedavi ve RT ile hızlıca tedavi edilmelidir. Kemik ağrısının tedavisinde parasetamol gibi basit analjeziklerden opiat türevlerine kadar pek çok ajan klinik pratikte kullanılmaktadır. Analjeziklere yanıt vermeyen hastalarda palyatif RT uygulanabilir. Sistemik tedavi yanıtı iyi olmayan hastalarda, uzun kemik kırıklarında adjuvan RT yapılması düşünülmelidir (38). Cerrahi yaklaşımlar ve RT ile ilgili detaylı bilgi ilgili bölümlerde verilecektir.

### **DeneySEL Tedaviler**

MİKH'de artmış OK aktivitesi ve baskılanmış OB aktivitesi, kemik oluşumu ile telafi edilmeyen artan kemik rezorpsiyonuna yol açar. Günümüzde MİKH'de kullanılan ajanlar OK aktivitenin inhibisyonunu hedef almaktadır. Ancak tamamlayıcı bir tedavi için osteoblastik aktivitenin artışı ve yeni kemik oluşumu hedeflenmelidir. Bu amaçla geliştirilen anti-DKK-1 humanize antikor BHQ880 ve anti-sklerostin humanize antikor romosozumab ile ilgili klinik çalışmalarda umut vaat eden sonuçlar alınmıştır (60,61). Aktivin inhibitörü olan sotaterceptin, relaps/refrakter MM'de lenalidomid/deksametazon ve pomalidomid/deksametazon ile olan kombinasyon çalışması halen devam etmektedir (NCT01562405).

## **SONUÇ**

MM hastalarının genel sağkalımı yeni ajanların klinik kullanıma girmesi ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Burada dikkate alınması gereken nokta sağkalım avantajının, artmış yaşam kalitesi ile desteklenmesidir. MİKH'nin etkin tedavisi ve koruyucu önlemlerin zamanında alınması hastaları olası morbiditelerden koruyacak, artan yaşam kalitesini beraberinde getirecektir.

## KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
2. Melton LJ 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:487-493.
3. Terpos E, Berenson J, Cook RJ, Lipton A, Coleman RE. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. *Leukemia.* 2010;24:1043-1049.
4. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007;110:1860-1867.
5. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(Suppl 3):131-139.
6. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26:229-238.
7. Andrews RE, Chantry AD, Ashcroft AJ. The pathophysiology of myeloma bone disease: bone remodelling and the role of osteoclasts. In: Zamagni E (ed). *Management of Bone Disease and Kidney Failure in Multiple Myeloma.* Switzerland, Springer Nature, 2021.
8. Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, Morinaga T, Higashio K. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;253:395-400.
9. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2-12.
10. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene.* 2004;341:19-39.
11. Mitsiades CS, Mitsiades NS, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC. The role of the bone microenvironment in the pathophysiology and therapeutic management of multiple myeloma: interplay of growth factors, their receptors and stromal interactions. *Eur J Cancer.* 2006;42:1564-1573.
12. Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ, Pulkrabek D, Gupta A, Munoz S, Grubbs B, Zhao M, Chen D, Sherry B, Mundy GR. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1alpha on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood.* 2003;102:311-319.
13. Sati HI, Greaves M, Apperley JF, Russell RG, Croucher PJ. Expression of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha in plasma cells from patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1999;104:350-357.
14. Farrugia AN, Atkins GJ, To LB, Pan B, Horvath N, Kostakis P, Findlay DM, Bardsley P, Zannettino AC. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation in vitro and correlates with bone destruction in vivo. *Cancer Res.* 2003;63:5438-5445.
15. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood.* 2001;98:3527-3533.
16. Qiang YW, Chen Y, Stephens O, Brown N, Chen B, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production by osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood.* 2008;112:196-207.
17. Standal T, Seidel C, Hjertner Ø, Plesner T, Sanderson RD, Waage A, Borset M, Sundan A. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells. *Blood.* 2002;100:3002-3007.

18. Vallet S, Mukherjee S, Vaghela N, Hideshima T, Fulciniti M, Pozzi S, Santo L, Cirstea D, Patel K, Sohani AR, Guimaraes A, Xie W, Chauhan D, Schoonmaker JA, Attar E, Churchill M, Weller E, Munshi N, Seehra JS, Weissleder R, Anderson KC, Scadden DT, Raju N. Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:5124-5129.
19. Sugatani T, Alvarez UM, Hruska KA. Activin A stimulates IkappaB-alpha/NFkappaB and RANK expression for osteoclast differentiation, but not AKT survival pathway in osteoclast precursors. *J Cell Biochem*. 2003;90:59-67.
20. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, Sany J, Alexandre C. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest*. 1991;88:62-66.
21. Abildgaard N, Glerup H, Rungby J, Bendix-Hansen K, Kassem M, Brixen K, Heickendorff L, Nielsen JL, Eriksen EF. Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2000;64:121-129.
22. Kim KM, Park SJ, Jung SH, Kim EJ, Jogeswar G, Ajita J, Rhee Y, Kim CH, Lim SK. miR-182 is a negative regulator of osteoblast proliferation, differentiation, and skeletogenesis through targeting FoxO1. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1669-1679.
23. Politou MC, Heath DJ, Rahemtulla A, Szydlo R, Anagnostopoulos A, Dimopoulos MA, Croucher PJ, Terpos E. Serum concentrations of Dickkopf-1 protein are increased in patients with multiple myeloma and reduced after autologous stem cell transplantation. *Int J Cancer*. 2006;119:1728-1731.
24. Brunetti G, Oranger A, Mori G, Specchia G, Rinaldi E, Curci P, Zallone A, Rizzi R, Grano M, Colucci S. Sclerostin is overexpressed by plasma cells from multiple myeloma patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1237:19-23.
25. Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. *Br Med Bull*. 2014;111:117-138.
26. Andersen TL, S e K, Sondergaard TE, Plesner T, Dela e JM. Myeloma cell-induced disruption of bone remodelling compartments leads to osteolytic lesions and generation of osteoclast-myeloma hybrid cells. *Br J Haematol*. 2010;148:551-561.
27. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548.
28. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, Joao C, Anderson KC, Garc a-Sanz R, Riva E, Du J, van de Donk N, Berdeja JG, Terpos E, Zamagni E, Kyle RA, San Miguel J, Goldschmidt H, Giral t S, Kumar S, Raje N, Ludwig H, Ocio E, Schots R, Einsele H, Schjesvold F, Chen WM, Abildgaard N, Lipe BC, Dytfeld D, Wirk BM, Drake M, Cavo M, Lahuerta JJ, Lentzsch S. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20:e302-e312. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019;20:e346.
29. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Blad e J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e328-e346.

30. Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, Jones JR, Boyd KD, Davies FE, Morgan GJ, Collins DJ, Sharma B, Riddell A, Kaiser MF, Messiou C. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia*. 2016;30:1446-1448.
31. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, Zannetti B, Rambaldi I, Brioli A, Rocchi S, Terragna C, Martello M, Marzocchi G, Borsi E, Rizzello I, Fanti S, Cavo M. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4384-4390.
32. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, Facon T, Benboubker L, Escoffre-Barbe M, Stoppa AM, Laribi K, Hulin C, Perrot A, Marit G, Eveillard JR, Caillon F, Bodet-Milin C, Pegourie B, Dorvaux V, Chateleix C, Anderson K, Richardson P, Munshi NC, Avet-Loiseau H, Gaultier A, Nguyen JM, Dupas B, Frampas E, Kraeber-Bodere F. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:2911-2918.
33. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, Hose D, Delorme S, Goldschmidt H, Neben K. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012;97:1757-1760.
34. van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;264:108-111.
35. Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep*. 2013;2:267.
36. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantuono G, Boccadoro M, Palumbo A; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113:1588-1595.
37. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, Iannitto E, Falcone A, Guariglia R, Pietrantuono G, Villani O, Martorelli MC, Mansueto G, Sanpaolo G, Cascavilla N, Musto P; Gimema (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto); Multiple Myeloma Working Party; Gisl (Gruppo Italiano Studio Linfomi) Cooperative Group. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:771-775.
38. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, Garcia-Sanz R, Abildgaard N, Ntanasis-Stathopoulos I, Schjesvold F, de la Rubia J, Kyriakou C, Hillengass J, Zweegman S, Cavo M, Moreau P, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Munshi N, Durie BGM, Raje N; Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22:e119-e130.
39. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD003188.
40. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross FM, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Wu P, Davies FE; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:743-752.

41. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558-567.
42. Sanfilippo KM, Gage B, Luo S, Weilbaeher K, Tomasson M, Vij R, Colditz G, Carson K. Comparative effectiveness on survival of zoledronic acid versus pamidronate in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:615-621.
43. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, Mylin A, Gluud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahl IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisløff F. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:973-982.
44. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orłowski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007;25:2464-2472
45. Terpos E, Sezer O, Croucher PJ, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, Ashcroft J, Bladé J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P; European Myeloma Network. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol.* 2009;20:1303-1317.
46. Chern B, Joseph D, Joshua D, Pittman K, Richardson G, Schou M, Lowe S, Copeman M, De Abreu Lourenco R, Lynch K. Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. *Support Care Cancer.* 2004;12:463-466.
47. Bamias A, Kastiris E, Bania C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580-8587.
48. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 2013;61:33-38.
49. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:2156-2162.
50. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658-1668.
51. Wang JC, Chien WC, Chung CH, Liao WI, Tsai SH. Adverse cardiovascular effects of nitrogen-containing bisphosphonates in patients with osteoporosis: A nationwide population-based retrospective study. *Int J Cardiol.* 2016;215:232-237.
52. Chang ST, Tenforde AS, Grimsrud CD, O’Ryan FS, Gonzalez JR, Baer DM, Chandra M, Lo JC. Atypical femur fractures among breast cancer and multiple myeloma patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Bone.* 2012;51:524-527.
53. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48:677-692.
54. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legie W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:370-381.

55. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol.* 2009;27:1564-1571.
56. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, Insogna K, Gucaip R, Misiorowski W, Yu B, Zorsky P, Tosi D, Bessudo A, Jaccard A, Tonini G, Ying W, Braun A, Jain RK. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3144-3152.
57. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-17.
58. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer.* 2013;2:272-277.
59. O'Donnell E, Yee AJ, Nadeem O, Lipe B, Laubach J, Malek E, Branagan A, Friedman RS, Richardson PG, Nooka AK, Raje NS. A phase II, single-arm study of denosumab in multiple myeloma patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 15):8520.
60. McDonald MM, Reagan MR, Youten SE, Mohanty ST, Seckinger A, Terry RL, Pettitt JA, Simic MK, Cheng TL, Morse A, Le LMT, Abi-Hanna D, Kramer I, Falank C, Fairfield H, Ghobrial IM, Baldock PA, Little DG, Kneissel M, Vanderkerken K, Bassett JHD, Williams GR, Oyajobi BO, Hose D, Phan TG, Croucher PJ. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma. *Blood.* 2017;129:3452-3464.
61. Iyer SP, Beck JT, Stewart AK, Shah J, Kelly KR, Isaacs R, Bilic S, Sen S, Munshi NC. A Phase IB multicentre dose-determination study of BHQ880 in combination with anti-myeloma therapy and zoledronic acid in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and prior skeletal-related events. *Br J Haematol.* 2014;167:366-375.

Dr. Atakan Tekinalp<sup>1</sup>  
Dr. Ali Ünal<sup>2</sup>

## MULTİPL MYELOMDA GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

### ÖZET

Multipl myelom, ileri yaşta daha sık görülen, relapslarla seyreden ve halen kür sağlanamayan bir plazma hücre malignitesidir. Son yıllarda proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar, monoklonal antikolar ve yeni hücresele tedavilerin geliştirilmesiyle sağkalım belirgin şekilde uzamıştır. Ototolog kök hücre nakli (OKHN), uygun hastalarda standart tedavinin temel bir parçası olmayı sürdürmektedir. Tedavi öncesi değerlendirmede biyokimyasal tetkikler, serum hafif zincir analizi, görüntüleme ve genetik inceleme kritik öneme sahiptir. Hastanın performans durumu, komorbiditeleri ve frajilite düzeyi tedavi planını belirler. Algoritma, genetik risk durumu ve OKHN'ye uygunluk temelinde şekillenir. Standart riskli hastalarda indüksiyon sonrası erken OKHN ve lenalidomid idamesi önerilirken, yüksek riskli grupta bortezomib temelli idame tercih edilir. Relaps durumunda yeni ajan kombinasyonları ve nakil seçenekleri yeniden değerlendirilmelidir.

### GİRİŞ

Son 10-15 yıllık içinde multipl myelom (MM) tedavisinde pek çok yeni molekül kullanılmaya başlanmış ve uygun hastalarda yapılacak otolog kök hücre nakli (OKHN), tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Bunda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, sitogenetik özelliklerin daha iyi ortaya konması, yeni proteazom inhibitörlerinin ve yeni immün modülatör ilaçların geliştirilmesinin yanı sıra yeni hücre sinyal yollarının ve monoklonal antikoların keşfedilmesinin önemli bir payı vardır (1). Çeşitli prognostik özelliklere göre değişmekle beraber güncel tedaviler ile standart risk grubundaki erken evre hastalarda 4 yıllık toplam sağkalım %80'lere ulaşmıştır (2).

### TEDAVİ ÖNCESİ GENEL DEĞERLENDİRME

MM tanısı konulan bir hastada tedaviye başlamadan önce hastanın myelom öncesi aşamalarda olmadığını doğrulanması gerekir. Başka nedenlerle ilişkili anemi, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik nedenlere bağlı renal yetmezlik ya da hiperparatiroidiye bağlı bir hiperkalsemi tablosu, Smoldering multipl myelomun (SMM), MM tanısı almasına neden olabilir.

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim  
Dalı, Konya

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji, Bilim Dalı, Kayseri

#### E-posta:

atakantekinalp@hotmail.com  
hematology38@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Prognoz,  
Genetik, Sağkalım



Pre-malign ya da pre-myelom olarak adlandırabileceğimiz önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (*monoclonal gammopathy undetermined significance* – MGUS) ve SMM'nin ilk 5 yıl içinde MM'ye progresyon oranları sırasıyla %1 ve %10'dur (3). 17p delesyonu, 1q kazanımı ve (4;14) translokasyonu varlığında ise MM'ye dönüşüm daha hızlı olmaktadır (4). Bu hastalık grubuna yüksek riskli SMM dışında tedavi önerilmezken MM tedavisi gerektirir. Öyle ki etkin tedavi edilmeyen hastalarda toplam sağkalım aylarla sınırlıdır.

