

MGUS Düşünülen Hastalara Kemik İliği Biyopsisi Gerekli mi? Tek Merkez Deneyimi

Is A Bone Marrow Biopsy Necessary For Patients with MGUS? Single Center Experience

Bedrettin ORHAN¹, Büşra GÜNER BOZDAĞ², Vildan ÖZKOCAMAN¹, Tuba ERSAL¹, Cumali YALÇIN¹, Sinem ÇUBUKÇU¹, Tuba GÜLLÜ KOCA¹, Fazıl Çağrı HUNUTLU¹, Şeyma YAVUZ¹, Rıdvan ALİ¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS), 3 g/dL'den daha düşük bir konsantrasyonda bir monoklonal proteinin (M proteini) varlığı, %10'dan daha az monoklonal plazma hücresi içeren kemik iliği ve miyelom tanımlayıcı olayların olmaması ile karakterizedir. Yakın zamanda İzlanda'da yapılan ve iStopMM adı verilen prevalans çalışmasında oluşturulan matematiksel bir prediktif model ile hastaları MGUS tanısı için gerekli olan kemik iliği biyopsisi işleminden kurtarabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma ile MGUS tanılı hastaların tanı anı kemik iliği biyopsi sonuçlarının öngörülebilirliğini iStopMM risk modeli eşliğinde incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: 2010-2023 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bölümüne başvurmuş, önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS) ve multipl miyelom (MM) tanısı konulmuş hastalar geriye dönük olarak incelendi. Immünglobulin (Ig) G, IgA veya biklonal MGUS veya MM tanılı olanların iStopMM risk modeline göre tanı anı kemik iliği plazma hücre oranlarının %10'unun üzerinde çıkma ihtimalleri değerlendirildi. Merkezimizde M protein düzeyine bakılmanın zorluklarından dolayı; ilk değerlendirmede M protein düzeyi, tutulan Ig düzeyi kabul edildi. İkinci değerlendirmede; IgG MGUS tanılı hastalar için tutulan Ig'nin 1/3'ü, IgA MGUS tanılı hastalar için tutulan Ig'nin 1/4'ü M protein düzeyi kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 60 hasta dâhil edildi. Kırk MGUS tanılı, 20 hasta ise kontrol grubu olarak MM tanılı idi. Hastaların %53.3'ü (n= 32) IgG/kappa, %28.3'ü (n= 17) IgG/lambda, %10'u (n= 6) IgA/kappa, %8.3'ü (n= 5) IgA/lambda tanılıydı. MGUS tanılı hastaların kemik iliği biyopsilerinde plazma hücre oranları ortalanca %3 (0-10), MM tanılı hastalarda ise ortalanca %61 (20-95) olarak bulundu. Yapılan ilk değerlendirmede iStopMM risk modeline göre MGUS tanılı hastaların tanı anı %10 üzeri plazma hücresi bulunması riski ortalanca %76.8 (7-99.3), MM tanılı hastalarda ise ortalanca %88.7 olarak tespit edildi. iStopMM risk skorlarına göre iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p= 0.136). İkinci değerlendirmede ise MGUS tanılı hastaların tanı anı %10 plazma hücresi bulunması riski ortalanca %35.3 (1.5-96.1) olarak tespit edildi ve ikinci değerlendirmeye göre iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulundu (p< 0.001).

Sonuç: Çalışmamızda, tutulan Ig düzeyinin M proteini kabul edilen modele göre, ikinci modelde M protein düzeyinin düşük tutulması, MGUS tanılı hastaları tanı anı kemik iliği biyopsi işlemi yapılmasından kurtaramamıştır. Hassas M protein ölçümünün yapılamadığı durumlarda MGUS tanısının konulması için kemik iliği biyopsisi plazma hücre oranının bilinmesi gerekmektedir. Matematiksel modeller ile MGUS tanısının kemik iliği biyopsisi olmadan konulabilir olması, biz hematologları zaman kaybından, hastaları da gereksiz invaziv işleme maruz kalmalarının önüne geçecektir.