MM'de tedavi öncesi yapılacak incelemeler hem tedavi planını şekillendirecek hem de yanıt değerlendirmesini etkileyecektir. Tablo 1'de, yeni tanı alan bir MM hastasında tedavi öncesi yapılması önerilen laboratuvar tetkikleri ve klinik yaklaşımlar özetlenmiştir. Bunlardan  $\beta$ 2 mikroglobulin ( $\beta$ 2MG), serum albümin düzeyi, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve genetik inceleme, evreleme ve genetik temelli risk sınıflandırmasında kullanılmaktadır (5). MM'de prognozu etkileyen faktörler, evreleme ve risk değerlendirmesi kitabın ilgili bölümlerinde anlatılmaktadır.

**Tablo 1. MM tanısı alan hastada laboratuvar ve klinik değerlendirme**

**Tamamlanması gereken laboratuvar testleri**

Hemogram  
 Periferik kan yayması  
 Serum üre (BUN), kreatinin ve elektrolitler  
 Serum LDH ve  $\beta$ 2 mikroglobulin  
 Serum albümin ve total proteini  
 Transaminaz düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri  
 Serum ve idrar protein elektroforezi ve immünelektroforez  
 Serum serbest hafif zincir düzeyleri ve oranı  
 24 saatlik idrarda total protein ve hafif zincir düzeyleri  
 Kemik hastalığının değerlendirilmesi için görüntüleme  
 Genetik inceleme (kromozom analizi ve FISH)  
 Semptomatik ise serum vizkozitesi  
 Nutrisionel durumun değerlendirilmesi (ferritin, vitamin B12)

**Klinik değerlendirme**

Kardiyak ve akciğer fonksiyonları  
 Nöropati öyküsü ve varlığı  
 Tromboemboli öyküsü ve varlığı  
 Kullandığı ilaçları sorgulanması  
 Hipervizkosite semptomları  
 Performans durumu

LDH: Laktat dehidrogenaz, FISH: Floresan in situ hibridizasyon

MM ileri yaş hastalığıdır ve medyan yaş 66-70 arasındadır (6). Bu nedenle yeni tanı alan hastalarda komorbiditenin ve performansın değerlendirilmesi ve diğer medikal tedavilerin sorgulanması oldukça önemlidir. Performansın durumu, kök hücre nakline uygunluğu da etkileyeceği için sadece tedavi öncesinde değil, indüksiyon tedavisi sonrasında da değerlendirilmelidir. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ve Karnofsky performans skalaları en yaygın kullanılan ölçeklerdendir. Komorbidite değerlendirmesinde ise ilk kez 1987'de geliştirilen ve ilerleyen yıllarda yeni parametrelerin eklendiği Charlson

komorbidite indeksi (*Charlson Comorbidity Index*) sıklıkla tercih edilen skorlamadır (7). Son yıllarda yaş ve bu indekslerin de içinde olduğu yeni puanlama sistemleri geliştirilmiş ve hastaların klinik durumu, özellikle kök hücre nakli uygunluğu için "fit" ve "frajil" kavramlarıyla değerlendirilmeye başlanmıştır. Ayrıca Uluslararası Myelom Çalışma Grubu kırılgenlik indeksi ve Revize Edilmiş Myelom Komorbidite İndeksi, ileri yaşlı hastalarda kullanılması önerilen yeni skorlama sistemlerindedir (8).

## TEDAVİDE TEMEL NOKTALAR

Her ne kadar yeni ajanlarla daha iyi yanıtlar ve daha uzun sağkalım elde ediliyor olsa da MM, relapslarla seyreden ve kürabl olmadığı kabul edilen hastalıktır (9). Bu nedenle tedavide tam yanıt mı hedeflenmelidir yoksa sağkalımla birlikte yaşam kalitesini de artıracak bir yaklaşım mı sergilenmelidir ikilemi halen tartışılmaktadır (10). Ayrıca son yıllarda yapılan bazı çalışmalar sonucunda, minimal kalıntı hastalığı negatifliğinin kür olarak kabul edilebileceği düşüncesi oluşmuştur (11). Bu konuyla ilgili fikir birliği olmayıp yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

MM'da indüksiyon tedavisi sonrası OKHN ile desteklenen yüksek doz kemoterapi (KT), halen standart tedavi yaklaşımıdır. Yeni ajanlardan oluşan üçlü kombinasyonlara rağmen OKHN, uygun olan tüm hastalarda birinci sıra tedavide yerini korumaktadır. OKHN ve gerek yeni tanı gerek relaps hastalarda önerilen tedavi kombinasyonları, kitabın ilgili bölümlerinde ele alınacaktır. Bu bölümde tedavinin ana şemasından bahsedilecektir.

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar incelendiğinde MM tedavi algoritmasının benzer olduğu görülür. MM'da tedavi planı temelde iki faktör üzerinden şekillenir. Bunlar hastanın genetik risk durumu ve OKHN'ne uygun olup olmadığıdır. Genetik risk değerlendirmesi hemen hemen standardize edilmiştir. Buna göre hastalar "yüksek riskli" ve "standart riskli" olmak üzere iki kategoride değerlendirilmektedir. OKHN'ye uygunluk ölçütleri ise ülkelere ve nakil merkezlerine göre değişebilmektedir. Geçmiş yıllarda 65 yaş bir sınır olarak kabul edilirken günümüzde 75 yaş ve üstü nakil yapılan olgular da mevcuttur (12). Yukarıda bahsettiğimiz skorlamalarda olduğu gibi OKHN uygunluğuna çok yönlü değerlendirmeler sonucu karar verilmelidir.

OKHN'ye uygun ve standart riskli bir hastada 3-4 kür indüksiyon tedavisinden sonra istenilen yanıt ulaşılmışsa kök hücre mobilizasyonu yapılmalıdır. Sonrasında genel yaklaşım OKHN yapılması şeklindedir (erken OKHN). Öte yandan seçilmiş hastalarda indüksiyon tedavisinin 5-8 küre tamamlanması ve OKHN'nin relapsa bırakılması da düşünülebilir (relapsta geç OKHN) (13). Standart riskli MM hastalarında, erken OKHN'den sonra veya OKHN relapsa bırakılmışsa 8-12 siklus indüksiyon tedavisinden sonra lenalidomid ile idame tedavisi önerilmektedir. İdame tedavisinin toplam sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (14). OKHN'ye uygun yüksek riskli hastalarda ise 3-4 kür indüksiyon tedavisinden sonra istenilen yanıt ulaşılmışsa OKHN, ertelenmeden yapılmalıdır. Lenalidomid idamesinin toplam sağkalıma katkısı yüksek riskli hastalarda gösterilememiştir. Ancak özellikle del(17p) hastalarda sağkalıma katkısı nedeniyle bu hasta grubuna bortezomib ile idame önerilmektedir (13).

OKHN'ne uygun olmayan hastalarda 8-12 kür indüksiyon tedavisi sonrası idame tedavisi önerilmektedir. Önerilen idame tedavisi, nakle uygun hastalarda olduğu gibi standart riskte lenalidomid, yüksek riskli grupta ise bortezomibtir (13).

MM'un relapslarla seyreden bir hastalık olduğunu unutmamak gerekir. Her relapsta hastalar tanı anında önerilen laboratuvar ve klinik özellikler yönünden gözden geçirilmelidir. Özellikle tedavi ile ilişkili yan etkiler ve komplikasyonlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Tedavide yeni moleküllerden oluşan kombinasyonlar düşünülmeli ve OKHN'ne uygunluk yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıca klinik çalışmalar takip edilmeli, uygun hastalar yönlendirilmelidir. İndüksiyon ve relaps hastalıkta önerilen tedavi kombinasyonlarına, profilaksi ve destek tedavilere kitabın ilgili bölümlerinde ayrıntılı şekilde değinilmiştir (1). Sonuç olarak MM sıklıkla ileri yaşta tanısı konulan, relapslarla seyreden ve henüz kürabl olmayan bir malignitedir. Uygun hastalarda OKHN ile pekiştirilen yüksek doz KT halen tedavinin temel bir parçasıdır. Tanı anında ve ilerleyen süreçlerde yapılacak ayrıntılı değerlendirmeler hem başlangıç tedavi basamaklarını hem de relaps aşamasındaki tedavi seçimini etkileyecektir.

## KAYNAKLAR

1. Braunstein M, Weltz J, Davies F. A new decade: novel immunotherapies on the horizon for relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021;14:377-389.
2. Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Dingli D, Hwa L, Fonder A, Hobbs M, Hayman SR, Zeldenrust SR, Lust JA, Russell SJ, Leung N, Kapoor P, Go RS, Lin Y, Gonsalves WI, Kourelis T, Warsame R, Kyle RA, Rajkumar SV. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood Cancer J*. 2018;8:125.
3. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:2582-2590.
4. Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV, Ketterling RP, Greipp PT, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, Dingli D, Fonder AL, Hayman SR, Hobbs MA, Gonsalves WI, Hwa YL, Kapoor P, Leung N, Go RS, Lin Y, Kourelis TV, Warsame R, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Kumar SK. Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2018;32:1811-1815.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863-2869.
6. Mehta GR, Suhail F, Haddad RY, Zalzal G, Lerma EV. Multiple myeloma. *Dis Mon*. 2014;60:483-488.
7. Christensen DM, Strange JE, Gislason G, Torp-Pedersen C, Gerds T, Fosbøl E, Phepels M. Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients. *J Gen Intern Med*. 2020;35:2801-2803.
8. Wildes TM, Anderson KC. Approach to the treatment of the older, unfit patient with myeloma from diagnosis to relapse: perspectives of a US hematologist and a geriatric hematologist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:88-96.
9. Ravi P, Kumar SK, Cerhan JR, Maurer MJ, Dingli D, Ansell SM, Rajkumar SV. Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2018;8:26.
10. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure vs control. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1142-1145.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H.

- International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346.
12. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, Rajkumar SV, Litzow MR, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *Am J Hematol.* 2008;83:614-617.
  13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:548-567.
  14. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Bringhen S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:3279-3289.

## MULTİPL MYELOMDA YANIT DEĞERLENDİRMESİ

### ÖZET

Multipl myelomda tedavi süreçlerinin etkin şekilde değerlendirilmesi, tümör yükünün doğru ölçümü ve yanıt kriterlerinin standartlaştırılmasıyla mümkündür. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından belirlenen yanıt kriterleri; serum ve idrarda M proteininin takibi, serbest hafif zincir ölçümü, immün elektroforez, kemik iliği incelemeleri ve pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemlerini temel alır. Ölçülebilir hastalık kavramı, M proteinin belirli eşik değerlerinin üzerinde olmasıyla tanımlanır. Minimal kalıntı hastalık değerlendirilmesi, yanıt derinliğinin sağkalım üzerindeki etkisini göstermesi nedeniyle giderek önem kazanmaktadır; akım sitometrisi, ileri jenerasyon sekanslama ve PET/BT ile birlikte kullanılmaktadır. IMWG yanıt kriterleri; tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık başlıklarında sınıflandırılmıştır. Tedavi sürecinde klinik bulgular, laboratuvar değişiklikleri ve komplikasyonlar düzenli olarak izlenmelidir.

### GİRİŞ

Geçtiğimiz 15 yıllık sürede, multipl myelom (MM) tanı kriterlerinin güncellenmesi, farklı etki mekanizmasına sahip yeni moleküllerin keşfedilmesi, çeşitli genetik anomalilerin saptanması ve bunların klinik öneminin daha iyi anlaşılması ile MM tedavisi ivme kazanmış ve oldukça değişmiştir (1,2). Yeni ve daha güçlü kombinasyonların ilk basamakta kullanılması progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalımda anlamlı iyileşmeye neden olmuştur (3).

### 1. YANIT DEĞERLENDİRMESİ İÇİN GEREKEN PARAMETRELER

Yanıt kriterleri Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (*International Myeloma Working Group* - IMWG) tarafından 2006 yılında belirlenmiştir (4). Bu kriterlere göre hastaların %50'den fazlası tam yanıtla olmasına rağmen nüks beklenenden daha görülmüştür (5). Bu durum daha derin yanıtlara ulaşabilmek için minimal kalıntı hastalık (*minimal residual disease* - MRD) düzeyinin saptanması gerektiğini ve bunun için yeni tekniklere ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur. Yapılan moleküler ve akım sitometri çalışmaları sonucunda yanıt kriterlerinde yeni tanımlar yapılmış ve

Dr. Atakan Tekinalp<sup>1</sup>

Dr. Ali Ünal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim  
Dalı, Konya

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji, Bilim Dalı, Kayseri

#### E-posta:

atakantekinalp@hotmail.com

hematology38@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Minimal kalıntı  
hastalığı, Serbest hafif zincir

yanıt kriterleri IMWG tarafından 2011 ve 2016 yıllarında konsensüs raporu olarak güncellenmiştir (6).

Buna göre yanıt değerlendirmesi için gereken parametreler ve özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

### Tümör Yükünün Değerlendirilmesi ve Ölçülebilir Hastalık Kavramı

Hem tedaviye başlamadan önce hem de her tedavi siklusu önce tümör yükü (monoklonal M proteini) değerlendirilmelidir. Bunun için serum protein elektroforezi (SPEP), 24 saatlik idrarda protein elektroforezi (UPEP), serum ve idrarda immün elektroforez (İE), 24 saatlik idrarda protein atılımı ve serum hafif zincir (FLC) düzeylerine bakılmalıdır. Klinik pratikte SPEP, serum İE ve FLC ile takip yeterli gibi görünmektedir. Üç testin birlikte değerlendirilmesi %100'e yakın duyarlılığa sahiptir (7). Özellikle böbrek hasarı varlığını daha doğru değerlendirebilmek ve takip edebilmek için UPEP'ye de bakılabilir.

IMWG bu yöntemler kullanılarak ölçülebilir hastalık tanımını yapmıştır. Ölçülebilir hastalık; serum M proteininin  $\geq 1$  g/dL olması veya 24 saat idrar M proteininin  $\geq 200$  mg olması veya serum tutulu FLC düzeyinin  $\geq 10$  mg/dL olmasıdır (serbest hafif zincir oranının bozuk olması şartıyla). Hastaların büyük çoğunluğunda, tanı anında en az ölçülebilir hastalık düzeyinde monoklonal M proteini mevcuttur. Serum ve idrarda M proteinin ölçülemediği az bir hasta bir grubunda serum FLC düzeyinin  $\geq 10$  mg/dL olabilir. Bu hastalarda tümör yükü FLC ile takip edilebilir (6,8).

### Değerlendirme İçin Gereken Laboratuvar Parametreleri

**SPEP:** Farklı teknikler olmakla birlikte genellikle agaroz jel tekniğinin kullanıldığı, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir testtir. Serumda M proteinin varlığını ya da yokluğu gösterir. Total protein miktarı kullanılarak M protein düzeyinin hesaplanmasını sağlar.

**UPEP:** SPEP'in idrardaki karşılığıdır denilebilir. Monoklonaliteyi göstermesi için fiksasyon yöntemi tercih edilmeli ve 24 saatlik idrarda çalışmalıdır (9). Ayrıca idrardaki M protein düzeyini hesaplamak için 24 saatlik idrarda protein atılımının bilinmesi gerekir.

**İE:** İE ile tespit edilen M proteinin tiplendirmesi yapılır. Kapiller ve fiksasyon gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. İE protein elektroforezinden daha hassas bir yöntemdir M protein miktarını tahmin edemez.

Tüm hastaların takibinde hem serum hem de idrar M protein ölçümleri kullanılmalıdır. Çünkü bazen nüks sırasında hafif zincirler yalnızca UPEP ile görülebilmektedir ve buna "hafif zincir veya Bence Jones kaçış" denmektedir (10).

**FLC Ölçümü:** FLC düzeyleri hafif zincir oranı bozulan ve tutulu FLC  $\geq 10$  mg/dL olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Hafif zincirlerin yarı ömrü monoklonal immünglobulin (Ig) G veya IgA'dan belirgin şekilde daha kısa olduğu için bazal FLC düzeyi anormal olan hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmede daha hızlı bilgi verir. Tüm hastalarda FLC bakılmasına gerek yoktur. FLC düzeylerinin en fazla bilgi verici olduğu hastalar, ölçülebilir hastalık düzeyinde M proteini olmayan hastalardır (11). Ancak FLC ölçülebilir hastalık düzeyinde M proteinine sahip hastalarda UPEP'ye alternatif olabilir.

**Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi:** Tam yanıtın belirlenebilmesi ve ölçülebilir hastalık düzeyinde M proteini saptanmayan hastaların değerlendirilebilmesi için kemik iliği plazma hücre oranına ihtiyaç vardır. Plazma hücre oranına aspirasyon yayması ile morfolojik olarak veya patolojik kesitlerde immünohistokimyasal olarak karar verilebilir.

**Görüntüleme:** Tanı anında hastaların %80'inde kemik hastalığı mevcuttur (12). Litik lezyonları veya plazmositomları göstermesi bakımından önerilen görüntüleme pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisidir (PET/BT). IMWG'ye göre negatif PET/BT, tanı ya da önceki PET/BT'de bulunan tutulumların her alanda kaybolmasıdır (5). Tanı aşamasında, özellikle bölgesel yakınmaları olan hastalarda manyetik rezonans (MR) görüntülemenin daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Buna karşın MR, rezidüel lezyonlar ve kemikteki yeniden yapılanmayı ayırmada yetersiz kaldığı için yanıt değerlendirilmesinde ve takiplerde yalancı pozitiflik oranı yüksektir (13). Ayrıca plazmositoma tanılı hastaların takibinde de PET/BT önerilmektedir (14).

**MRD:** Yanıt derinliği ile survey arasındaki ilişki MM'de MRD ile ilgili çalışmaları artırmıştır. MRD'ye kemik iliğindeki akım sitometri ve genetik inceleme ile bakılmakta ve PET/BT ile desteklenmektedir. IMWG'nin MRD kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

Rutin pratikte tam yanıt elde edildiğinde MRD'ye bakılması önerilir. Klinik çalışmalarda ise belirli periyotlarla MRD çalışılabilir. Bu bakımdan MRD'nin zamanı konusunda çalışmalar sonucuna önerilerin güncelleneceği kanısındayız

**Tablo 1. IMWG MRD kriterleri (6,15)**

|  |  |
|--|--|
| Kalıcı MRD negatifliği   | Hem kemik iliğinin ileri jenerasyon flow sitometri ( <i>next generation flow-NGF</i> ) yöntemi veya ileri jenerasyon sekanslama ( <i>next generation sequencing-NGS</i> ) yöntemi veya her ikisi hem de görüntüleme ile en az 1 yıl ara ile yapılmış 2 farklı değerlendirmede MRD negatifliğinin devam etmesi durumudur. Daha uzun süreli kalıcı MRD negatifliği ilerleyen dönemde de değerlendirilebilir (5. yıldaki MRD negatifliği gibi). |
| Flow ile MRD negatifliği   | En az $10^5$ hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile MM için Euroflow MRD tespit standart işlem prosedürü veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metod) uygulanarak yapılan NGF'de kemik iliği aspirasyonunda fenotipik olarak klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi durumudur.   |
| Sekanslama ile MRD negatifliği   | En az $10^5$ hücrede bir veya daha yüksek hassasiyet ile ve LymphoSIGHT platformu (veya eşdeğer valide edilmiş farklı bir metod) kullanarak kemik iliği aspirasyonunda klon varlığının DNA sekanslaması sonrası ikiden az örtüşen sekans okuması şeklinde tanımlanması durumunda NGS ile klonal plazma hücrelerinin gösterilememesi durumudur.   |
| Görüntüleme ile MRD negatifliği  | NGF veya NGS ile MRD negatifliğine ek olarak baz alınan PET/BT'de artmış SUV tutulumu gösteren tüm bölgelerde tutulumun kaybolması veya tutulumun mediastinal kan havuzu SUV'yi veya etraf normal doku düzeyinin altına düşmesi durumudur.   |
| IMWG: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu ( <i>International Myeloma Working Group</i> ), MRD: Minimal kalıntı hastalık ( <i>minimal residual disease</i> ), MM: Multipl myelom, PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, SUV: Standart tutulum değeri |  |

## 2. YANIT KRİTERLERİ

IMWG, yukarıda bahsettiğimiz tanı ve takip laboratuvar parametreleri ile yanıt kriterlerini güncellemiştir (6). Tablo 2’de IMWG yanıt kriterleri yer almaktadır.

**Tablo 2. IMWG yanıt kriterleri (6,15)**

Mükemmel Tam Yanıt (*stringent complete response- sCR*)

Tam yanıt kriterlerine ek olarak

- FLC oranının normal olması

ve

- İHK olarak kemik iliğinde klonal plazma hücre yokluğunun gösterilmesi (İHK için en az 100 plazma hücresinde FLC oranı  $\kappa$  ve  $\lambda$  tutulumu olan hastalar için sırasıyla  $\leq 4:1$  ve  $\geq 1:2$  olmalıdır)

Tam yanıt (*complete response-CR*)

- Serum ve idrarda İFE negatifliği

ve

- Kemik iliği aspiratında plazma hücresi oranı  $< 5\%$  olması ve yumuşak doku plazmositlarının tamamen kaybolması

Çok iyi kısmi yanıt (*very good partial response-VGPR*)

- M proteinin SPEP ve UPEP’de gösterilememesi ancak İFE’de saptanıyor olması

veya

- Serum M proteininde  $90\%$  ve daha fazla azalma ile birlikte idrar M proteinin  $< 100$  mg/24 saat olması

Kısmi yanıt (*partial response-PR*)

- Serum ve idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise serum M proteininde  $50\%$  veya daha fazla azalma olması ve 24 saatlik idrar M proteininde  $90\%$  veya daha fazla azalma olması veya  $< 200$  mg olması

veya

- Serum ve idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise tutulu FLC ile tutulu olmayan FLC arasındaki farkta  $\geq 50\%$  azalma olması

veya

- Serum ve idrar M proteini ile birlikte serum FLC’de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise M proteini yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranı  $\geq 30\%$  olmak kaydı ile plazma hücre oranında  $\geq 50\%$  azalma olması
- Başlangıçta plazmositlar varsa bu kriterlere ek olarak ölçülen lezyonların SPD’sinde  $\geq 50\%$  azalma olması gereklidir. (plazmositom çapları için PET/BT’nin BT komponenti ya da MR kullanılabilir. Deri lezyonları varsa cetvel ile ölçüm yapılmalıdır)

Minimal yanıt (*minimal response-MR*)

- Serum M proteininde  $\geq 25\%$ - $\leq 49\%$  ve 24 saatlik idrar M proteininde  $> 50\%$ - $< 90\%$  azalma olması
- Başlangıçta plazmositlar varsa bu kriterlere ek olarak ölçülen lezyonların SPD’sinde  $\geq 50\%$  azalma olması gereklidir. (plazmositom çapları için PET/BT’nin BT komponenti ya da MR kullanılabilir. Deri lezyonları varsa cetvel ile ölçüm yapılmalıdır.)

Stabil hastalık (*stable disease-SD*)

- CR, VGPR, PR, SD, PD kriterlerini karşılamayan hastalık

**Tablo 2. Devamı**

İlerleyici hastalık (*progressive disease*-PD)

- Elde edilen en derin yanıtla kıyaslandığında aşağıdakilerin birinde  $\geq 25$  artış olması
- Serum M proteini (mutlak artış  $\geq 0,5$  g/dL olmalı) (en düşük M komponenti  $\geq 5$  g/dL ise serum M proteinindeki artış  $\geq 1$  g/dL)
- İdrar M proteini (mutlak artış  $\geq 200$  mg/24 saat)
- Ölçülebilir düzeyde serum ve idrar M proteini olmayan hastalarda, tutulu FLC ile tutulu olmayan FLC arasındaki fark (mutlak artış  $>10$  mg/dL)
- Ölçülebilir düzeyde serum ve idrar M proteini ve FLC olmayan hastalarda kemik iliği plazma hücresi oranı (mutlak artış  $\geq 10$ )
- Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya boyutlarında  $\geq 50$  artış olması (1' den daha fazla lezyonun SPD'sinde en düşüğe göre  $\geq 50$  artış veya daha önce kısa aksı  $>1$  cm olan bir lezyonun en uzun çapında  $\geq 50$  artış olması)
- En az 200/ $\mu$ L olmak kaydıyla dolaşımdaki plazma hücre sayısında  $\geq 50$  artış (ölçülebilir tek hastalık kriteri ise)

FLC: Serbest hafif zincir (*free light chain*), İHK: İmmünohistokimya,  $\kappa$ : Kappa hafif zinciri,  $\lambda$ : Lambda hafif zinciri, SPEP: Serum protein elektroforezi, UPEP: İdrar protein elektroforezi, SPD: En uzun iki dikey çapın çarpımlarının toplamı (*sum of the products of the maximal perpendicular diameters*), PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans

Bu kriterlerin dışında tüm hastalar tedavi süresince ilaç tolerasyonu, yan etki gelişimi ve hastalık yüküyle ilişkili olabilecek klinik bulgular açısından sorgulanmalı laboratuvar takibi yapılmalıdır. Örneğin; tanı anında anemi, renal yetmezlik ve hiperkalsemi varsa tedavi siklusu tamamlanmamış olsa bile seyirleri izlenmelidir. Nöropati ya da tromboemboli ile ilişkili semptomlar, hiperviskozite semptomları, plazmasitom ya da litik lezyonlara bağlı fraktür gelişimi ve enfeksiyon açısından hastalar her vizitte dikkatle irdelenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Braunstein M, Weltz J, Davies F. A new decade: novel immunotherapies on the horizon for relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2021;14:377-389.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:548-567.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
4. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JF, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467-1473.
5. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, Tacchetti P, Buttignol S, Perrone G, Brioli A, Pantani L, Terragna C, Carobolante F, Baccarani M, Fanin R, Fanti S, Cavo M. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood.* 2011;118:5989-5995.

6. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346.
7. Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:907-919.
8. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;126:348-354.
9. Reddy A, Rapiti N, Gounden V. Comparison of 24-hour versus random urine samples for determination and quantification of Bence Jones protein in a South African population. *Afr J Lab Med.* 2021;10:1228.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23:3-9.
11. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. *N Engl J Med.* 2012;367:580-581.
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
13. Lecouvet FE, Boyadzhiev D, Collette L, Berckmans M, Michoux N, Triqueneaux P, Pasoglou V, Jamar F, Vekemans MC. MRI versus 18F-FDG-PET/CT for detecting bone marrow involvement in multiple myeloma: diagnostic performance and clinical relevance. *Eur Radiol.* 2020;30:1927-1937.
14. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Fonseca R, Sher T, Kyle RA, Lin Y, Russell SJ, Kumar S, Bergsagel PL, Zeldenrust SR, Leung N, Drake MT, Kapoor P, Ansell SM, Witzig TE, Lust JA, Dalton RJ, Gertz MA, Stewart AK, Rajkumar SV, Chanan-Khan A, Lacy MQ; Mayo Clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:360-376.
15. Türk Hematoloji Derneği, Multiple Miyelom Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.

## MULTİPL MYELOMDA AKIŞ SİTOMETRİSİ VE AKIŞ SİTOMETRİ TEMELLİ ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK

### ÖZET

Geçtiğimiz on yıl boyunca, plazma hücreli myelomda (PHM) akış sitometrisinin (AS) hem tanı hem de takip sırasındaki rolünü giderek artan kanıtlar desteklemiştir. Ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH), tedavi sırasında veya sonrasında kalıcı olan ve serolojik veya sitolojik yöntemlerle saptanamayan az sayıda malign hücre olarak tanımlanır. Multipl myelomda (MM) kemik iliği ÖKH tespiti son derece hassas ve standartlaştırılmış tespiti için en gelişmiş yöntemlerden biri, çok renkli AS'dir. ÖKH tespitinde malign hücrelerin tanımlanması, normal plazma hücrelerine kıyasla tümöral MM hücrelerinin anormal bir immünofenotipe dayanır. MM'de, kemik iliğinde kalıntı tümör hücrelerinin varlığı, nüksün ana nedeni olarak kabul edilir. Bu nedenle, ÖKH tespiti, sonuç ve tedavi etkinliği hakkında bilgi için en güçlü prognostik ölçümlerden birini sağlar. Yeni tanı ve nüks/dirençli MM hastalarında, tedaviden sonra kemik iliğindeki ÖKH negatifliğinin derinliği daha iyi ilerleyici olmayan sağkalım (İOS) ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu "AS ÖKH-negatif" kriteri olarak, minimum  $5 \times 10^6$  hücrenin değerlendirildiği kemik iliği aspiratlarında ÖKH tespiti için EuroFlow (veya eşdeğeri geçerli bir metod) kullanan yeni nesil AS ile fenotipik olarak anormal klonal plazma hücrelerinin yokluğunu gerektirir. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olarak herhangi bir noktada ÖKH negatifliğine ulaşmak güçlü bir prognostik faktördür. İndüksiyon sonrası ÖKH-negatif olanlar ile otolog kök hücre nakli sonrası ve idame tedavisinden bir yıl sonra ÖKH-negatif olanlar arasında önemli bir İOS farkı var mı? Bu ve diğer birçok soru bu yazıda tartışılacaktır.