Anahtar Kelimeler: MGUS; M proteini; multipl miyelom; kemik iliği

Makale atfı: Orhan B, Güner Bozdağ B, Özkocaman V, Ersal T, Yalçın C, Çubukçu S ve ark. MGUS düşünülen hastalara kemik iliği biyopsisi gerekli mi? Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2024;8(1):5-10.

Yazışma Adresi

Bedrettin ORHAN

Uludağ Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Geliş: 04.07.2023 - Kabul: 29.03.2024

E-posta: borhan18@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a monoclonal protein (M protein) at a concentration of less than 3 g/dL, bone marrow containing less than 10% monoclonal plasma cells, and absence of myeloma-defining events. It has been shown that a mathematical predictive model created in a prevalence study called iStopMM, recently conducted in Iceland, can save patients from the bone marrow biopsy necessary for the diagnosis of MGUS. In this study, we aimed to examine the predictability of bone marrow biopsy results at the time of diagnosis in patients with MGUS, in the context of the iStopMM risk model.

Patients and Methods: Patients who applied to Uludağ University Adult Hematology Department between 2010-2023 and were diagnosed with MGUS and MM were retrospectively analyzed. The probability of having a bone marrow plasma cell ratio above 10% at the time of diagnosis was evaluated according to the iStopMM risk model of those with a diagnosis of immunoglobulin (Ig) G, IgA or bclonal MGUS or MM. Due to the difficulties of measuring the M protein level in our center; in the first evaluation, M protein level and Ig level were considered the same. In the second evaluation; the M protein level was accepted as 1/3 of the Ig for patients with IgG MGUS and 1/4 of the Ig for patients with IgA MGUS.

Results: A total of 60 patients were included in the study. 40 patients were diagnosed with MGUS and 20 patients were diagnosed with MM as the control group. Of the patients, 53.3% (n= 32) were diagnosed with IgG/kappa, 28.3% (n= 17) with IgG/lambda, 10% (n= 6) with IgA/kappa, and 8.3% (n= 5) with IgA/lambda. In the bone marrow biopsies of patients with MGUS, median plasma cell ratios were 3% (0-10), and median 61% (20-95) in patients with MM. In the first evaluation, according to the iStopMM risk model, the median risk of having plasma cells greater than 10% at the time of diagnosis in patients with MGUS was 76.8% (7-99.3), and in patients with MM, the median risk was 88.7%. There was no statistical difference between the two groups according to iStopMM risk scores (p= 0.136). In the second evaluation, the median risk of having 10% plasma cells at the time of diagnosis of patients with MGUS was found to be 35.3% (1.5-96.1), and statistical significance was found between the two groups according to the second evaluation (p< 0.001).

Conclusion: In our study, lowering the M protein level in the second model compared to the model in which the retained Ig level was considered M protein could not save patients with MGUS from performing bone marrow biopsy at the time of diagnosis. In cases where precise M protein measurement cannot be performed, the bone marrow biopsy plasma cell ratio should be known in order to diagnose MGUS. The fact that the diagnosis of MGUS can be made without a bone marrow biopsy with mathematical models will prevent us hematologists from wasting time and patients from being exposed to unnecessary invasive procedures.

Key Words: MGUS; M protein; multiple myeloma; bone marrow

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıdır (1). Multipl miyelom tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'undan fazlasını oluşturur. Amerika'da her yıl yaklaşık 34.000 kişi multipl miyelom tanısı almakta ve 13.000 kişi hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2,3). Multipl miyelom büyük ölçüde yaşlı yetişkinlerin bir hastalıdır. Tanı anındaki medyan yaş 65-74 olup; hastaların sadece %10'u ve %2'si sırasıyla 50 ve 40 yaşından küçüktür. Multipl miyelom ayrıca erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (4,5). Proteozom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçların hastalıkta kullanıma girmesiyle birlikte beş yıllık genel sağkalım %25-34'ten %49-56'lara kadar yükselmiştir (6,7). Ancak tedavide yaşanan pek çok olumlu gelişmeye rağmen MM hâlen kür elde edilebilen bir hastalık değildir. Hastaların neredeyse tamamında, MM tanısı konulmadan önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) mevcut olduğu kabul edilmektedir (8).