### AKIŞ SİTOMETRİSİ

Multipl myelom (MM), tek bir klondan ortaya çıkan plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikmesi ve genellikle monoklonal immünooglobulinler (M-protein veya monoklonal protein) ürettiği bir B-hücreli malignitedir (1).

Akış sitometrisi (AS) (*flow cytometry*), hematolojik malignitelerin tanınal incelemede güçlü bir yardımcıdır ve lösemi ve lenfomaların tanı ve prognozunda köklü bir role

Dr. Ramazan Erdem

Dr. Volkan Karakuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Hematoloji Kliniği,  
Antalya

#### E-posta:

dr.ramazanerdem@gmail.com

dr\_v\_karakus@yahoo.com

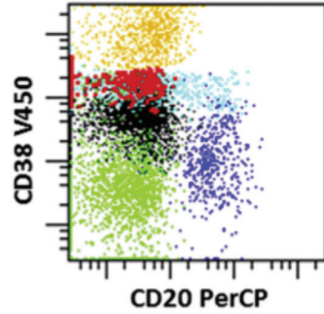
#### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Akış sitometrisi,  
Ölçülebilir kalıntı hastalık

sahiptir. Plazma hücreli myelomda (PHM) hem tanı hem de takipte AS'nin kullanımını destekleyen kapsamlı literatür verileri mevcuttur (2,3,4,5,6,7,8).

Çoklu AS, plazma hücrelerini içeren biyolojik numuneleri incelemek için özellikle uygundur, çünkü dünya çapında mevcut olan bu teknik (1), birden fazla parametreye dayalı olarak plazma hücrelerinin eşzamanlı olarak tanımlanmasına ve karakterizasyonuna (2), birkaç saat içinde yüksek hücre sayılarının değerlendirilmesine (3), farklı hücre popülasyonlarının kantitatif değerlendirilmesi ve bunlara karşılık gelen antijen ekspresyon seviyeleri, hücre yüzeyi ve hücre içi antijenlerin kombine olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (4).

Klinik öyküsü veya plazma hücre diskrazi şüphesi olan hastalardan alınan kemik iliği numunelerini değerlendirirken, normal ve klonal plazma hücreler arasındaki ayırt edici immünofenotipik özellikleri bilmek önemlidir. AS ile plazma hücreleri tarihsel olarak parlak CD38 ifadeleriyle tanımlanmıştır. Normal plazma hücreleri, diğer normal çekirdekli kemik iliği hücrelerinden daha yüksek seviyelerde CD38 eksprese etse de CD38 plazma hücrelerine spesifik değildir ve diğer olgun kemik iliği hücreleri tarafından da eksprese edilir (Şekil 1). Myelom hücreleri CD38'i biraz daha sönük seviyelerde ifade etme eğiliminde olduğundan, CD138 plazma hücre tanımlamasının ikinci bir antijeni olarak önerilmiştir. Hiposelüler ve/veya hemodilüsyonlu örneklerde, yüksek sayıda PH'nin analizi genellikle zordur. Bu durumda, en az 100 neoplastik PH hakkında bilgi edinilmelidir. Ayrıca kemik iliği aspiratının kalitesi, çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin (CD45-) ve mast hücrelerinin (CD117++) varlığına göre değerlendirilebilir ve bu hücre popülasyonlarından herhangi birinin yokluğu, yeterli olmayan bir kemik iliği örneği (örneğin; kan ile yüksek oranda kontamine) anlamına gelebilir. (4,6,9,10).

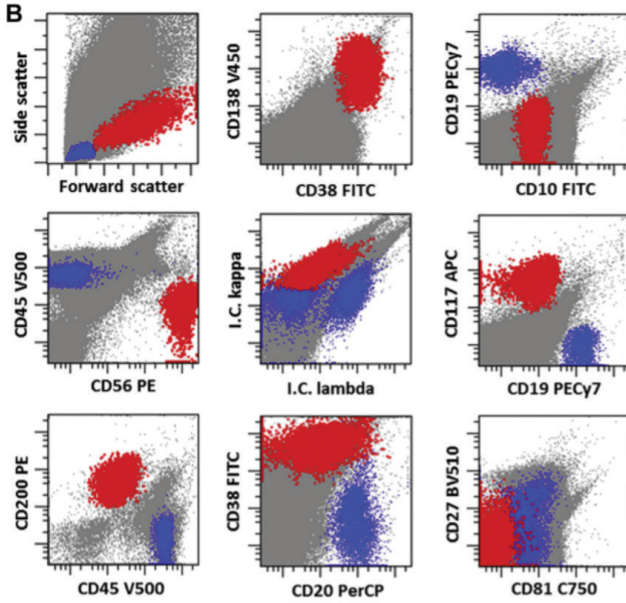


**Şekil 1.** Normal kemik iliği hücrelerinde CD38 ifadesi. Plazma hücreleri (sarı) en parlak CD38 ifadesini gösterir. Myeloblastlar (kırmızı) ve hematogonlar (cam göbeği) plazma hücrelerine kıyasla daha düşük yoğunlukta olsa da tekdüze CD38 pozitifliği gösterir. Monositler (siyah), T-hücreleri (yeşil) veya B lenfositleri (mavi) de CD38'i tekdüze veya bazı hücrelerinde eksprese ederler

Normal plazma hücrelerinin en yaygın immünofenotipi, CD38 parlak pozitif, CD138 parlak pozitif, CD19+, CD20-, CD27 parlak pozitif, CD28-, CD56-, CD81+, CD117-, CD200 ağırlıklı olarak negatif ve poliklonal sitoplazmik immünooglobulin olarak tanımlanabilir. Buna karşılık, myelom hücrelerinin tipik immünofenotipi, CD38dim, CD138brigt, CD19dim, CD20async, CD27dim, CD28+, CD33+, CD45dim, CD56+, CD81-, CD117asy, CD200+, sIGasync ve monoklonal hafif zincir ekspresyonu (genellikle sitoplazmik kappalambda oranı 5'ten büyük veya 0,5'ten daha düşük) olarak tanımlanır (4,7,9,11,12,13,14). PHM'de immünofenotipik anormalliklerin sıklığı Tablo 1'de görülmektedir. Şekil 2'de akım sitometri histogramlarında myelom hücreleri ve normal B-hücrelerinin antijen ifadeleri görülmektedir.

**Tablo 1. Plazma hücreli myelomda immünofenotipik anormalliklerin sıklığı**

| Antijen    | İfade sıklığı |
|------------|---------------|
| CD19dim    | ~%95          |
| CD20+      | %15-%20       |
| CD27-/dim  | %45-%65       |
| CD28async  | %15-%45       |
| CD45dim    | %45-%80       |
| CD56+      | %75           |
| CD81-      | %45-%55       |
| CD117async | %35           |
| CD200+     | %75-%80       |



**Şekil 2.** Myelom hücrelerinde yaygın antijen ifadeleri. Myelom hücreleri (kırmızı) CD38+, CD138+, CD19-, CD56+, CD45-, CD117+, CD200+, CD27-, CD81- ve intrasitoplazmik kappa hafif zincir monoklonalitesi göstermektedir. Aynı zamanda normal B-hücreleri de (mavi) görülmektedir

## ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK

MM'li hastaların prognozu, daha etkili ilaç tedavilerinin kullanılması ve destekleyici bakımdaki gelişmeler nedeniyle son on yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Hastaların çoğunda, özellikle başlangıç üç ile dört ilaç indüksiyon rejimiyle, %70-80'i aşan tam yanıt (TY) oranları görülmektedir (15,16,17). TY elde edilen hastaların, daha az yanıt elde

edilenlerle karşılaştırıldığında, ilerleyici olmayan sağkalım (İOS) ve genel sağkalım (GS) açısından önemli bir artışa sahip olduğu gösterilmiştir (18,19,20). Bununla birlikte, TY elde edilenlerde bu durum geçicidir ve bu hastalar zamanla nüksetmeye devam eder. Bu durum, idame tedavinin yokluğunda daha sonra klinik nüks olarak ortaya çıkan düşük düzeyde kalıntı hastalığın varlığı ile ilişkilidir.

Artan kanıtlar, ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) durumunun TY olan hastaları TY-ÖKH negatif ve TY-ÖKH pozitif olarak ikiye ayırması ve TY-ÖKH negatif hastaların önemli ölçüde daha uzun İOS ve GS'ye sahip olması "geleneksel" TY'nin artık klinik olarak anlamlı bir son nokta olmadığı fikrini doğurmuştur (21,22). Gerçekten de, tedavi rejimleri iyileştikçe ve daha fazla sayıda hasta TY elde ettikçe, TY kategorisindekileri risk katmanlarına ayırmak için daha hassas önlemlerin gerekli olduğu giderek daha açık hale gelmiştir. Genel olarak,  $\log^{-5/6}$  düzeyinde bir ÖKH negatifliğinin, bu duruma ulaşmak için kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olarak, İOS ve GS'de bir artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

AS, normal monoklonal plazma hücrelerini anormal olanlardan hücre yüzeyi belirteçlerinin yüksek veya düşük ekspresyonu ve intrasitoplazmik belirteçlerin (immüoglobulin hafif zinciri) monoklonal ekspresyonunu saptamak yoluyla ayırt edebilmektedir (23). Tarihsel olarak, 4 ila 7 renkli AS testleri ÖKH tespiti için kullanıldı ve hem İOS hem de GS ile güçlü bir korelasyon gösterdi (24).

Gelişmiş 8-renkli 2-tüplü veya 10-renkli 1-tüplü testler (yeni nesil akış sitometri, YAS) artık eski tekniklerin yerini aldı. 10-renkli 2-tüplü YAS EuroFlow™ geleneksel 8-renkli akış-ÖKH'ye göre daha yüksek hassasiyet göstermektedir. Geleneksel 8-renkli akış-ÖKH ile ÖKH negatif olarak sınıflandırılan hastaların %25'i YAS yöntemi ile ÖKH pozitif olarak sınıflandırılmıştır (25).

İlk olarak Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG), standardize yanıt kriterleri 2016 versiyonunda ÖKH durumundan bahsetmiştir (26). IMWG, ÖKH'yi en az  $1 \times 10^5$  normal kemik iliği hücresinde bir malign hücre düzeyinde saptanabilen, malign plazma hücrelerinin kalıcılığı veya yeniden ortaya çıkışı olarak tanımlar. IMWG tarafından mevcut ÖKH hassasiyeti cut-off değeri  $10^5$  olmasına rağmen, IFM2009 klinik çalışması da dahil olmak üzere birkaç çalışma,  $10^6$  eşiğin klinik sonuçları öngördürmede  $10^5$  eşiginden daha iyi olabileceğini göstermiştir (27,28).

IMWG "akış MRD-negatif" kriteri, minimum  $5 \times 10^6$  hücrenin değerlendirildiği kemik iliği aspiratlarında ÖKH tespiti için EuroFlow (veya eşdeğeri geçerli bir metot) kullanan YAS ile fenotipik olarak anormal klonal plazma hücrelerinin yokluğunu gerektirir (26). ÖKH'nin ölçümün performansı, numune kalitesi, miktarı ve stabilitesi gibi analiz öncesi faktörlerden büyük ölçüde etkilenebilir. Kemik iliği aspirat örneğinin hemodilüsyonu en yaygın analiz öncesi problemdir ve fibrotik veya ağır infiltre kemik iliğinden ("dry tap"), aspirasyonu yapan kişinin deneyimsizliğinden kaynaklanabilir. Geleneksel olarak, bir kemik iliği aspirasyonunun ilk örneği morfoloji için gönderilirken, sonraki örnekler sitogenetik ve geleneksel AS için gönderilir. ÖKH değerlendirilen birçok merkezde araştırma numuneleri veya bağıntılı testler için numuneler genellikle en son alınır. ÖKH örneklerinin en son veya tutarsız bir sırayla toplanması, önemli hemodilüsyona yol açabilir ve yapılan araştırmaya değişkenlik katabilir ve ÖKH'nin olduğundan az tahmin edilmesine yol açabilir (29). Tedavi edilen bir hastada ÖKH yükü, bir hastanın tüm klinik seyri boyunca kemik iliği aspirasyonundan elde edilecek en güçlü prognostik bilgidir. Bu nedenle, aspirasyon sırasında ilk "çekmenin" ÖKH testi için gönderilmesi çok önemlidir. İlk "çekme" ÖKH testi için kullanılmıyorsa, hemodilüsyon olasılığını azaltmak için aspirat iğnesinin yeniden

konumlandırılması veya yeniden yönlendirilmesiyle bir sonraki “çekme” yapılmalıdır. Bu gibi durumlarda ÖKH testi yapan laboratuvar bilgilendirilmeli ve bu bilgiler nihai raporda yer almalıdır.

ÖKH durumunun, çeşitli ilaç rejimleriyle tedaviyi takiben sağkalımı öngördüğü gösterilmiş olsa da, en ayırıcı bilgiyi sağladığı tek bir zaman noktası olmayabilir. MRD testi için optimal zaman noktası, muhtemelen tedaviye tümör yanıtının dinamikleri tarafından belirlenir. IMWG, ÖKH testinin, bir hasta TY elde ettikten sonra yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte, yanıt dinamikleri daha güçlü tedavilerle farklı olabilir. Örneğin; dört ilaç indüksiyon rejimi ve CAR-T hücre tedavisi, monoklonal proteinler ve kemik iliği yükü arasındaki yakın ilişkiyi bozan hızlı kemik iliği temizliği göstermektedir (30,31). Bu hastalar, kemik iliği ÖKH negatifliği gösterildiğinden aylar sonra geleneksel bir TY elde edemeyebilir. Bu durum, hem tedaviye çok iyi bir kısmi yanıt elde edildiği zamanda ÖKH testinin yapılmasının uygun olacağı hem de sonuç verileri incelenirken ÖKH durumunun geleneksel yanıtıdan ayrı olarak düşünülmesi gerektiği anlamına gelir (32).

ÖKH durumunun faydalı olabileceği önemli karar noktalarından biri, indüksiyon kemoterapisinden sonra ve otolog kök hücre naklinden (OKHN) öncedir. Konvansiyonel kemoterapilerle, OKHN'nin hem İOS'yi hem de GS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (33,34). Oysa daha etkili kombinasyonlarla indüksiyon tedavisi OKHN'nin yararının İOS ile sınırlı olabileceğini göstermektedir (35). İndüksiyon tedavisini geleneksel dört siklusun ötesine taşımak risk fayda oranını etkiler. Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd) ile tedavi, kök hücre toplama kalitesini etkilemeden, beş veya altı tedavi döngüsünün ardından artan ÖKH negatiflik oranları gösterir (36). İndüksiyonun üç ila dört ajana genişletilmesi de bu yaklaşıma meydan okuyabilir. OKHN'nin yokluğunda KRd'ye daratumumab eklenmesiyle ÖKH negatifliği %83 gibi yüksek bir oranda rapor edilmiştir (30). Bu veriler ışığında, OKHN'ye devam edip etmeme kararında ÖKH durumu dikkate alındığında indüksiyonu takiben ÖKH negatif olanların kök hücre toplanıp idame tedavisine, ÖKH pozitif kalanların ise OKHN'ye geçebileceği gibi bir düşünceyi akıllara getirmektedir. Bu strateji birkaç güncel klinik çalışmada incelenmektedir.

Yüksek riskli sitogenetiğe sahip MM hastalarının kötü sonuçlara sahip olduğu iyi bilinmektedir. TY'nin başarısı bu popülasyonda genellikle sağkalımı uzatmada başarısız olurken, olumsuz sitogenetiği olan hastalarda, standart riskli olgulara göre progresyon ve/veya ölüm riskini azaltmada ÖKH negatifliğine ulaşmanın etkisinin daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (21,37). Yeni nesil dizileme ile bakılan ÖKH durumu hem standart hem de yüksek riskli hastalarda sonuçları ayırt etmekle kalmayıp, aynı zamanda yüksek riskli ÖKH negatif hastaların standart riskli ÖKH pozitif olanlara göre İOS'lerinin daha uzun olacağını doğrulamıştır (38). Benzer sonuçlar YAS ile de rapor edilmiştir. Ortanca İOS, revize edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) 1, 2 ve 3 (herhangi bir kategoride ulaşılmamış) olan ÖKH-negatif hastalar için benzer iken, ÖKH-pozitif popülasyonda R-ISS 1 için medyan İOS'ye ulaşılamazken, R-ISS 2 ve 3 için sırasıyla 38 ay ve 14 aydır (37). Bu sonuçlar, standart ve yüksek riskli MM'de ÖKH'nin öngörücü değerini güçlendirir ve riskin dinamik olduğunu ortaya çıkarır, çünkü olumsuz prognozu olan hastalar, saptanamayan kalıntı tümör hücreleriyle tedaviye derin yanıtlar elde ettikten sonra prognozu olumluya kayabilir. Bu bulgular, yüksek riskli hastaların olumsuz sonuçlarının üstesinden gelmenin tek yolunun, tedavi sonlanım noktası olarak ÖKH negatifliğini düşünmek olduğunu göstermektedir.

ÖKH durumunun fayda göstermesinin muhtemel olduğu diğer bir karar noktası, MM idame tedavisi sırasındadır. Son araştırmalar, sürekli idame tedavisinin sağkalım yararını

göstermiştir (39). Potansiyel bırakma kararlarına rehberlik etmesi için uzun süreli MRD negatifliği önerilmiştir, bu sayede hastalar ya idame tedaviye devam etmek ya da yakın gözlem altında tedaviyi bırakmak üzere randomize edilmiştir. Bu strateji birkaç klinik çalışmada araştırılmaktadır ve gelecekte klinik yönetim kararlarına dahil edilebilir.

Yeni tanı MM hastaları için yapılan birçok çalışmada tedavi şeması, indüksiyon - OKHN - transplantasyon sonrası konsolidasyon - idame tedavisi şeklinde takip eder. Bununla birlikte, OKHN sonrası değerlendirmelerden gelen çoğu veriyle birlikte ÖKH testinin ne zaman yapılacağı konusunda literatürde önemli bir heterojenlik vardır. İndüksiyon tedavisinden sonra ÖKH değerlendirilmesi, OKHN'nin tedaviye katkısından önce farklı ajanların ve kombinasyonların aktivitesini anlamak için önemli veriler sağlayacaktır. Tedavi aşamaları arasındaki geçişte MRD'nin değerlendirilmesi (örneğin; indüksiyondan OKHN'ne veya OKHN'den konsolidasyona), her aşamanın genel tedavi yaklaşımına katkısının daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca, indüksiyon sonrası ÖKH değerlendirmesi, ÖKH durumuna göre OKHN'nin ertelenmesini veya OKHN'nin ötesinde tedaviyi yoğunlaştırma seçeneklerini gündeme getirmektedir (40). OKHN sonrası ÖKH değerlendirilmesi, OKHN'nin ÖKH'deki etkisinin değerlendirilmesine izin verir ve OKHN sonrası tedavi için ÖKH rehberli yaklaşımları destekleyebilir. Benzer şekilde, idame tedavisi veya tedavisiz gözlemin yapıldığı çalışmalarda, başlangıçta ve periyodik olarak (örneğin; yılda bir, sonra her 2 yılda bir, ardından her 3 yılda bir) ÖKH değerlendirmesi önerilmektedir. Böyle bir yaklaşım, farklı idame stratejileri ile birlikte ÖKH kinetiğinin anlaşılmasını ve karşılaştırılmasını sağlayacaktır. Nakile uygun olmayan ve nüks etmiş/ dirençli MM hastalar genellikle farklı tedavi aşamalarına sahip değildir ve başlangıç rejimi, ilerleme veya intoleransa kadar, genellikle rejimin belirli sayıda döngüden sonra basitleştirilmesiyle devam eder. Bu özelliklere sahip hastalarla yapılan çalışmalarda ÖKH, tedavi yanıtını değerlendirmek için bir kemik iliği muayenesi yapıldığında ve bundan sonra hastalar TY durumlarını koruduğu sürece periyodik olarak yapılması önerilmektedir. Sürekli ÖKH negatif hastalarda tedavinin ne zaman durdurulacağı veya başka hastalık nüksü kanıtı olmaksızın ÖKH negatiften pozitif geçişten hastalarda tedavilerin değiştirilip değiştirilemeyeceği gibi önemli sorular klinik çalışmalarda değerlendirilmekte ve tartışmalı olmaya devam etmektedir.

## SONUÇ

MM tanısı esas olarak anormal plazma hücrelerinin sayısına, kan veya idrarda monoklonal proteinin varlığına dayanır, ancak MM tanısı için sınırlamalar vardır. MM tanısında çok parametrelili AS analizi giderek daha fazla kullanılmaktadır. NGF ile saptanan ÖKH'nin MM'nin prognozunu belirlemedeki rolü çalışmalarla gösterilmiştir. MM bakımının ayrılmaz bir parçası olduğu ve öneminin gittikçe daha da artacağı çok açıktır. Ayrıca, bu hastalığın klinik seyrini anlama, daha iyi tedavi stratejileri tasarlama ve MM hastalarının bakımını iyileştirme yeteneğimizi geliştirecektir.

## KAYNAKLAR

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
2. Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, Mateo G, Montalbán MA, Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, Orfao A, San Miguel JF; GEM (Grupo Español de MM) cooperative study group; PETHEMA

- (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative study group. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica*. 2009;94:1599-1602.
3. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, Sureda A, Montejano L, Gutiérrez NC, García de Coca A, de Las Heras N, Mateos MV, López-Berges MC, García-Boyero R, Galende J, Hernández J, Palomera L, Carrera D, Martínez R, de la Rubia J, Martín A, Bladé J, Lahuerta JJ, Orfao A, San Miguel JF; GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112:4017-4023.
  4. Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, Vidriales MB, López-Berges MC, Miguel JF, Orfao A. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78:239-252.
  5. Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutiérrez N, Rosiñol L, Montejano L, Bladé J, Martínez R, de la Rubia J, Diaz-Mediavilla J, Sureda A, Ribera JM, Ojanguren JM, de Arriba F, Palomera L, Terol MJ, Orfao A, San Miguel JF; PETHEMA Study Group; GEM Study Group. 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;26:2737-2744.
  6. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, Dalva K, Fuhler G, Gratama J, Hose D, Kovarova L, Lioznov M, Mateo G, Morilla R, Mylin AK, Omedé P, Pellat-Deceunynck C, Perez Andres M, Petrucci M, Ruggeri M, Rymkiewicz G, Schmitz A, Schreder M, Seynaeve C, Spacek M, de Tute RM, Van Valckenborgh E, Weston-Bell N, Owen RG, San Miguel JF, Sonneveld P, Johnsen HE; European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93:431-438.
  7. Raja KR, Kovarova L, Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *Br J Haematol*. 2010;149:334-351.
  8. Frébet E, Abraham J, Geneviève F, Lepelley P, Daliphard S, Bardet V, Amsellem S, Guy J, Mullier F, Durrieu F, Venon MD, Leleu X, Jaccard A, Faucher JL, Béné MC, Feuillard J; GEIL Groupe d'Etude Immunologique des Leucémies Study Group. A GEIL flow cytometry consensus proposal for quantification of plasma cells: application to differential diagnosis between MGUS and myeloma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2011;80:176-185.
  9. Arroz M, Came N, Lin P, Chen W, Yuan C, Lagoo A, Monreal M, de Tute R, Vergilio JA, Rawstron AC, Paiva B. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90:31-39.
  10. Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L, Lin P, Jorgensen JL, Orfao A, Van Dongen J, Rawstron AC. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90:26-30.
  11. Olteanu H, Harrington AM, Hari P, Kroft SH. CD200 expression in plasma cell myeloma. *Br J Haematol*. 2011;153:408-411.
  12. Paiva B, Gutiérrez NC, Chen X, Vidriales MB, Montalbán MÁ, Rosiñol L, Oriol A, Martínez-López J, Mateos MV, López-Corral L, Díaz-Rodríguez E, Pérez JJ, Fernández-Redondo E, de Arriba F, Palomera L, Bengoechea E, Terol MJ, de Paz R, Martín A, Hernández J, Orfao A, Lahuerta JJ, Bladé J, Pandiella A, Miguel JF; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2012;26:1862-1869.

13. Bataille R, Pellat-Deceunynck C, Robillard N, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P. CD117 (c-kit) is aberrantly expressed in a subset of MGUS and multiple myeloma with unexpectedly good prognosis. *Leuk Res.* 2008;32:379-382.
14. Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, Qu P, Barlogie B, Shaughnessy JD, Lorsbach RB. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:93-100.
15. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, Zambello R, Gamberi B, Ballanti S, Omedè P, Palmieri S, Troia R, Spada S, Gozzetti A, Caravita T, Spadano A, Palumbo A, Montefusco V, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl):8002.
16. Kazandjian D, Korde N, Mailankody S, Hill E, Figg WD, Roschewski M, Landgren O. Remission and progression-free survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone: five-year follow-up of a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:1781-1783.
17. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, Béné MC, Broijl A, Caillon H, Caillot D, Corre J, Delforge M, Dejoie T, Doyen C, Facon T, Sonntag C, Fontan J, Garderet L, Jie KS, Karlin L, Kuhnowski F, Lambert J, Leleu X, Lenain P, Macro M, Mathiot C, Orsini-Piocelle F, Perrot A, Stoppa AM, van de Donk NW, Wuilleme S, Zweegman S, Kolb B, Touzeau C, Roussel M, Tiab M, Marolleau JP, Meuleman N, Vekemans MC, Westerman M, Klein SK, Levin MD, Fermand JP, Escoffre-Barbe M, Eveillard JR, Garidi R, Ahmadi T, Zhuang S, Chiu C, Pei L, de Boer C, Smith E, Deraedt W, Kampfinkel T, Schecter J, Vermeulen J, Avet-Loiseau H, Sonneveld P. 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. *Lancet.* 2019;394:29-38. Erratum in: *Lancet.* 2024;404:e3.
18. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Dingli D, Russell SJ, Hayman SR, Witzig TE, Lust JA, Leung N, Lin Y, Zeldenrust SR, McCurdy A, Greipp PR, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013;31:4529-4535.
19. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, Genuardi M, Romano A, Liberati AM, Siniscalchi A, Petrucci MT, Nozzoli C, Patriarca F, Offidani M, Ria R, Omedè P, Bruno B, Passera R, Musto P, Boccadoro M, Sonneveld P, Palumbo A. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011;117:3025-3031.
20. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92:1399-1406.
21. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cerdón L, Cedena MT, Puig N, Martínez-López J, Rosiñol L, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Oriol A, Teruel AI, Echeveste MA, de Paz R, de Arriba F, Hernandez MT, Palomera L, Martínez R, Martín A, Alegre A, De la Rubia J, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35:2900-2910.
22. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Feyler S, Ross FM, Cook G, Jackson GH, Morgan GJ, Owen RG. 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;31:2540-2547.
23. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, Sanoja L, Puig N, Lecomte Q, Vidriales MB, van Dongen JJ, Orfao A. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma

- cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016;90:61-72.
24. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, Sherrington P, Samur MK, Georgieva A, Anderson KC, Gregory WM. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3:28-35.
  25. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, van der Velden VHJ, Pérez-Morán JJ, Vidriales MB, García-Sanz R, Jimenez C, González M, Martínez-López J, Corral-Mateos A, Grigore GE, Fluxá R, Pontes R, Caetano J, Sedek L, Del Cañizo MC, Bladé J, Lahuerta JJ, Aguilar C, Bárez A, García-Mateo A, Labrador J, Leoz P, Aguilera-Sanz C, San-Miguel J, Mateos MV, Durie B, van Dongen JMM, Orfao A. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia.* 2017;31:2094-2103.
  26. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346.
  27. Avet-Loiseau H, Lauwers-Cances V, Corre J, Moreau P, Attal M, Munshi N. Minimal residual disease in multiple myeloma: final analysis of the IFM2009 trial. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):435.
  28. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka AK, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott EC, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Amin H, Qi M, Thiyagarajah P, Sasser AK, Schecter JM, Mateos MV. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018;103:2079-2087.
  29. Torlakovic EE, Brynes RK, Hyjek E, Lee SH, Kreipe H, Kremer M, McKenna R, Sadahira Y, Tzankov A, Reis M, Porwit A; International Council for Standardization in Haematology. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow immunohistochemistry. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:431-449.
  30. Landgren O, Hultcrantz M, Lesokhin AM, Mailankody S, Hassoun H, Smith EL, Shan UA, Lu SX, Mastey D, Salcedo M, Diab V, Werner K, Rispoli J, Sams A, Verducci D, Jones K, Harrison A, Chansakul A, Rustad EH, Yellapantula V, Maura F, Landau HJ, Scordo M, Chung DJ, Shah G, Lahoud OB, Thoren K, Murata K, Ramanathan L, Arcila ME, Ho C, Roshal M, Dogan A, Devlin SM, Giralt S, Korde N. Weekly carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone and daratumumab (wKRd-D) combination therapy provides unprecedented MRD negativity rates in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical and correlative phase 2 study. *Blood.* 2019;(Suppl 1):862.
  31. Munshi NC, Berdeja JG, Lin Y, Kochenderfer J, Raje NS, Liedtke M, Jagannath S, Madduri D, Rosenblatt J, Valderrama Maus M, Turka A, Ping Lam L, Hege K, Campbell TB, Massaro M, Petrocca F, DiCapua Siegel DS. Early MRD negativity to predict deepening myeloma response in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients treated with bb2121 anti-BCMA CAR T cells. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):8024.
  32. Landgren O, Rustad EH. Meeting report: advances in minimal residual disease testing in multiple myeloma 2018. *Advances in Cell and Gene Therapy.* 2019;2:e26.
  33. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348:1875-1883.

34. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996;335:91-97.
35. Jain T, Sonbol MB, Firwana B, Kolla KR, Almader-Douglas D, Palmer J, Fonseca R. High-dose chemotherapy with early autologous stem cell transplantation compared to standard dose chemotherapy or delayed transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:239-247.
36. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, Tajeja N, Kazandjian D, Mailankody S, Wu P, Morrison C, Costello R, Zhang Y, Burton D, Mulquin M, Zuchlinski D, Lamping L, Carpenter A, Wall Y, Carter G, Cunningham SC, Gounden V, Sissung TM, Peer C, Maric I, Calvo KR, Braylan R, Yuan C, Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Kong KA, Weng L, Faham M, Lindenberg L, Kurdziel K, Choyke P, Steinberg SM, Figg W, Landgren O. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol.* 2015;1:746-754.
37. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cordon L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Lopez-Anglada L, Maldonado R, de la Cruz J, Gutierrez NC, Calasanz MJ, Martin-Ramos ML, Garcia-Sanz R, Martinez-Lopez J, Oriol A, Blanchard MJ, Rios R, Martin J, Martinez-Martinez R, Sureda A, Hernandez MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleda JM, Palomera L, Bargay J, Van Dongen JJM, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF, Lahuerta JJ; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Measurable residual disease by next-generation flow cytometry in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38:784-792.
38. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, Dejoie T, Maheo S, Stoppa AM, Pegourie B, Karlin L, Garderet L, Arnulf B, Doyen C, Meuleman N, Royer B, Eveillard JR, Benboubker L, Dib M, Decaux O, Jaccard A, Belhadj K, Brechignac S, Kolb B, Fohrer A, Mohty M, Macro M, Richardson PG, Carlton V, Moorhead M, Willis T, Faham M, Anderson KC, Harousseau JL, Leleu X, Facon T, Moreau P, Attal M, Avet-Loiseau H, Munshi N. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132:2456-2464.
39. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Geraldes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, De La Rubia J, White D, Binder D, Lu J, Anderson KC, Moreau P, Attal M, Perrot A, Arnulf B, Qiu L, Roussel M, Boyle E, Manier S, Mohty M, Avet-Loiseau H, Leleu X, Ervin-Haynes A, Chen G, Houck V, Benboubker L, Hulin C. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2018;131:301-310.
40. Perrot A, Lambert J, Hulin C, Pieragostini A, Karlin L, Arnulf B, Rey P, Garderet L, Macro M, Escoffre-Barbe M, Gay J, Chalopin T, Gounot R, Schiano JM, Mohty M, Leleu X, Manier S, Mariette C, Chateleix C, Braun T, De Prijck B, Avet-Loiseau H, Mary JY, Corre J, Moreau P, Touzeau C; MIDAS Study Group. Measurable residual disease-guided therapy in newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2025;393:425-437.

## MULTİPL MYELOM VE ENFEKSİYONLAR

### ÖZET

Malign hematolojideki güncel çalışmalar ışığında hızlı etkilerin ve değişimlerin en çok izlendiği hastalık gruplarının başını çeken multipl myelom; enfeksiyonlar açısından da hassasiyet gösterilmesi gereken bir hastalıktır. Multipl myelomun enfeksiyona meyil yönünden sahip olduğu immün, enflamatuvar ve biyolojik etkilerinin yanı sıra; değişen tedavilerin spesifik etkileri, hangi yönleriyle enfeksiyon oranlarında artışa yol açmış oldukları tedavisel ve/veya profilaktik antienfektif ajan kullanım stratejilerini doğrudan belirlemektedir. Bu bölümde multiple myelomda artmış enfeksiyon oranlarını bir çok mekanizmayla açıklayarak; sık görülen etkenleri ve türleri-kullanılan tedavi biçimleriyle ilişkisini-yeni nesil yaklaşımları da dahil ederek ortaya koymayı ve çok merkezli çalışmalar ve rehberler ışığında bu problemlere yönelik uygun profilaktik ve diğer tedavisel yaklaşımlardan bahsetmeyi amaçladık.

### GİRİŞ

Hematoloji pratiğinde yaygın olarak karşımıza çıkan ve hayatımıza giren yeni tedavi modaliteleriyle algoritmaların hızla değişmiş olduğu “multipl myelom”da enfeksiyon, klinisyeni zaman zaman zorlayabilen ve kısıtlayabilen, tedavi süreçlerinde proaktif aksiyonların alınmasına yol açan bir konu olmuştur. Hastalığın, hasta üzerinde gerçekleştirdiği immün değişikliklerin yanında, hastanın halî hazırda var olan ek hastalıkları, multimorbidite durumu ve de myelomda kullanılacak olan ilaçların kendi spesifik etkileri, kümülatif etkileri ve bazı özel enfektif durumlar için yarattıkları meyil konunun temel taşlarını oluşturmaktadır.

Kılavuzlara yön veren çok merkezli veriler, enfeksiyonu bu hasta grubunda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olarak göstermekle kalmıyor, aynı zamanda tanı sonrası erken dönemdeki kayıpların önemli bir nedeni olarak işaret ediyorlar. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık olarak %10’unun henüz tedavilerden etkin bir fayda göremeden enfeksiyon kaynaklı nedenlerden kaybedildiği biliniyor. Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi Çalışmaları’nın kapsamlı raporu; özellikle ileri yaş, kötü performans durumu ile prezente olan ve başvuru sırasında yüksek beta-2-mikroglobulin ile gelen hastaların enfeksiyon yönünden yakın takiple izlenmesi gerekliliğini vurguluyor (1).

Standart tedavi yaklaşımlarındaki tedavi paradigmaları; konvensiyonel kemoterapi içeren rejimlerden önce proteozom

Dr. Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>  
Dr. Taner Tan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul  
<sup>2</sup>Yalova Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Hematoloji Kliniği,  
Yalova

#### E-posta:

scivriz@hotmail.com

#### Anahtar Sözcükler

Multipl myelom, Enfeksiyon, Risk,  
Yeni nesil tedaviler

inhibitörleri ve immünmodulator ajanların kombine kullanımına doğru kaydı; ardından da bu kombinasyona anti CD38 bazlı monoklonal antikorların eklenmesiyle günümüzdeki halini aldı. Ülkemizde kısmen erişime sahip olduğumuz peşi sıra gelen bispesifik ajanlar, BITE ve kimerik antijen reseptörlü T-hücre (CAR-T) tedavileri de uluslararası rehberlerde yerlerini almışken, özellikle ilişkili olabilecekleri potansiyel enfeksiyon süreçleri açısından bu tedavi seçeneklerini de dikkatle değerlendirmek gerekmektedir.

Enfeksiyonlara yatkınlık yaratan durumlara immünite penceresinden bakacak olursak hastalık hem doğuştan gelen hem de edinsel immünite üzerinden farklılıklar yaratabilmektedir. Patolojik plazma hücre klonlarının ürettiği monoklonal immünooglobulinler, etkilenmemiş olan diğer immünooglobulinleri etkisi altına alıp bastırarak "immünoparezi" denilen immünolojik bir olaya yol açar ki yeni tanı myelom hastalarının yaklaşık %90'ında bu olay görülmektedir (2,3). Klinik önemi; Geng ve ark. (4) immünoparezinin OS ve PFS'ye olan etkisini vurgulamış oldukları çalışmada özellikle belirtilmiş olup, derin ve parsiyel immünoparezisi olan hastaların ortanca genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımının anlamlı derecede daha kısa olduğuna dikkat çekmişlerdir. Enfeksiyon gelişimi açısından oldukça önemli olan multipl myelom hastalarının hücrel immünitesindeki değişikliklere bakacak olursak;

1. Antijen sunan hücre grubunda yer alıp T-hücreleri uyaran en önemli hücre sınıfı olarak bilinen dentritik hücrelerinin fonksiyonel olarak defektif olduğunu bilmekteyiz (5).
2. Myelom hücreleri tarafından üretilen transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , interlökin (IL)-10, IL-6 ve prostaglandin E2 gibi maddelerin hücrel immünitenin dengesine zarar verdikleri bilinmektedir (6).
3. Bir diğer önemli hücrel eleman olan NK hücrelerinde de multipl myelom zemininde önemli değişimler gerçekleşir: Başta myelom hücrelerince, kemik iliği stroması ve Treg'ler tarafından üretilen TGF- $\beta$ ; NK hücrelerinde yer alan SMAD3 molekülünün fosforilasyonunu indükleyerek IFN- $\gamma$  üretimini ve antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi baskılar (7). Ayrıca multipl myelom hastalarının NK hücreleri üzerinde yer alan özel aktive edici reseptörlerin ekspresyon düzeylerinin de azalmış olduğu bilinmektedir (8). Bu bakış açısıyla görmekteyiz ki, multipl myelomdaki immün yanıtlarda gerçekleşen bozukluk, yalnızca humoral yönden değil aynı zamanda hücrel yönden de etkisini göstererek "global bir immün disregulasyon" ile karşımıza çıkmaktadır. Renal hasar ile prezente olan hastaların da immün disregulasyondan muzdarip olduğu güncel çalışmalarla desteklenmiştir: Akut böbrek hasarı sonrasında pro-enflamatuvar makrofajlar ve nötrofiller böbrekte kalıcı olarak bulunup özellikle kemokinler, sitokinler ve reaktif oksijen türleri üzerinden doku hasarını devam ettiren bir enflamasyon ortamı oluşturabilmektedir. Bu persistan enflamasyon, fibroblast aktivasyonu ve ekstrasellüler matris birikimini artırmak suretiyle anormal bir onarım mekanizmasıyla ilerleyici fibroze yol açar. Makrofaj alt tiplerindeki geçişin ve dengenin bozulması da akut böbrek hasarı sonrası kronik renal yetersizliğe geçişte üzerinde durulan mekanizmalardır. Yani hastaların beraberinde getirmiş olduğu ya da myelom özelinde edinmiş oldukları böbrek yetersizliği gibi durumlar da immün disregulasyona katkı sağlayabilmektedir (9).

Myelom ilişkili olayların dışında hastaların hali hazırda getirmiş oldukları diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıkların varlığı da komorbidite indekslerini artırmak suretiyle enfeksiyon gelişme sıklığını artırabilmektedir. Buna ek olarak hastaların tedavi planlarında yer alan radyoterapi ve kemoterapiler de özellikle mukozal bütünlüğü bozarak bu riski artırabilmekle beraber; santral venöz kateter-port gibi vasküler girişimler de hastayı enfeksiyon gelişimi yönünden riskli bir yere konumlandırabilmektedir (10,11).

Bu farklılıkların etkisi hastaya uygulanan tedaviler ile farklılıklar gösterebilmekle birlikte indüksiyon dönemi, nüks durumu ya da otolog kök hücre nakli sonrası süreç gibi farklı tedavi zamanlarında, dönemsel olarak farklılıklar görülebilmektedir. Özellikle konunun bu kısmıyla ilgili olarak 2000'li yılların başında ortaya çıkan "bimodal peak" terimi, 199 multipl myelom hastasındaki 771 enfeksiyon epizodunun değerlendirilerek ortaya konmuş olduğu verilerde, myelom tanısını takiben izlenen sürede bakteriyel enfeksiyon insidansının (4-6 ve 70-72. aylarda) ve viral enfeksiyon insidansının ise (7-9 ve 52-54. aylarda) bimodal bir zirve yaptığı görülmüş (12).

İsveç Myelom Kayıt Sistemi gibi geniş hasta gruplarını objektif olarak değerlendirebilen verilerin analizlerinden gelen bilgilere göre; myelom tanılı hastaların kontrol gruplarına kıyasla bakteriyel enfeksiyon riski 5 kat, viral ve fungal enfeksiyon riski ise 7 kat artmış bulunmaktadır. Hasta grubunda görülme riski artan bakteriyel enfeksiyonlar: Menenjit, septisemi, pnömoni, endokardit, sellülit, osteomyelit, piyelonefrit ve endokardit olarak sıralanmış; görülme riski artan viral enfeksiyonlar ise influenza, herpes zoster, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2, herpes simpleks ve respiratuvar sinsityal virüs olarak belirtilmiş. Sekiz bin altı yüz yetmiş iki myelom hastasını içeren bu kohortta, bir yılın sonunda hastaların %20'sinin yaşamını yitirmiş olduğu ve enfeksiyon ilişkili mortalitenin ise %27 olduğu belirtilmiştir (12). On iki yıllık takip verilerini içeren başka bir çalışmada da enfeksiyonların çoğunun bakteriyel kaynaklı olduğu ve buna risk teşkil eden nedenlerin ise yüksek hastalık yükü, relaps durumu ve yüksek doz kemoterapi + kök hücre nakli olduğu vurgulandı. Kullanılan rejimlere göre de değerlendirmenin yapıldığı bu çalışmada proteozom inhibitörlerinin ve immünomodülatuar ajanların kullanımıyla start alan yeni tedavi sürecinin eski tedavi süreçlerin yaratmış olduğu enfeksiyon riskini daha çok artırmadığı, oranların sabit kaldığı görüldü. Aynı çalışmadaki bakteriyemi etkenlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık izole edilen mikroorganizmanın %47,7 oranıyla koagülaz-negatif stafilokoklar olduğu ve bunu sırasıyla %15,9 ile *Escherichia coli*, %11,4 ile *Enterococcus faecalis/faecium*, %7,6 ile streptokok türleri ve %6,8 ile *Staphylococcus aureus* izlediği dikkati çekmiştir. Buna ek olarak daha düşük oranlarda *Pseudomonas aeruginosa* %5,3, diğer bakteriyel etkenler %3,8, fungal etkenler arasında ise *Candida albicans* %0,8 ve *Candida glabrata* %0,8 oranında saptanmıştır. Pnömoni gelişen 153 olgu incelendiğinde ise yalnızca 25'inde etken mikroorganizma izole edilmiş olup en sık saptanan bakteriyel patojenler *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* (%24) ve *Escherichia coli* (%20) olarak bildirilmiş (13).