Önemi belirsiz monoklonal gammopati, klinik olarak asemptomatik premalign bir klonal plazma hücre hastalığıdır. MGUS, serumda 3 g/dL'den daha düşük bir konsantrasyonda bir monoklonal proteinin (M proteini) varlığı,

%10'dan daha az monoklonal plazma hücresi içeren kemik iliği ve miyelom tanımlayıcı olayların olmaması ile karakterizedir. Miyelom tanımlayıcı olaylar CRAB (kalsiyum düzeyi, renal fonksiyonlar, anemi ve kemik hastalığı) ve SLiM (plazma hücre oranı, hafif zincir düzeyi, manyetik rezonans görüntülemeye fokal lezyon) kriterleri şeklinde iki farklı grupta olmaktadır (8). MGUS, 50 yaş üzeri beyaz popülasyonun yaklaşık %3'ünde görülmekle birlikte tanısı tipik olarak çeşitli semptom (periferik nöropati, vaskülit, hemolitik anemi, deri döküntüleri, hiperkalsemi veya yüksek eritrosit sedimentasyon hızı gibi) ve hastalıkla ilgili tetkiklerin bir parçası olarak serum protein elektroforezde (SPEP) hastalığın tespit edilmesiyle konulur. Non-IgM MGUS, IgM MGUS ve hafif zincir MGUS olarak üç çeşit formu bulunur (9,10). MGUS asemptomatik olduğundan, teşhisten yıllar önce hastalığın olması muhtemeldir. Örneğin, Therneau ve arkadaşları tarafından Minnesota, Olmsted County'den 21.463 kişiyle yapılan popülasyona dayalı bir prevalans çalışmasında, 70 yaşında MGUS teşhisi konan bireylerin yarısından fazlasının en az 10 yıldır ve yaklaşık dörtte birinin 20 yıldır bir M proteinine sahip olduğu tespit edilmiştir (11).

MGUS saptanan tüm hastalara kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Ancak İzlanda'da yapılan bir prevalans çalışmasının (iStopMM) sonuçlarına göre MGUS tanılı hastaların tanı anı bazı biyokimyasal parametreleri kullanılarak yapılan bir prediktif modelin, %5 eşik değer baz alın-

dığı takdirde %97.3 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (12). Bu matematiksel modelde, yapılan kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranının %10'un üzerinde çıkma ihtimali yüzdelik değer olarak verilmektedir. İzlanda popülasyonunda bu model ile %36.1 oranında hasta gereksiz kemik iliği biyopsi işleminden kurtarılabilir (13). Bu prediktif modelde MGUS alt tipi (IgG, IgA, biklonal), M protein düzeyi, serum serbest hafif zincir oranı ve Ig düzeyleri kullanılmıştır (14). Biz de bu çalışma ile MGUS tanılı hastaların tanı anı kemik iliği biyopsi sonuçlarının öngörülebilirliğini iStopMM risk modeli eşliğinde ve modeldeki %5 olasılık eşik değeri kullanarak incelemeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

2010-2023 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Erişkin Hematoloji bölümüne başvurmuş, MGUS ve MM tanısı konulmuş hastalar geriye dönük olarak incelendi. Tanı anı serum immünglobulin, serum serbest kappa-lambda, kemik iliği biyopsi sonuçlarına ulaşılabilen hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalardan da immünglobulin (Ig) G, IgA veya biklonal MGUS veya MM tanılı olanların iStopMM risk modeline göre tanı anı kemik iliği plazma hücre oranlarının %10'unun üzerinde çıkma ihtimalleri değerlendirildi. Kırk MGUS, kontrol grubu olarak da 20 MM tanılı hasta çalışmaya dâhil edildi. Merkezimizde M protein düzeyine bakılmanın zorluklarından dolayı; ilk değerlendirmede M protein düzeyi, tutulan Ig düzeyi kabul edildi. İkinci değerlendirmede Keren ve arkadaşlarının yazısı referans alınarak, hipotetik olarak; IgG MGUS tanılı hastalar için tutulan Ig'nin 1/3'ü, IgA MGUS tanılı hastalar için tutulan Ig'nin 1/4'ü M protein düzeyi kabul edildi (15).

Çalışmanın istatistikleri SPSS v26.0 paket programında (Chicago, IL) yapıldı. Sürekli değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerlerle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelilerle verildi. Normal dağılımı belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (11/04/2023 tarih, 2023-7/5 sayı).

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmaya toplam 60 hasta dâhil edildi. Kırk MGUS tanılı, 20 hasta ise kontrol grubu olarak MM tanılı olarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların 30'u kadın, 30'u ise erkekti. Hastaların medyan yaşı 61 (31-85) olarak bulundu. Hastaların %53.3'ü (n= 32) IgG/kappa, %28.3'ü (n= 17) IgG/lambda, %10'u (n= 6) IgA/kappa, %8.3'ü (n= 5) IgA lambda tanılıydı. MGUS tanılı hastaların kemik iliği biyopsilerinde plazma hücre oranları medyan %3 (0-10), MM tanılı hastalarda ise medyan %61 (20-95) olarak bulundu. Hastaların IgG düzeyi MGUS tanılı hastalar için medyan 16.3 g/L (0.43-29.4), MM tanılı hastalar için 17.1 g/L (0.2-136), IgA düzeyi MGUS tanılı hastalar için 1.66 g/L (0.13-24.4), MM tanılı hastalar için ise 0.57 g/L (0.26-7.7) olarak bulundu. Serum serbest kappa/lambda oranları ise MGUS tanılı hastalar için medyan 1.95 (0.02-31.6), MM tanılı hastalar için medyan 0.83 (0.01-217) şeklinde bulundu.

Yapılan ilk değerlendirmede iStopMM risk modeline göre MGUS tanılı hastaların tanı anı %10 üzeri plazma hücre bulunması riski medyan %76.8 (7-99.3), MM tanılı

Tablo 1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgilerin dağılımı

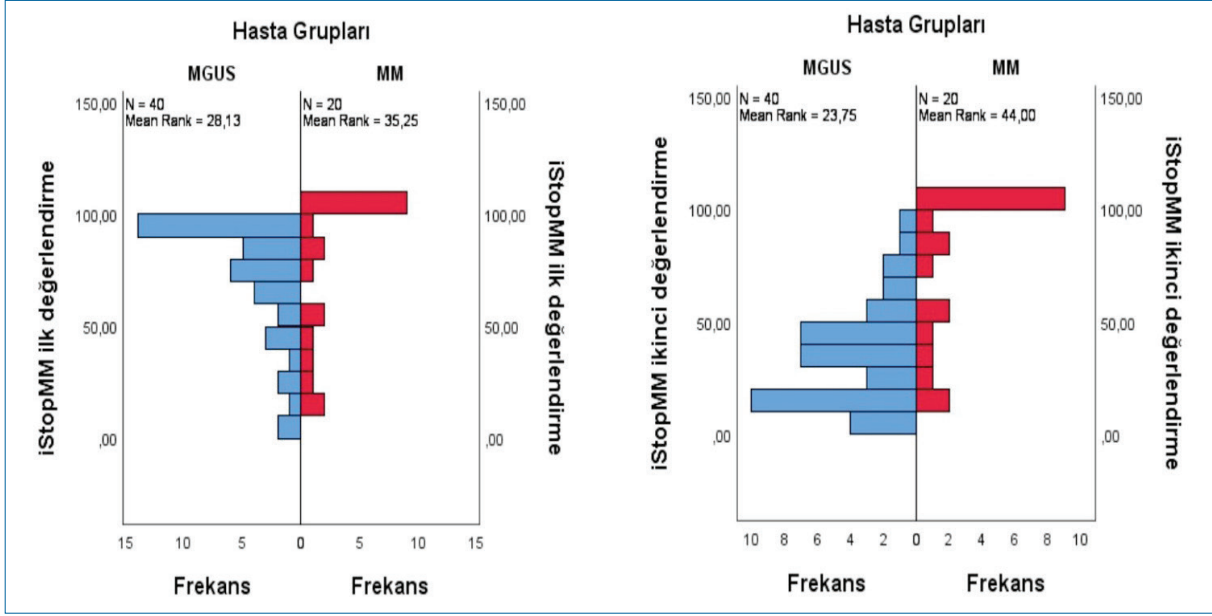
Değişkenler		S	%
Cinsiyet	Erkek	30	50.0
	Kadın	30	50.0
Hasta grupları	MGUS	40	66.7
	MM	20	33.3
MGUS alt tipi	IgG kappa	32	53.3
	IgG lambda	17	28.3
	IgA kappa	6	10
	IgA lambda	5	8.4
Yaş		Ortanca (min-maks) 61 (31-85)	
IgG (g/L)	MGUS	16.3 (0.43-29.4)	
	MM	17.1 (0.2-136)	
IgA (g/L)	MGUS	1.66 (0.13-24.4)	
	MM	0.57 (0.26-7.7)	
Serum serbest k/l oranı	MGUS	1.95 (0.02-31.6)	
	MM	0.83 (0.01-217)	
Kl plazma hücre (%)	MGUS	3 (0-10)	
Kl plazma hücre (%)	MM	61 (20-95)	

Ig: İmmünglobulin; g: Gram; k: Kappa; Kl: Kemik iliği; l: Lambda; L: Litre; MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gammopati; MM: Multipl miyelom; S: Sayı.

Tablo 2. iStopMM risk modeline göre MGUS ve MM hastalarının karşılaştırılması

İlk değerlendirme	MGUS iStopMM risk	76,8% (7-99,3)	p= 0,136
	MM iStopMM risk	88,7%	
İkinci değerlendirme	MGUS iStopMM risk	35,3% (1,5-96,1)	p< 0,001*
	MM iStopMM risk	88,7%	

MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati; MM: Multipl miyelom.
Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
*p< 0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Şekil 1.** MGUS ve MM tanılı hastaların iStopMM risk modeline göre frekans grafiği.

MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati, MM: Multipl miyelom.

hastalarda ise medyan %88.7 olarak tespit edildi. iStopMM risk skorlarına göre iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p= 0.136). IgG MGUS tanılı hastalar için tutulan Ig'nin 1/3'ü, IgA MGUS tanılı hastalar için tutulan Ig'nin 1/4'ünün M protein düzeyi kabul edildiği ikinci değerlendirmede ise MGUS tanılı hastaların tanı anı %10 plazma hücreleri bulunması riski medyan %35.3 (1.5-96.1) olarak tespit edildi ve ikinci değerlendirmeye göre iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulundu (p< 0.001) (Tablo 2, Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Progresyon riski ve tedavi seçeneğinin olmaması nedeniyle MGUS için hâlihazırda, genel popülasyonda tarama yapılmasını destekleyecek yeterince kanıt bulunmamaktadır. Avrupa Miyelom Ağ (European Myeloma Network), klinik çalışmalar dışında MGUS için tarama önermemekle birlikte, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group)'nun tarama için herhangi bir resmi önerisi bulunmamaktadır (16,17). Ancak yakın zamanda İzlanda'da yapılan MGUS toplum taramasının

sonuçlarının, MGUS taramasının gerekliliği ve hastaların kemik iliği biyopsi gerekliliği ile ilgili biz hekimleri yönlendireceği açıktır (12). Çalışmamızda da iStopMM çalışmasından oluşturulan, MGUS düşünülen hastaların kemik iliği biyopsi gerekliliği ile ilgili olan risk modeli baz alınarak, merkezimizdeki MGUS tanılı hastaların biyopsi gerekliliğini, belirtilen model eşliğinde sunmayı amaçladık. Çalışmamızın en çarpıcı sonucu, modeldeki M protein düzeyinin tutulan Ig düzeyi ile aynı kabul edilmesi durumunda MGUS tanılı hastaların risk modeline göre MM hastaları kadar kemik iliğinde plazma hücresi olabileceğini yanlış pozitif olarak göstermesiydi.

MGUS tanılı hastaları tespit etmenin %13-15 kadar sağkalım katkısı sağladığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (18). Ancak MM tanılı hastaların sadece %2.7-6'sı daha önceden pre-malign bir hastalıkları olduğunu bilmektedirler (19). Bu bilgiler toplum taramasının önemini göstermekle birlikte tarama için hem kemik iliği biyopsisi hem de belirli laboratuvar bulgularının yapılması gerektiği gerçeğini ortadan kaldırmamaktadır. iStopMM çalışmasının sonuçlarına göre, olasılık eşik değerinin %5 alınması duru-

munda çalışmanın %97 negatif prediktif değerinin olması biz yazarların dikkatini çekmiştir (13). Çalışmamızda iStopMM risk modeli için iki farklı M protein düzeyi kullanılmış, ilk ölçümde kemik iliği biyopsisinde plazma hücrelerinin %10'dan fazla çıkma riski %76.8, ikinci ölçümde ise %35.3 olarak tespit edilmiştir. iStopMM modelindeki %5 olasılık eşik değerinin çok üzerinde bulgulara ulaşılmıştır. Keren ve arkadaşlarının yazısında; serum protein elektroforezinde gamma bandının genişlik/yükseklik oranı büyüdüğünde, tutulan M protein düzeyinin daha düşük saptandığı anlatılmıştır (15). Bahsedilen yazıdaki referans oranlar kullanılarak yapılan ikinci ölçümde M protein düzeyi daha düşük baz alınmış olsa da neredeyse tüm MGUS tanılı hastalarımıza tanı anı kemik iliği biyopsisi yapılması gerektiğini gösteren yanlış pozitif bir durum oluşmuştur. Tüm bu sonuçlar ışığında iStopMM risk modelinde tutulan Ig alt tipine göre girilecek M protein düzeyinin muhtemel en doğru şekilde belirlenmesi gerekmektedir (13).

Serum protein elektroforezi (SPE), bir serum kan numunesindeki proteinleri elektriksel yüklerine, boyutlarına ve şekillerine göre bölerek albümin ve globulinin ayrı fraksiyonlarını veren agaroz jel bazlı bir tekniktir. Globulin fraksiyonları ayrıca alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 ve gama kategorilerinde gruplandırılabilir; en fazla M proteini içerdiği için SPEP sonuçlarının yorumlanmasında gama fraksiyonu birincil öneme sahiptir (20). Ancak IgA ve IgM M proteinleri özellikle gamma bölgesine doğru göç etmedikleri için, SPEP ile yapılan M protein ölçümleri, M proteininin olduğundan daha az göstermesine neden olmaktadır (21). Ayrıca Ig ağır zincirlerinin yanında kappa ve lambda hafif zincirleri de M proteininin bir parçası olduklarından serbest hafif zincirlerini de ölçen yöntemlere ihtiyaç vardır. Kapiller zon elektroforez, nefelometrik ölçümler ve son yıllarda daha popüler olan kütle spektrometrisi ile yapılan M protein ölçümleri oldukça hassas veriler vermektedir (15). Çalışmamızda Katzmann, Keren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar baz alınarak IgG MGUS'lu hastalar için tutulan Ig'nin 1/3'ü, IgA MGUS için 1/4'ü M protein düzeyi kabul edildi ancak bu yöntemle bile iStopMM modeli risk skorları yüksek bulundu (15,22). Bu durum hastalarımız MGUS tanılı olduklarından, tutulan Ig düzeyleri 30 g/L'yi aşmadıklarından ve 20 g/L'ye kadar olan M proteinlerinin serum protein elektroforezinde beta bölgesine göç etmesinden kaynaklandığını düşündürmüştür (15).

Sonuç olarak, çalışmamızda, tutulan Ig'nin düzeyinin M proteini kabul edilen modele göre, ikinci modelde M protein düzeyinin düşük tutulması, MGUS tanılı hastaları tanı anı kemik iliği biyopsi işlemi yapılmasından kurtaramamıştır. Hassas M protein ölçümünün yapılamadığı durumlarda MGUS tanısının konulması için kemik iliği biyopsisi plazma hücre oranının bilinmesi gerekmektedir. Matematiksel

modeller ile MGUS tanısının kemik iliği biyopsisi olmadan konulabilir olması, biz hematologları zaman kaybindan, hastaları da gereksiz invaziv işlemekten kurtaracaktır. Bu modellerin uygulanabilir olması veya pratik modeller geliştirebilmek adına laboratuvar belirteçlerinin ölçülebilirliği ve yaygınlığının artırılması gerekmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 11.04.2023, Karar no: 2023-7/5).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: BO, BGB; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: VÖ, TE, CY; Verilerin toplanması: BO, SÇ, TGK, FÇH, ŞY; Makalenin yazımı: BO, BHB, FÖ; Onaylama: YÖ, FÖ, RA.

KAYNAKLAR

1. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res* 2008;68(1):190-7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3096>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer statistics, 2022*. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101(11):2667-74. <https://doi.org/10.1002/cncr.20652>
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
5. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30(5-6):493-501. <https://doi.org/10.3109/10428199809057562>
6. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1617-29. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00389-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00389-7)
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371(10):895-905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402888>

8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(8):1086-107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
9. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: Epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood* 2012;119(23):5359-66. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-387324>
10. Clay-Gilmour AI, Kumar S, Rajkumar SV, Rishi A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Risk of MGUS in relatives of multiple myeloma cases by clinical and tumor characteristics. *Leukemia* 2019;33(2):499-507. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0246-2>
11. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1071-9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.014>
12. Rögnvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Óskarsson JP, Pétursdóttir Í, et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): A population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies. *Blood Cancer J* 2021;11(5):94. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00480-w>
13. Eythorsson E, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Sigurdardóttir GÁ, Vidarsson B, et al. Predicting the need for upfront bone marrow sampling in individuals with MGUS: Derivation of a multivariable prediction model using the prospective population-based iStopMM cohort. *Blood* 2022;140(Supplement 1):266-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170166>
14. iStopMM. Predicting the need for bone marrow sampling in MGUS. Erişim adresi: <https://istopmm.com/riskmodel/>.
15. Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):947-61. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0862>
16. Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: Recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99(6):984-96. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.100552>
17. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. 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(6):1121-7. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.60>
18. Goyal G, Rajkumar SV, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Dispenzieri A, et al. Impact of prior diagnosis of monoclonal gammopathy on outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2019;33(5):1273-7. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0419-7>
19. Sigurdardóttir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, et al. The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival in multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015;1(2):168-74. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.23>
20. Gonsalves WI, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med* 2022;175(12):l177-92. <https://doi.org/10.7326/AITC202212200>
21. Visram A, Vaxman I, S Al Saleh A, Parmar H, Dispenzieri A, Kapoor P, et al. Disease monitoring with quantitative serum IgA levels provides a more reliable response assessment in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2021;35(5):1428-37. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01180-x>
22. Katzmann JA, Keren DF. Strategy for detecting and following monoclonal gammopathies. In: RG. DBSJH, editor. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. Washington: ASM Press; 2016. p.112-24. <https://doi.org/10.1128/9781555818722.ch11>