Yukarıda detaylandırmış olduğumuz myelom tanısıyla gelen süreçteki erken mortalite riski ve artmış bakteriyel enfeksiyon oranları dikkate alındığında, klinisyenler yeni tanı alan bu gruba kısıtlı süre primer antibiyotik profilaksisi verilmesi konusunu araştırmışlardır: 12 haftalık levofloksasin profilaksisinin etkinliğini 12 aylık takip süresince değerlendiren TEAMM çalışması; levofloksasinin plaseboya kıyasla ateşli epizodları ve erken ölümleri anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Çalışmada levofloksasin alan grupta Gram-negatif bakterilerin daha az görülmesine ek olarak; MRSA, *C. difficile* ve ESBL kolonizasyonu açısından iki grup arasında fark bulunmamış olması, primer antibiyotik profilaksisi alan gruptaki potansiyel antibiyotik direnci endişesi yönünden de güven veren bir sonuç olmuştur (14).

Tedavi etkilerinin enfektif süreçler için yarattığı potansiyelleri değerlendirecek olursak; myelom tedavilerinin yıllardır değişmeyen backbone bileşeni olan kortikosteroidin; rejimdeki kortikosteroid yoğunluğu ve kümülatif dozu gibi parametrelerinin immun regülasyona etkiyerek, enfeksiyon riskini artırmakta olduğu düşünülmektedir. Rajkumar ve ark.'nın (15) yeni tanı alan multipl myeloma hastalarında yapmış oldukları, yüksek ve

düşük doz deksametazon içeren rejimlerin randomize olarak karşılaştırıldığı çalışmada, düşük doz deksametazon içeren rejiminin anlamlı derecede daha düşük oranda enfeksiyon insidansı gösterdiği ortaya konmuştur.

Kortikosteroidlerin kümülatif etkisinin enfeksiyonla ilişkisini ise; immünomodülatör ajan, proteazom inhibitörü alan ve otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan myelom hastalarında klinik öngördürücüleri geniş bir kohort üzerinde tanımlayan çalışma belirtmiştir: iki aylık dönemde kullanılan toplam steroid miktarı 1600 mg prednizolon eşdeğerini geçtiğinde enfeksiyon riskinin anlamlı şekilde yükseldiği ve 3200 mg üzerine çıktığında ise, enfeksiyon gelişme olasılığının yaklaşık üç kat artmış olduğu belirtilmiştir. Diğer klinik değişkenler dahil edildiğinde dahi bu kümülatif etki tek başına anlamlı olarak kendisini göstermiştir. Buna ek olarak kümülatif etkiyi bakteriyel ve viral enfeksiyonlar yönünden izleyecek olursak; yapılan çalışmada doz, iki ayda 3200 mg'ın üzerine çıktığında bakteriyel enfeksiyon riskinin 5-6 katına çıktığı; viral enfeksiyon gelişme riskinin ise yaklaşık 9 kat arttığı belirtilmiştir (16).

Kümülatif derinleşen immünosüpresyonu başka bir açıdan ele almak gerekirse tedavi seri sayısındaki artışın viral solunum yolu enfeksiyonlarına etkisini araştıran Avustralya merkezli bir çalışma; seri sayısı arttıkça (özellikle  $\geq 3$  seri) viral solunum yolu enfeksiyonunun arttığını ve univariate analizlerde de  $\geq 3$  seri tedavi almış olmanın bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu (17).

Preimmünoterapi dönem olarak adlandırabileceğimiz, anti-CD38 tedavilerin öncesindeki ajanların enfeksiyon üzerine potansiyel etkilerine bakacak olursak;

**1. Proteozom İnhibitörleri:** Temel proenflamatuvar ve savunma sitokinlerinin üretiminde tetikleyici olduğu bilinen nükleer faktör kapp B'nin (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu baskıladığı bilinmektedir. Hem dışardan maruz kalınan patojene erken dönem saldırıda önemli rol oynayan hem de etkin T-hücre kontrolünün sağlanmasında önemli görev yapan NF- $\kappa$ B ilişkili yolların bozulmasıyla özellikle viral enfeksiyonlara daha açık bir durum söz konusu olacaktır (18).

Bortezomib bazlı tedavi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışma, hastaların özellikle ciddi lenfopenik olduğu periyodlarda, ciddi enfeksiyonlara yatkınlığının anlamlı derecede artmış olduğunu ortaya koyarak bahsi geçen dönemde hastaların yakından izlenmesi gerektiği mesajını verdi (11).

Bu mekanizmalar dikkate alındığında VZV, HSV-1 gibi herpesvirüs ailesine mensup virüslerin re-aktivasyon risklerinde artış olması beklenen bir durumdur. Özellikle bortezomib kullanımının Herpes Zoster görülme sıklığındaki artışını vurgulayan APEX çalışması aynı zamanda antiviral profilaksi kullanımıyla bu sıklığın azalmış olduğunu da sonuçlarında belirtmiştir (19,20).

CMV reaktivasyonu açısından yapılan çalışmalarda ise; bortezomib bazlı tedavi alıp CMV açısından seropozitif olan plazma hücre diskrazisi hastalarında reaktivasyon yönünden anlamlı bir risk bulunduğu düşünülmektedir. Tedavi şekillerinin CMV reaktivasyon oranlarına etkisini araştıran- bortezomib ve immünomodülatuar tedavi alan hastaların sonuçlarını antasiklin bazlı tedaviyle karşılaştıran myelom araştırmacıları, reaktivasyon oranlarının ilk grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu vurgulamış, ama tek başına immünomodülatuar tedavi alan grupta anlamlı bir artıştan bahsetmemişlerdir (21,22).

Profilaksi açısından uygun ajan ve özellikle optimal dozun aranmış olduğu bir çok çalışma gerçekleştirilmiş olmakla beraber; Valasiklovir 500 mg/gün, Asiklovir 200 mg/gün ve Asiklovir 400 mg/gün profilaksi rejimlerinin değerlendirilmiş olduğu çalışmada; bu üç doz/rejim arasında herpes zoster gelişim oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark

olmadığı ifade edilmesine karşın, profilaksi almayan hastalarda HZ riskinin yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu vurgusu yapılmıştır (23).

**2. İmmünomodulator Tedaviler:** Bu tedavi seçeneğinin yaratmış olduğu artmış enfeksiyon riskinin, myelosupresyon zeminindeki nötropeniden ileri geldiği düşünülmektedir. Ciddi enfeksiyona meyil yönünden immünomodulator ilaçlar bazı tedavileri değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların analizine göre; ciddi enfeksiyon oranı nakil adayı olmayan hastalarda indüksiyon tedavisi için %13,4, nakil adayı olan hastalarda indüksiyon tedavisi için %22,4, idame tedavisi için %10,5 ve relaps/refrakter multipl myelom (RRMM) tedavisi için %16,6 olarak gösterildi. Yine aynı çalışmada talidomidin; indüksiyon ve idame tedavisinde kullanıldığında ciddi enfeksiyon açısından düşük riskli oluşu vurgulandı (24).

Hematolojik toksisite yönünden bakacak olursak; lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu tedavisi alan hastalardaki nötropeni görülme oranı; hasta daha önce otolog nakil geçirmişse veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olup buna uygun bir şekilde doz revizyonu yapılmamış ise daha yüksek sıklıkta karşımıza çıkabilmektedir (25,26,27). Bu nedenle bahsi geçen hasta grubu için takipler sırasında nötropeni ve enfeksiyon potansiyeli açısından daha hassas olunması gerekmele beraber, kombinasyonun myelotoksik etkisinin kümülatif olmadığı- sikluslar arasındaki 7 günlük sürede bu toksisitenin çoğunlukla geri döndüğü bilinmektedir (28).

## İMMÜNÖTERAPİ DÖNEMİNİN ENFEKSİYON AÇISINDAN POTANSİYEL PROBLEMLERİ

**Anti-CD38 Monoklonal Antikorlar:** Anti-CD38 monoklonal antikorların güncel myelom tedavi yaklaşımımızın içine iyice yerleşmesiyle advers etkilerine daha çok hakim olmuş olduk. Daratumumab ve isatuksimab içeren rejimlerle ilgili olarak nötropeni ve hipogammaglobulinemi, üzerinde durulması gereken iki önemli ilaç ilişkili olay olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tedavileri alan hastalardaki artmış grade 3-4 nötropeni riski iyi bilinmekte ve artmış enfeksiyon riski ile doğrudan ilişkilidir (29,30,31). Buna ek olarak, CD38 erken ve geç dönem lenfoid serilerde de eksprese edilebildiği için tedavi ilişkili lenfopeni, beklenmekte olan ve aynı zamanda enfektif süreçlerin gelişmesine katkıda bulunan bir ilaç yan etkisi olmuştur (31).

Anti-CD38 tedavilerden Daratumumab'ın farklı immünolojik etki yollarını inceleyecek olursak; antikor bağımlı hücrel toksisite üzerinden CD38 eksprese eden hücrelerin ölümüne yol açan immünolojik mekanizması dikkat çekicidir; burada önemli rol oynayan NK hücrelerinin yüksek düzeyde CD38 eksprese ediyor olmaları ve daratumumab maruziyeti sonrasında sayılarında haliyle belirgin azalmayı da beraberinde getirmeleri ön görülebilir bir sonuç olmuştur. NK hücrelerinin özellikle intrasellüler enfeksiyonlarda üstlendikleri önemli rol, bu kayıpların tekrarlayan enfeksiyonlarda ciddi artışa yol açması gibi bir beklentiyi beraberinde getirebilir (32). İlginç olan şudur ki, NK hücrelerinde belirgin azalmayla sonuçlanan bu durum ciddi enfeksiyon oranlarına anlamlı bir klinik çıktı olarak yansımamıştır (33). Buna ek olarak NK hücre sayılarında görülen bu düşüş kalıcı değildir; tedavi kesildikten sonra toparlanma ve artış eğilimi göstermektedirler (32). Bir diğer önemli immünolojik mekanizma ise daratumumab infüzyonlarının Treg hücreleri üzerine etkisidir. İlaç infüzyonunu takiben Treg seviyelerinde belirgin azalma izlenmiştir, enfeksiyona karşı yöneltilen immün yanıtın azalması ile sonuçlanabilecek bu durum daratumumab tedavisi altındaki hastalardaki artmış enfeksiyon oranlarının başka bir gerekçesi olabilir (34,35).

Daratumumab tedavisi almaktayken intravenöz immünglobulin (IVIG) verilen hastaların enfeksiyon durumu verilerini retrospektif olarak değerlendirmiş olan bir çalışmada özellikle grade 3-4 enfeksiyonlarda %72 oranındaki azalmanın vurgusu yapılarak anti-CD38 tedavilerin katkıda bulunmuş oldukları sekonder immün yetersizliğe dikkat çekilmiştir (36).

Daratumumab'ın CMV enfeksiyonu gelişimiyle potansiyel ilişkisini araştıran bilim insanları; dara içeren kombinasyonlar ile tedavi edilen hastalardaki CMV enfeksiyonu insidansının, dara içermeyen rejimlerle tedavi edilen MM hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişler ve özellikle tedavinin erken döneminde hastaların bu yönden takip edilmesinin, CMV DNA düzeylerinin izleminin faydalı olacağını vurgulamışlardır (37).

## YENİ JENERASYON TEDAVİLERİN ENFEKSİYON AÇISINDAN POTANSİYEL PROBLEMLERİ

Son dönemlerde kullanım sıklığı giderek artan bispesifik antikorlar (BsAb), CAR-T ve antikor-ilaç konjugatları, relaps/refrakter multipl myelom hastalarının progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerini artırarak multipl myelom tedavi yaklaşımlarına damgasını vurdu. Hastalığın seyri açısından ciddi faydaları olan bu tedavilerin aynı zamanda enfeksiyon hastalıklarının gelişimine türlü mekanizmalar aracılığıyla potansiyel yarattığı bilinmektedir:

- CAR-T hücre infizyonu öncesinde hastalarda lenfodeplezyon yaratma amacıyla kullanılan özellikle fludarabin ve siklofosamid bazlı tedaviler aracılığıyla görmüş olduğumuz erken dönem sitopeniler, başlı başına bir enfeksiyon risk faktörü olarak kabul edilebilir. Buna ek olarak "immün efektör hücre ilişkili hematotoksite" denilen CAR-T tedavi sonrası kemik iliği recoveryesinde yaşanan uzamış gecikmeler de benzer şekilde risk faktörüdür (31).

CAR-T tedavi uygulamalarında sıkça karşılaşılan bir sorun olan sitokin salınım sendromu (SSR), dolaşımda bulunan yoğun sitokin deşarjı nedeniyle immün sistemde paraliye ve T-hücre anerjisine yol açarak enfektif süreçlere katkıda bulunabilmektedir. CD19 CAR-T tedavisi alan bir hasta grubunda, SSR'nin şiddetindeki artışın enfeksiyon riskini de anlamlı bir şekilde artırmış olduğu gösterilmiştir (38,39). Buna ek olarak SSR döneminde hastalar için kullanılan yüksek doz kortikosteroid tedaviler ve/veya tosilizumab gibi tedaviler de enfeksiyon riskinde artışa neden olan diğer öğelerdir (40).

Konuyla ilgili gerçekleştirilmiş olan klinik çalışmaların verilerine baktığımızda, RRMM hastaları için kullanılmış olan ide-cel ve cilta-cel için tüm derecelerde enfeksiyon oranı sırasıyla %24 ve %23 olarak belirtilmiş (41,42).

Hematolojik maligniteler nedeniyle CAR-T tedavisi alan erişkin hastalarda enfeksiyon riskini değerlendiren 41 çalışmanın analiz edildiği bir sistematik derleme ve meta-analizde, myelom hastalarının, enfeksiyon açısından en yüksek riskli grup olduğu üzerinde durulmuştur ve tüm derecelerde enfeksiyon oranı %57; bakteriyel enfeksiyon oranı %37 ve viral enfeksiyon oranı %28 olarak belirtilmiştir (43).

- Bispesifik antikorlar: Teclistamab, talquetamab ve ülkemizde kullanımı yaygınlaşmaya başlayan elranatamabı bu yönden inceleyecek olursak ilk etapta oldukça sık görülen ilaç ilişkili nötropeni ve takiben lenfopeniden bahsetmek gerekir. İlaç ilişkili nötropeni %71 oranla en sık teclistamab da görülüyor olmakla beraber, talquetamab için %67 ve elranatamab içinse bu oran %48 olarak kayıtlara geçmiştir. En yoğun lenfopeni ise %52 oranıyla talquetamab da, onu takiben ise %34 ile teclistamab ve %27 ile elranatamab izlemektedir (44,45,46).

Enfeksiyonu kolaylaştırıcı diğer bir önemli etken, bu ajanların kullanımı sırasında karşılaşılabileceğimiz SSR durumudur. SSR'nin önüne geçilmesi için özel kademeli doz arttırım şemaları ve algoritmaları kullanılmaktadır, bu nedenle ilk siklus dışında karşılaşma olasılığı düşük ve idame sırasında karşılaşılması neredeyse beklenmemektedir (47).

Yine üzerinde durulması gereken başka bir husus ise bu tedaviler altında ortaya çıkan T-hücre fonksiyonlarındaki değişimdir. Özellikle bu tedavilere uzun süre maruz kalan multipl myelom hastalarında BsAb'lerin daimi olarak T-hücre aktivasyonunu tetiklemesi, fizyolojik bir dinlenme fazı olmadan uyarıya yol açacaktır. Bu koşullar altında tükenmesi beklenen T-hücre grubunda sitotoksik fonksiyon ve sitokin üretimi gibi efektif süreçlerde primer rol üstlenen öğelerin zarar görüyor olmasının enfeksiyona meyil ile sonuçlanması beklenmektedir (48).

Klinisyenlerce oldukça dikkat edilen ve farkındalığın oluşmuş olduğu önemli mesele ise; bu tedavilerin yaratmış olduğu hipogammaglobulinemi halidir. Gözlemsel çalışmalardan gelen verilere bakıldığında bu tedavileri alan hastalarda hipogammaglobulinemi görülme oranı %60-%100 oranında değişmektedir (49,50). Bu nedenle hipogammaglobulinemi yönetimi açısından etkin bir strateji izlemek şart olmuştur. Yapılan çalışmalarda IVIG replasmanı alan hastaların enfeksiyöz olaylarla karşılaşma sıklığının anlamlı olarak azalmış olması ve primer profilaksi verilen hastalarda da ciddi enfeksiyon oranlarında belirgin gerilemenin gösterilmesi üzerine; immünooglobulin G düzeyi <4 g/L olan tüm hastalar ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon öyküsü bulunan hastalar için her 4 haftada bir 0,4 g/kg IVIG verilmesi genel olarak önerilmektedir (51,52,53,54).

Sonuç olarak, multipl myelomda eskiden günümüze standart tedavi yaklaşımları değişmiş; bu değişimle beraber profilaksi stratejileri, enfeksiyon hastalıkları ile ilgili potansiyel kaygılar da şekil değiştirmiştir. Değişen bu şekillerin bir yansıması olarak gerçek yaşam verileri, hasta takibinde, enfeksiyon türleri ve yönetim stratejilerinde farklılıklar ortaya koymuştur.

## KAYNAKLAR

1. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005;23:9219-9226.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
3. Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, Roussou M, Sioni A, Pouli A, Delimpasi S, Katodritou E, Michalis E, Michael M, Hatzimichael E, Vassou A, Repousis P, Christophoridou A, Kartasis Z, Stefanoudaki E, Megalaki C, Giannouli S, Kyrtonis MC, Konstantopoulos K, Spyropoulou-Vlachou M, Terpos E, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28:2075-2079.
4. Geng C, Yang G, Wang H, Wu Y, Leng Y, Zhou H, Zhang Z, Jian Y, Chen W. Deep and partial immunoparesis is a poor prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma.* 2021;62:883-890.
5. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, Vescovini R, Sansoni P, Oliviero B, Fogli M, Ferri E, Della Cuna GR, Tura S, Baccarani M, Lemoli RM. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6. *Blood.* 2002;100:230-237.
6. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;138:563-579.

7. Trotta R, Dal Col J, Yu J, Ciarlariello D, Thomas B, Zhang X, Allard J 2nd, Wei M, Mao H, Byrd JC, Perrotti D, Caligiuri MA. TGF-beta utilizes SMAD3 to inhibit CD16-mediated IFN-gamma production and antibody-dependent cellular cytotoxicity in human NK cells. *J Immunol.* 2008;181:3784-3792.
8. El-Sherbiny YM, Meade JL, Holmes TD, McGonagle D, Mackie SL, Morgan AW, Cook G, Feyler S, Richards SJ, Davies FE, Morgan GJ, Cook GP. The requirement for DNAM-1, NKG2D, and Nkp46 in the natural killer cell-mediated killing of myeloma cells. *Cancer Res.* 2007;67:8444-8449.
9. Meng XM, Wang L, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Innate immune cells in acute and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2025;21:464-482.
10. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1211-1225.
11. Jung SH, Bae SY, Ahn JS, Kang SJ, Yang DH, Kim YK, Kim HJ, Lee JJ. Lymphocytopenia is associated with an increased risk of severe infections in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens. *Int J Hematol.* 2013;97:382-387.
12. Blimark CH, Carlson K, Day C, Einarsdottir S, Juliusson G, Karma M, Knut-Bojanowska D, Larfors G, Turesson I, Villegas-Scivetti M, Sverrisdóttir I. Risk of infections in multiple myeloma. A populationbased study on 8,672 multiple myeloma patients diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica.* 2024;110:163-172.
13. Brioli A, Klaus M, Sayer H, Scholl S, Ernst T, Hilgendorf I, Scherag A, Yomade O, Schilling K, Hochhaus A, Mügge LO, von Lilienfeld-Toal M. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol.* 2019;98:713-722.
14. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, Wood J, Raynes K, Higgins H, Dawkins B, Meads D, Hulme CT, Monahan I, Karunanithi K, Dignum H, Belsham E, Neilson J, Harrison B, Lokare A, Campbell G, Hamblin M, Hawkey P, Whittaker AC, Low E, Dunn JA; TEAMM Trial Management Group and Trial Investigators. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:1760-1772.
15. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:29-37.
16. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol.* 2015;171:100-108.
17. Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, Thursky KA, Slavin MA. Risks and burden of viral respiratory tract infections in patients with multiple myeloma in the era of immunomodulatory drugs and bortezomib: experience at an Australian Cancer Hospital. *Support Care Cancer.* 2015;23:1901-1906.
18. Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, Thursky KA, Worth LJ, Slavin MA. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection. *Blood Rev.* 2014;28:75-86.
19. Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, Agrawal S, Stec J, Schenkein D, Esseltine DL, Cavenagh JD. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129:755-762.
20. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Housseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Neuwirth R, Anderson KC, Richardson PG. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4784-4790.

21. Sharpley FA, De-Silva D, Mahmood S, Sachchithanatham S, Ramsay I, Garcia Mingo A, Worthington S, Hughes D, Mehta A, Kyriakou C, Griffiths PD, Wechalekar AD. Cytomegalovirus reactivation after bortezomib treatment for multiple myeloma and light chain amyloidosis. *Eur J Haematol.* 2020;104:230-235.
22. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol.* 2018;36:381-391.
23. Lin WY, Tsai CK, Yeh CM, Chian T, Liu YC, Wang HY, Ko PS, Lin TA, Hsiao LT, Chen PM, Gau JP, Liu CJ. Herpes zoster prophylaxis: Essential for treating newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2023;12:3013-3026.
24. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;67:21-37.
25. Chanan-Khan AA, Yu Z, Weber D, Chen C, Niesvizky R, Spencer A, Attal M, Belch A, Prince M, Olesnyckyj M, Knight R, Zeldis J, Dimopoulos M. Lenalidomide (L) in combination with dexamethasone (D) significantly improves time to progression (TTP) in non-stem cell transplant patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM): analysis from MM-009 and MM-010 randomized phase III clinical trials. *Blood.* 2006;108:3554.
26. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer.* 2010;116:3807-3814.
27. González Rodríguez AP. Management of the adverse effects of lenalidomide in multiple myeloma. *Adv Ther.* 2011;28(Suppl 1):1-10.
28. Palumbo A, Falco P, Falcone A, Benevolo G, Canepa L, Gay F, Larocca A, Magarotto V, Gozzetti A, Luraschi A, Morabito F, Nozza A, Knight RD, Zeldis JB, Boccadoro M, Petrucci MT, Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:145-50.
29. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špi ka I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Casca F, Macé S, Risse ML, Moreau P. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 2023;13:72.
30. Huang ZY, Jin XQ, Liang QL, Zhang DY, Han H, Wang ZW. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:e35319.
31. Liu AJ, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Infections during novel myeloma therapies. *Leuk Lymphoma.* 2025;66:420-432.
32. Nahi H, Chrobok M, Gran C, Lund J, Gruber A, Gahrton G, Ljungman P, Wagner AK, Alici E. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of multiple myeloma. *PLoS One.* 2019;14:e0211927.
33. Casneuf T, Xu XS, Adams HC 3rd, Axel AE, Chiu C, Khan I, Ahmadi T, Yan X, Lonial S, Plesner T, Lokhorst HM, van de Donk NWCJ, Clemens PL, Sasser AK. Effects of daratumumab on natural killer cells and impact on clinical outcomes in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2017;1:2105-2114.
34. Kitadate A, Kobayashi H, Abe Y, Narita K, Miura D, Takeuchi M, Matsue K. Pre-treatment CD38-positive regulatory T cells affect the durable response to daratumumab in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2020;105:e37.
35. Chen H, Wang X, Wang Y, Chang X. What happens to regulatory T cells in multiple myeloma. *Cell Death Discov.* 2023;9:468.

36. Lancman G, Sastow D, Aslanova M, Moshier E, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Prekh S, Richard S, Richter J, Sanchez L, Chari A. Effect of intravenous immunoglobulin on infections in multiple myeloma (MM) patients receiving daratumumab. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):6-7.
37. Li S, Zheng G, He J, Wu W, Chen Q, Yang Y, He D, Zhao Y, Han X, Cai Z. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection during daratumumab treatment in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2023;64:835-845.
38. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56.
39. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Riddell SR, Maloney DG, Boeckh M, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131:121-130.
40. Athale J, Busch LM, O'Grady NP. Cytokine release syndrome and sepsis: analogous clinical syndromes with distinct causes and challenges in management. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:735-748.
41. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, Manier S, Callander N, Costa LJ, Vij R, Bahlis NJ, Moreau P, Solomon SR, Delforge M, Berdeja J, Truppel-Hartmann A, Yang Z, Favre-Kontula L, Wu F, Piasecki J, Cook M, Giralt S. Ide-*cel* or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;388:1002-1014.
42. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, Avigan D, Deol A, Httut M, Lesokhin A, Munshi NC, O'Donnell E, Stewart AK, Schecter JM, Goldberg JD, Jackson CC, Yeh TM, Banerjee A, Allred A, Zudaire E, Deraedt W, Olyslager Y, Zhou C, Pacaud L, Madduri D, Jakubowiak A, Lin Y, Jagannath S. Ciltacabtagene autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2023;41:1265-1274.
43. Reynolds GK, Sim B, Spelman T, Thomas A, Longhitano A, Anderson MA, Thursky K, Slavin M, Teh BW. Infections in haematology patients treated with CAR-T therapies: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;192:104134.
44. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos MV, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martínez-López J, Sidana S, Delforge M, Pei L, Trancucci D, Verona R, Girgis S, Lin SXW, Olyslager Y, Jaffe M, Uhlar C, Stephenson T, Van Rampelbergh R, Banerjee A, Goldberg JD, Kobos R, Krishnan A, Usmani SZ. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:495-505.
45. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos MV, Costa LJ, Caers J, Verona R, Girgis S, Yang S, Goldsmith RB, Yao X, Pillarisetti K, Hilder BW, Russell J, Goldberg JD, Krishnan A. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:2232-2244.
46. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, Rodríguez-Otero P, Martínez-López J, Koehne G, Touzeau C, Jethava Y, Quach H, Depaus J, Yokoyama H, Gabayan AE, Stevens DA, Nooka AK, Manier S, Raju N, Iida S, Raab MS, Searle E, Leip E, Sullivan ST, Conte U, Elmeliegy M, Czibere A, Viqueira A, Mohty M. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023;29:2259-2267.
47. Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: bridging the knowledge gap. *Blood Rev*. 2021;49:100810.
48. Qin X, Ning W, Liu H, Liu X, Luo W, Xia N. Stepping forward: T-cell redirecting bispecific antibodies in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2024;14:2361-2377.
49. Sim BZ, Longhitano A, Er J, Harrison SJ, Slavin MA, Teh BW. Infectious complications of bispecific antibody therapy in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2023;13:34.

50. Nath K, Shekarkhand T, Costa BA, Nemirovsky D, Derkach A, Nishimura N, Farzana T, Rueda C, Chung D, Landau H, Lahoud OB, Scordo M, Shah GL, Hassoun H, Maclachlan KH, Korde N, Shah UA, Tan CR, Hultcrantz M, Giralt SA, Usmani SZ, Shahid Z, Mailankody S, Lesokhin A. A comparative analysis of infectious complications in patients with multiple myeloma treated with BCMA-targeted bispecific antibodies and CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;142 (Suppl 1):1957.
51. Mohan M, Monge J, Shah N, Luan D, Forsberg M, Bhatlapenumarthy V, Balev M, Patwari A, Cheruvalath H, Bhutani D, Thanendarajan S, Dhakal B, Zangari M, Al-Hadidi S, Cooper D, Lentzsch S, van Rhee F, D'Souza A, Szabo A, Schinke C, Chakraborty R. Teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma: multi-institutional real-world study. *Blood Cancer J*. 2024;14:35.
52. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, Cho HJ, Parekh SS, Richard S, Richter J, Rodriguez C, Rossi A, Sanchez LJ, Thibaud S, Jagannath S, Chari A. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov*. 2023;4:440-451.
53. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, Pappas PG, Berdeja JG, Callander N, Costa LJ. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2023;203:736-746.
54. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, Delforge M, Rodriguez-Otero P, San-Miguel J, Yong K, Gay F, Einsele H, Mina R, Caers J, Driessen C, Musto P, Zweegman S, Engelhardt M, Cook G, Weisel K, Broijl A, Beksac M, Bila J, Schjesvold F, Cavo M, Hajek R, Touzeau C, Boccadoro M, Sonneveld P. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol*. 2023;24:e255-e269.



**HematoLog**

# MULTİPL MYELOM

Ekim 2025

E-ISBN: 978-625-95980-9-3

ISBN: 978-625-92323-0-0



## Türk Hematoloji Derneği

**Dernek Adresi:** Mall of İstanbul Rezidans, Ziya Gökalp Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı 7 A Blok No: 26  
34306 Başakşehir - İSTANBUL

**Tel.:** +90 212 603 66 55

**Her Türü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:**

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8 Çankaya - ANKARA

**Tel.:** +90 312 490 98 97 (pbx) - **Faks:** +90 312 490 98 68

**E-posta:** thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr