

MULTİPLE MYELOMA

Multiple Myeloma (MM) hematolojik kanserlerin %10'unu (tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini) oluşturan, sıklıkla 60 yaş üzeri kişileri etkileyen, erkeklerde daha sık görülen ve görülme sıklığı yılda 3-9/100,000 olan bir plazma hücre hastalığıdır. Literatürde genetik yatkınlık, karyotip anomalileri, ailevi sebepler, iyonize radyasyon, kronik hastalıklar, kronik antijenik uyarım, otoimmün hastalıklar, virüsler, sitokinler, kimyasal ajanlara maruziyet ve mesleki durumlar gibi çok sayıda faktörle myelomanın ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır.

1. KLİNİK ÖZELLİKLER

Batı toplumlarında rutin sağlık kontrolleri sırasında semptomsuz vakalarda, anemi, eritrosit sedimantasyon yüksekliği (ESH), proteinüri varlığı nedeni ile saptanırken; ülkemizde kemik ve eklem ağrısı, böbrek yetmezliği (sıklıkla myelom böbreği) ve nörolojik semptomlar (sıklıkla hiperviskosite sendromu) ile geç tanı konulan vakaların sayısı hiç de az değildir. Tablo 1'de Mayo kliniğe başvuran hastaların belirti ve bulguları özetlenmiştir. İleri yaşta açıklanamayan patolojik kırık, anemi, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, ESH yüksekliği, açıklanamayan böbrek yetmezliğinde MM ekarte edilmelidir.

Tablo 1. MM tanısı konulan hastaların Mayo kliniğe başvuru sırasındaki belirti ve bulguları

Bulgu	Sıklık
M proteini (Serum ve idrar immünofiksasyon)	% 97
Artmış eritrosit sedimantasyon hızı	% 84
Direkt grafide anormallik	% 79
Anemi	% 73
Kemik ağrısı	% 58
Kilo kaybı	% 24
Kreatinin > 2 mg/dL	% 19
Kalsiyum > 11 mg/dL	% 13
Trombositopeni	% 5

1.1. Enfeksiyon

Multiple myelomalı hastalar sık enfeksiyon gelişmesine yatkındırlar. Bunun en sık sebebi de hipogammaglobulinemidir. Hem humoral hem de hüresel immün sistem etkilendiğinden, B hücre, T hücre, dendritik hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin disfonksiyonu söz konusudur. Aynı zamanda anti-myelom tedavilerin immunsüpresif etkileri, myelosüpresyon ve mukozit gelişimi enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler arasında sayılabilir. En sık enfeksiyon etkeni ajanlar pnömokoklar, stafilokoklar ve gram negatif aeroblardır. Myelomalı hastalar sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında bakteriyel enfeksiyon riski 7 kat ve viral enfeksiyon riski ise 10 kat daha yüksektir. En sık enfeksiyonlar ise alt solunum yolları (örnek; pnömoni) ve üst üriner sistem (örnek; pyelonefrit) bölgelerinde görülür.

1.2. Böbrek yetmezliğı

Böbrek yetmezliğı bulguları teşhis esnasında vakaların %25'inde mevcut iken; hastalığın seyri sırasında %20 vakada daha renal yetmezlik bulguları gelişir. Renal yetmezliğın temel sebebi distal tübülüslerde hafif zincir presipitatlarının (Bence-Jones proteini) birikmesi sonucu gelişen kast nefropatisidir. Çok sayıda faktör; hiperkalsemi, hiperürisemi, dehidratasyon, kullanılan radyokontrast maddeler ve tekrarlayan enfeksiyonlar renal yetersizliğı tetikleyebilir. Hiperkalsemide olduğu gibi tedavi ile böbrek yetmezlik bulguları % 50 vakada geri dönüşümlü olabilir. Bu nedenle erken dönemde uygun tedavi ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması özel önem taşımaktadır. Özellikle böbrek fonksiyonlarının iyileşme hızı hastalığın gidiş konusunda net öngördürücüdür.

1.3. Anemi

Kronik hastalık anemisidir. Normokrom normositik bir anemidir. Myelofitisis (malign hücre infiltrasyonu), plazma hücrelerinin ürettiğı sitokinler, endojen eritropoetin (EPO) üretiminin yetersizliğı veya suprese edilmiş EPO cevabı sonucu kemik iliğında yetersiz eritrosit üretimi sonucu oluşur. Renal yetmezlikli hastalarda anemi daha şiddetli olabilir. Myelomalı hastalarda anemi düzeyi ile prognoz arasında ilişkinin var olduğu bilinmektedir

1.4. Hiperkalsemi

Myelomalı hastaların %20'sinde ilerleyici kemik lezyonlarına bağılı olarak kemikten seruma kalsiyum (Ca²⁺) salınımı sonucu oluşur. Hiperkalsemi hastalığın progresyon ve proliferasyonu için önemli bir göstergedir. Hiperkalsemi böbrek yetmezliğı gelişimini tetikleyebilir. Aritmilere neden olabilir. Hastalığın tedavisi ile birlikte hiperkalsemi düzelir.

1.5. Hiperviskozite

Myelomalı vakaların %5-10 kadarında saptanır. Hiperviskozite hemorajik bir komplikasyon olmaksızın da kanamalara, gözde lezyonlara ve nörolojik semptomlara (baş dönmesi, uykuya eğilim ve benzeri) yol açabilir. Serebral, pulmoner, renal, kardiyak ve diğer organ disfonksiyonlarına ait bulgulara sebep olur. Plazma volüm genişlemesi ve intrakranial basınç artışına bağlı olarak en erken gelişen semptom baş ağrısıdır. Hastalar görme bozukluğundan şikayet edebilir. Mental durum değişiklikleri gelişebilir. Anemi, kan viskozite artışı ve plazma volüm genişlemesine bağlı olarak kalp yetmezliği gelişebilir.

1.6. Amiloidoz

Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin dokularda birikmesi sonucu vakaların %3-10'unda gelişir. Nörolojik, kardiyak ve böbrek (proteinüri, nefrotik sendrom) bulgularına yol açar. Sıklıkla lambda (1) tipi düşük tümör yüklü MM vakalarında gözlenir. Otonom nöropati; postural hipotansiyon, impotans, terleme azalması gelişebilir. Yeni tanı nefrotik sendrom tanısı konan her erişkin hastada MM araştırılmalıdır.

1.7. Spinal kord kompresyonu

Tümörün invaze ettiği vertebralardan direk invazyon veya intervertebral foremen içine büyüme sonucu oluşur. Vakaların %10-15'inde hastalığın erken evrelerinde saptanır. Hastalığın seyri sırasında hastaların % 70'ini etkilemektedir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile acil olarak kord kompresyon bölgesi görüntülenmeli; yüksek doz steroid tedavisi hemen başlanmalıdır. Acil cerrahi veya radyoterapi tartışmalıdır.

1.8. Kemik ağrısı ve kemik tutulumu

Sık rastlanılan klinik belirtilerden biridir. Tanı anında hastaların yaklaşık %60-70'inde bulunur. En çok sırt, bel ve kaburgalarda görülür. Hareketle artan bir ağrıdır. Ağır yükleyince ağrı artar. Myelomada spontan fraktürler de sıktır. Bu nedenle bir bölgedeki sürekli sebat eden ağrı kırık düşündürmelidir. Ağrının sebebi malign plazma hücreleri tarafından salgılanan OAF (osteoklast aktive edici faktör), IL-6, TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin yaptığı parakrin ve otokrin etkidir. Yaygın osteoporoz ve zımba ile delinmiş (keskin sınırlı güve yeniği görünümü) olarak tanımlanan lokal osteolitik alanlar oluşur. En sık yassı kemiklerde sıklıkla vertebra (%66), kaburga (%44), kafa tası (%41), pelvis (%28) ve uzun kemiklerin proksimal uçlarında görülür. Bası kırıkları en sık vücut ağırlık merkezi olan T12-L2 vertebralarda oluşur. İmmobilizasyon osteoporozun gelişmesine katkıda bulunur. Bu nedenle hastalar olabildiğince mobil olmalıdır.

1.9. Organomegali / Lenf Adenopati

Multiple myelomada dalak, karaciğer ve lenf nodu büyümesi olağan bir bulgu değildir. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati %5 vakada olabilir. Daha çok osteosklerotik myelomada (POEMS sendromu) saptanır. İç organ tutulumu tipik olarak plazmablastik morfoloji ve yüksek LDH düzeyi ile birlikte dir. Ayrıca hastalığın ileri dönemlerinde görülebilir.

1.10. Kanama diyatezi

Kanama diyatezinin en sık sebebi hiperviskozitedir. IgA myelomalı hastaların %30'unda ve IgG myelomalı hastaların ise %15'inde görülür. M-proteini hemostazın tüm kademelerine; vasküler, trombosit ve koagülasyon faktörleri düzeyinde etki eder.

1.11. Kalp yetmezliği

En sık sebebi hiperviskozitedir. M protein nedeniyle artan onkotik basınç plazma volüm artışına neden olur. Plazma volüm artışı da özellikle yaşlı hastalarda kalp yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca myokard dokusunda amiloid birikimine bağlı olarak dilate veya restriktif tipte kardiyomyopati gelişebilir.

1.12. Tromboemboli

Myelomalı hastalar tromboembolik komplikasyon gelişimi için riskli grubu oluştururlar. Bu hastalar akkiz protein C eksikliği veya lupus antikoagülanı nedeniyle hiperkoagulabl bir durum gösterebilirler. Multiple myeloma kazanılmış trombofili nedenlerinden biridir.

Tablo 2. Multiple myeloma’da klinik özellikler

Kemik	<ul style="list-style-type: none">• Litik kemik lezyonları (Kafa tası ve uzun kemiklerde)• Yaygın osteoporoz• Patolojik kırık ve kemik ağrısı
Böbrek	<ul style="list-style-type: none">• Hafif zincir toksisitesi ve/veya birikiminin sebep olduğu böbrek yetmezliği• Hiperkalsemi ve Amiloid birikimi
Hematoloji	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliğinin plazma hücre infiltrasyonu sonucu oluşan sitopeni (sıklıkla Anemi)• Böbrek yetmezliği veya kronik hastalık anemisi <p>kaybolması sebebi ile eritrositlerin birbirlerine yapışık şekilde bulunması (“rulo formasyonu”)</p> <ul style="list-style-type: none">• İlerlemiş olgularda, periferik kanda plazma hücreleri görülebilir: “plazma hücreli lösemi” periferik kanda plazma hücresi %20’den fazla ve/veya plazma hücre sayısı $> 2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ($> 2 \times 10^9 / \text{L}$) olmasıdır.• M proteininin eritrositlerin yüzeyini kaplayarak eritrositler arasındaki negatif yükün
Nöroloji	<ul style="list-style-type: none">• Vertabral kompresyon ve/veya plazmasitomadan kaynaklanan kord kompresyonu• Hiperkalsemi veya hiperviskoziteden kaynaklanan mental durum değişikliği• M protein, amiloidoz veya ilaçların sebep olduğu periferik nöropati
Metabolik	Hiperkalsemiye bağlı konfüzyon, poliüri, polidipsi, kabızlık, halsizlik, güçsüzlük
İmmünoloji	Normal Ig’lerin süpresyonu / disfonksiyonu veya tedavinin sebep olduğu nötropeni nedeniyle tekrarlayan infeksiyonlar

2. LABORATUVAR

Multiple myeloma düşünölen ve/veya M-protein saptanan olgularda laboratuvar incelemesi Tablo 3'de özetlenmiştir. Myelomalı olgularda ESH yüksektir. ESH >100 mm/saat yapan hastalıkların başında MM gelir.

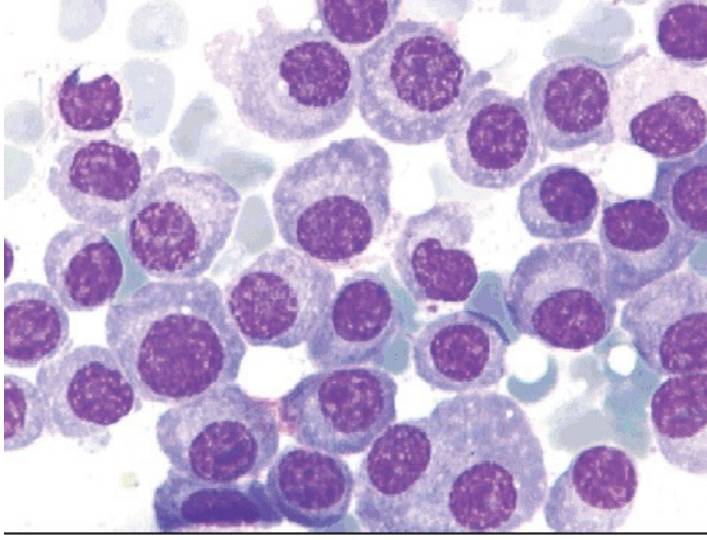
Tablo 3. Myeloma düşünölen ve/veya M-protein saptanan olguda laboratuvar incelemesi

Laboratuvar Parametreleri

1. Serum-idrar protein çalışmaları (serum İFE ve serum hafif zincir oranına ek olarak SPE, idrar PE ve İFE)
2. Tam kan sayımı
3. Kreatinin
4. Kalsiyum
5. Albumin, total protein
6. İskelet tarama
7. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
8. Myelom çıkması bekleniyorsa IgG, A, M, β 2-mikroglobulin (β 2M) ve LDH
9. İdrarda protein/kreatinin oranı
10. Lenfoproliferatif hastalık şüphesi doğuran semptom/muayene bulguları ya da > 1 g/dL IgM paraproteini varsa Bilgisayarlı Tomografi
11. Amiloidoz şüphesi doğuran kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, nöropati gibi hallerde doku biyopsileri ve özel boyamalar
12. Omurga ağrıları / nörolojik bası semptomları varsa manyetik rezonans İnceleme

2.1. Kemik iliği aspirasyon incelemesi

Myeloma şüphesinde kemik iliğinde plazma hücresi artışını tespit etmek için kemik iliği aspirasyonu ve yayması yapılmalıdır. Daha sonra örnek Giemsa ile boyanmalıdır.



Kemik iliği aspirasyonu: Plazma hücreleri tipik olarak genişçe (15-30 µm) yuvarlak veya oval, yine büyükçe 5-7 µm çapında ekzantrik yerleşimli bir çekirdek taşıyan bazofilik sitoplazmalı kolay tanınabilen hücrelerdir.

2.2. Kemik iliği biyopsisi ve immünohistokimyasal inceleme

İmmünohistokimyasal boyamalar, normal plazma hücresi ile myeloma plazma hücresi ayırımı için önemlidir. Bu şekilde artışın klonal olup olmadığı anlaşılabilir. Bazen kemik iliği tutulumu fokal olabilir ve biyopsi örneği normal olabilir. Bu durumda karşı taraftan yeniden kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

2.3. Myeloma'da Genetik

Myelomalı hastada konvansiyonel sitogenetik, FISH ve moleküler genetik testlerin önemi her geçen gün artmaktadır. Bazı merkezler yeni jenerasyon sekanslama (NGS) analizini klinik araştırma kapsamında uygulamaktadır. Bu şekilde hem prognoz hem de tedavi hem de evrelemede seçiminde belirleyici olabilmektedir.

Myelomada pek çok sitogenetik anormallikler belirlenmiştir. Günümüzde risk sınıflaması genetik tabanlı yapılmaktadır (Tablo 4). Multiple myelomada genetik risk sınıflaması tanı anında yapılmalıdır. Çünkü, tedavi rejimi seçimi buna göre yapılmalıdır.

Tablo 4. Genetik risk sınıflaması

Yüksek Risk	İntermediate Risk	Standart Risk
• del17p13	• t(4;14)	• Trizomiler
• t(14;16)	• del13	(hiperdiploidi)
• t(14;20)	• 1q kazanımı	• t(11;14)
	• Konvansiyonel karyotiplemede hipodiploidi	• t(6;14)

2.4. Myeloma'da akım sitometri

Akım sitometri analizi sırasında farklı bir hücre topluluğu görüldüğünde bu hücrelerin immüfenotipinin tanımlanması gerekir. Bu tanımlamayı hücrelerin ilgili antijenleri taşıma oranlarını (%) ve antijen yoğunluğunu bildirerek en kolay şekilde yapabiliriz. Akım sitometri çalışmaları için kemik iliği, periferik kan, vücut sıvıları ve süspansiyon haline getirilmiş doku örnekleri kullanılabilir.

Hücre popülasyonunun immüfenotipinin tanımlanması için hazırlanan panellerde hücre farklılaşmasının değişik evrelerinde ifade edilen antijenler kullanılarak hücre olgunlaşmasının takibi sağlanır. Çok parametrelili analizler ile hücrenin fenotipi ve gelişiminin hangi evresinde bulunduğu belirlenebilir. Anormal hücrelerde bazı antijenlerin “aberran ve /veya asenkron” olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Normal plazma hücresi: CD20, CD22 gibi pan-B hücre belirteçlerini eksprese etmez, yüzey membranında immüoglobulinleri (smIg) yoktur ve sitoplazmik poliklonal hafif zincir (cyKappa, cyLambda) boyanması gösterir. Anormal plazma hücresi: CD19, CD27, CD38, CD45 ve CD81'in azalmış ekspresyonunu; CD28, CD33, CD56, CD117, CD200'ün artmış ekspresyonunu ve CD20 ve yüzey membran Ig'nin asenkron ekspresyonu gösterir.

2.5. Myeloma'da Görüntüleme

Multiple myeloma'da görüntüleme yöntemleri başlıca tanı, vertebra kollapsı ve spinal kord kompresyonu, tedavi yanıtı ve nüks hastalık ve soliter plazmasitomayı değerlendirilmek amaçlı kullanılabilir. Başlıca radyolojik yöntemler ise düz grafi, BT, MR ve PET/BT'dir.

I. Tanı için görüntüleme

A. Düz grafi ile kemik inceleme

Multiple myeloma hastalarının yaklaşık %80'inde düz grafide kemik tutulumuna ait radyolojik bulgu vardır (%66 vertebra, %45 kaburgalar, %40 kafatası, %40 omuz, %30 pelvis ve % 25 uzun kemikler).. Hastalarının yaklaşık %20'sinde düz grafide anormal bir bulgu bulunmayabilir.

- Yeni teşhis edilen myelomun evrelendirme işleminin bir parçası olarak gerçekleştirilirse, kemik survey aşağıdakileri içermelidir:
- Göğüs postero-anterior görüntüsü
- Tüm omurga, humerus ve femurun antero-posterior ve lateral görüntüleri
- Kafatasının lateral görüntüleri
- Pelvisin anteroposterior görüntüsü
- Herhangi bir semptomatik alanın görüntüsü

En büyük dezavantajı ise gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük sensitiviteye sahip olmasıdır. Bu nedenle günümüzde myeloma kemik tutulumunu değerlendirmede tek başına kullanımı artık önerilmemektedir.

B. Bilgisayarlı Tomografi

- Tüm vücut düşük doz BT, kemik surveye alternatiftir. Litik lezyonların saptanmasında kemik surveye göre kemiğin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Skapula ve sternum gibi düz grafi ile saptanması zor alanlarda potansiyel kırık riskleri tahmin edilebilir.
- Meduller infiltrasyonun gösterilmesinde MRI göre daha az duyarlıdır.
- MRI uygulanamıyorsa yumuşak doku tutulumunu göstermek, omurganın kırık stabilitesini değerlendirmek, omurilik ve kaudal kompresyonu göstermek, iğne biyopsileri ve cerrahi müdahalelere kılavuzluk etmek ve radyoterapi planlamak için de önerilir.

C. Manyetik Rezonans Görüntüleme

- Plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonunun saptanması için altın standarttır.
- Aksiyel iskelette lezyonların daha iyi tespit edilmesini sağlamak için kullanılan en hassas araçtır.
- Sternum ve skapula gibi kemik surveye değerlendirilmesi zor olan bölgeleri değerlendirmek için MRI önerilir.
- Kemik surveye ile karşılaştırıldığında MRI'in kaburgalarda %50 oranında daha fazla lezyon tespit edebildiği gösterilmiştir.
- Spinal kord kompresyon şüphesi için tercih edilen tekniktir.
- MR gerçekleştirilemediğinde, tüm vücut düşük doz BT bir alternatiftir ancak kemik iliği infiltrasyonu için daha düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

D. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

- Tanı aşamasında kemik surveye göre olguların %40-60'ında daha fazla lezyon saptadığı gösterilmiştir ki; birden fazla fokal lezyonun saptanması, MM için tanısaldır ve tedavi için bir endikasyondur.
- Yeni tanı non-sekretuar veya oligosekretuar myelomalı hastaların ve ekstremiteler hastalıklarının değerlendirilmesi için düşünülmelidir.
- Yeni tanı miyelom hastalarında prognostik bilgi sağlayabilir. Burda FDG-PET/BT ile kırık riskini öngörme yeteneği potansiyel önem taşımaktadır.

II. Soliter plazmasitoma

- Soliter plazmasitomun mevcut tanımı; kemik iliği değerlendirmesi, omurga ve pelvisin MR görüntülemesinde birincil lezyon dışında hastalığın bulunmamasını gerektirir.
- İlave hastalık alanlarının dışlanması ve soliter plazmositom tanısı konması için FDG PET/BT veya tüm vücut MRI yapılmalıdır. orakal ve lumbosakral MRI kullanıldığında hastaların üçte birinde ek lezyonlar gösterilebilir; bu da MRI yapılmadığında bazı hastaların olduğundan daha düşük evrelendirileceğini gösterir.

3. TANI

Multiple myeloma hastaları çok farklı klinik belirtiler ile karşımıza çıkabilir. Kemik iliği dışı tutulum sıklığı tanı anında %1-2 civarında iken, hastalık seyrinde bu oran %8'e çıkabilmektedir. Tanımlanan klinik durumların varlığında hastanın öyküsü, fizik muayene ve uygun laboratuvar yöntemleri ile MM tanısı konulmalı veya dışlanmalıdır. Tanı anında yapılması gerekli incelemeler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Tanı anında yapılması gerekli incelemeler

Hasta öyküsü ve fizik muayene

- Tam kan sayımı, çevre kanı yayması, retikülosit sayısı; Anemisi tek uç organ hasarı olanlarda vit-B12, folik asit, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, DAT
- Eritrosit sedimentasyon hızı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, total protein, albumin, LDH, ürik asit, beta-2 Mikroglobulin (β 2M), CRP
- Immünglobin düzeylerinin tesbiti (nefelometrik yöntem ile)
- SPE, İPE, SİFE, İİFE, SFLC analizi
- Günlük idrar hafif zincir atılımı ve proteinüri/albuminüri
- İskelet taraması (direkt grafi, düşük doz tüm vücut BT, MR veya PET/BT ile)
- Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi (monoklonal plazma hücre yüzdesi) ve kemik iliği örneğinden immunfenotipleme
- Kemik iliği aspirasyonundan konvansiyonel sitogenetik ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) analizi

SPE: Serum protein elektroforezi, İPE: İdrar protein elektroforezi, SİFE: Serum immün fiksasyon elektroforezi, İİFE: İdrar immün fiksasyon elektroforezi, SFLC: Serum serbest hafif zincir, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi.

Multiple Myeloma çok sayıda plazma hücre hastalıklarından sadece bir tanesidir (Tablo 6). Uygun tedavi tanının doğru konması ile mümkündür. Serum protein elektroforezi (SPE) denilen hastanın serumundaki proteinlerin ayrıştırılması esasına dayanan bir test ile monoklonal band (M bandı) denilen anormal ve fonksiyon görmeyen bir proteinin varlığı araştırılır. M bandı görülen her olgu MM olmadığı gibi, M bandı saptanmayan MM olguları da olabilir.

20 yılı aşkın deneyiminin yansıtıldığı ve monoklonal gamapati saptanan 1296 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %62'sinin MGUS (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance - önemi bilinmeyen monoklonal Gamopati), %3,5'inin SMM [Smoldering Multiple Myeloma - Sinsi Multiple Myeloma] ve %15'inin MM tanısı aldığı saptanmıştır.

Tablo 6. Plazma hücre hastalıkları

-
- Multiple Myeloma (MM)
 - Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) (Hafif zincir tipinde MGUS, IgM MGUS ve IgM dışı MGUS)
 - Smoldering multiple myelom (SMM)
 - Soliter (tek) plazmasitoma
 - Minimal kemik iliği tutulumu ile seyreden soliter plazmasitoma
 - POEMS sendromu
 - Sistemik AL Amiloidozis
 - Önemi bilinmeyen biklonal gammopati
 - İdiopatik bence-jones proteinürisi
 - Castleman hastalığı
-

Günümüzde MM hastalığının MGUS ve SMM evrelerinden geçerek oluştuğu anlaşılmıştır. MGUS tanısı almış vakaların aktif MM'a dönüşme potansiyeli yıllık yaklaşık %1 iken, SMM tanılı vakalar için bu oran ilk 5 yılda yıllık yaklaşık %10 civarındadır. Her ne kadar MM hastaları MGUS aşamasından geçse de, her MGUS tanılı hastada MM gelişmemektedir. MGUS, myeloma haricinde AL amiloidoz, waldenström makroglobulinemi veya lenfoproliferatif bir hastalığa da dönüşebilir. t(4;14), del17p ve 1q kazanımı, SMM vakalarının MM'a dönüşüm riskini arttırmaktadır. Sadece aktif MM olgularında tedavi endikasyonu olduğundan MGUS, SMM ve MM açısından ayırıcı tanının yapılması hayati

önem taşımaktadır. MGUS tanısı almış vakaların aktif MM'a dönüşme potansiyeli yıllık yaklaşık %1'dir. SMM olgularının aktif MM'a dönüşme potansiyeli ilk 5 yılda yıllık yaklaşık %10 civarındadır. Sadece aktif MM olgularında tedavi endikasyonu vardır. Bu nedenle MGUS, SMM ve MM ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.

MM tanı kriterleri zaman içinde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Son olarak 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group-IMWG), MM ve diğer plazma hücre hastalıklarının tanı kriterlerini revize etmiştir (Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9). Yeni sınıflamada MM ilişkili organ hasarının tanımlanmasında kullanılan CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions) bulguları, myelom tanımlayan olayların (myeloma defining events-MDE) içerisine alınmıştır. Böylelikle CRAB bulguları olmayan vakalarda bir takım spesifik biyobelirteçler kullanılarak MM tanısı henüz uç organ hasarı meydana gelmeden konulabilmekte ve tedaviye erkenden başlama imkânı sağlanmaktadır.

Kemik iliğinde \geq %10 monoklonal plazma hücre varlığı veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitoma varlığına eşlik eden bir olguda MDE bulgularından herhangi birinin saptanması aktif MM tanısı koydurur. Günümüzde serum ve/veya idrarda M protein (M bandı = paraprotein) varlığı MM tanısı koymada artık önemini yitirmiştir, fakat sekretuar ve sekretuar olmayan tiplerin ayırımında halen kullanılmaktadır. Multiple myeloma tanısı alan bir hastada kemik tutulumu olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. SON SÖZ: Kemik tutulumunun yaygınlığını erkenden belirlemede düşük dozda tüm vücut BT, tüm vücut MR veya PET/BT direkt grafiye nazaran üstün bulunmuştur.

Tablo 7. Myeloma tanı kriterleri (IMWG)

Aşağıdaki her iki kriter de karşılanmalıdır;

1. Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin oranı \geq %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitoma

2. Bir veya daha fazla myelom tanımlayan olay (MDE) varlığı:

a. Zemindeki plazma hücre bozukluğuna bağlanabilen uç organ hasarı kanıtı, spesifik olarak;

- Hiperkalsemi: serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırından >1 mg/dL yüksek olması veya >11 mg/dL olması

- Böbrek yetmezliği: kreatinin klirensinin <40 mL/dk olması veya serum kreatinin >2 mg/dL olması

- Anemi: hemoglobin değerinin normalin alt sınırından >2 g/dL daha düşük olması veya hemoglobin değerinin <10 g/dL olması

- Kemik lezyonları: direkt grafi, BT veya PET/BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı

b. Klonal kemik iliği plazma hücre oranının \geq %60 olması

c. Tutulu/tutulu olmayan serum serbest hafif zincir (SFLC) oranı ≥ 100 (tutulu FLC seviyesi ≥ 100 mg/L olmalı)

d. MR görüntülemeye >1 fokal lezyon varlığı (her bir lezyon en az 5 mm olmalı)

Yüksek riskli SMM’un aktif myeloma yıllık dönüşüm riski yaklaşık %25 civarındadır ve hemen hemen vakaların büyük çoğunluğu 2 yıl gibi kısa bir sürede aktif MM olarak karşımıza gelmektedir. SMM tanısı konulmuş vakada özen gösterilmesi gerekli husus hastanın takibinin görüntüleme dahil 3-6 aylık periyotlarla düzenli olarak yapılmasıdır. Serum/idrar protein elektroforezi (SPE/İPE) M protein varlığını gösterir. SPE’de gamma bölgesinde tabanı dar sivri pik varlığı M proteinini gösterir. Hangi tip M protein (IgG/A/M/D/E/kappa/lambda) olduğu serum/idrar immünfiksasyon elektroforezi (SİFE/İİFE) ile tespit edilir. Paraprotein varlığını saptamada günümüzde en duyarlı yöntem serum serbest hafif zincir (SFLC) analizidir.

Tablo 8. MGUS tanı kriterleri

TANI IgM dışı	MGUS*	IgM MGUS*	Hafif zincir MGUS*
M protein	Serumda IgM dışı tipte (IgG veya IgA) <3 g/dL	Serumda IgM tipte <3 g/dL	İdrarda M protein <500 mg/gün
Kemik İliği	Klonal plazma hücre oranı <%10	Lenfoplazmasitik infiltrasyon <%10	Klonal plazma hücre oranı <10
Ek kriter(ler)	-Plazma hücre proliferatif bozukluğa bağlanabilecek uç organ hasarı (CRAB gibi) olmaması	Lenfoproliferatif bozukluğa bağlanabilecek; anemi, konstitüsyonel semptomlar, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatomegali olmaması	-Plazma hücre proliferatif bozukluğa bağlanabilecek; uç organ hasarı olmaması - İmmunfiksasyonda Ig ağır zincir ifadesinin olmaması - Tutulu hafif zincir seviyesinde artış olması** - Anormal FLC oranı (<0.26 veya >1.65)

*Tüm kriterler karşılanmalıdır.

** Oran > 1.65 olan hastalarda artmış kappa FLC ve < 0.26 olan hastalarda artmış lambda FLC

Tablo 9. SMM tanı kriterleri

TANI	SMM*
M protein (IgG veya IgA tipte)	Serumda ≥ 3 g/dL veya İdrarda ≥ 500 mg/gün
Kemik İliği	Klonal plazma hücre oranı %10 - %60
MDE/Amiloidoz	(-)

*Tüm kriterler karşılanmalıdır.

4. EVRELEME

Durie Salmon, uluslararası evreleme sistemi ve revize uluslararası evreleme sistemi en sık kullanılan evreleme ölçekleridir (Tablo 10).

Tablo 10. Multiple Myeloma'da Evreleme Sistemleri

Evre	DS	ISS	R-ISS
I	Tüm kriterlerin varlığı: <ul style="list-style-type: none"> • Hb > 10 g/dL • $Ca^{+2} \leq 12$ mg/dl • Kemik grafileri normal veya sadece soliter plazmasitoma • Düşük M komponenti üretimi <ul style="list-style-type: none"> • IgG < 5 g/dL • IgA < 3 g/dL • Bence-Jones proteini < 4g/gün 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum $\beta 2M < 3.5$ mg/L • Serum albümin ≥ 3.5 g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum $\beta 2M < 3.5$ mg/L • Serum albümin ≥ 3.5 g/dL • Yüksek riskli sitogenetik olmaması • Normal serum LDH düzeyi
II	I ve III. kriterlere girmeyen olgular		

III	En az biri: <ul style="list-style-type: none">• Hb < 8.5 g/dL• Ca⁺⁺ > 12 mg/dL• İlerlemiş litik kemik lezyonları• Yüksek M proteini üretimi<ul style="list-style-type: none">• IgG > 7 g/dL• IgA > 5 g/dL• Bence-Jones proteini > 12g/gün	• Serum $\beta 2M \geq 5.5$ mg/L	• Serum $\beta 2M \geq 5.5$ mg/L • Yüksek risk sitogenetik varlığı [t(4;14), t(14;16), del17p] veya artmış serum LDH seviyesi
Alt grup	A: normal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin < 2 mg/dL); B: anormal böbrek fonksiyonları (serum kreatinin ≥ 2 mg/dL)		

5. TEDAVİ

5.1. Destek tedavisi ve yönetim

Kemik hastalığı

- Bifosfonatlar; pamidronat (30-90 mg/4 hafta/IV), zolendronat (4 mg/4 hafta/IV) veya klodronat (1600 mg/gün, oral), 2 yıl
- Kalsiyum (1500 mg/gün)
- D vitamini (1000-2000 IU/gün)
- Lokal radyoterapi
- Fraktür varlığı veya riski durumunda cerrahi

Enfeksiyon

- İnfluenza A ve B virüs, pnömokok ve hemofilus influenzae karşı aşılama
- Yüksek riskli hastalarda profilaktik antibiyotik
- Bortezomib ve protezom inhibitörleri alanlarda asiklovir/valasiklovir gibi antiviral ajanlar
- Tespit edilmiş enfeksiyon varlığında uygun ilaç

Anemi

- Eritropoetin (10.000 U/haftada iki kez veya 40.000 U/haftada bir)
- Darbepoetin (150 µg/haftada bir veya 450 µg/her 3 haftada bir)
- Ciddi semptomatik olan ve EPO tedavisi için aday olmayan veya cevap vermeyen hastalarda eritrosit transfüzyonu

Venöz tromboemboli

- Risk tabanlı yaklaşım:
 - ≤ 1 risk faktörü: aspirin 81-325 mg
 - ≥ 2 risk faktör: DMAH veya tam doz kumadin (hedef INR=2-3)
 - DMAH veya tam doz kumadin; talidomid alan hastalarda veya yüksek deksametazon veya doksorubisin ile birlikte lenalidomid alan hastalarda endike olabilir.

Polinöropati

- Yakın takip, doz ve/veya şema ayarlanması

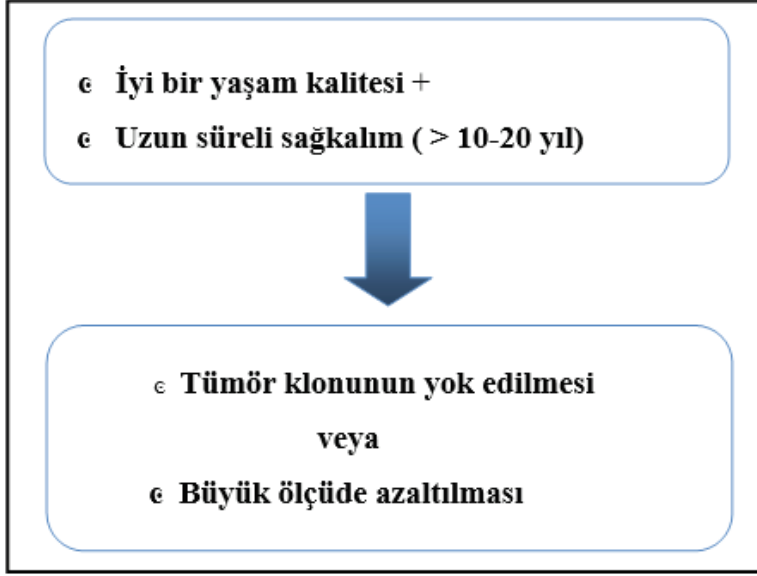
Ağrı

- Lokal radyoterapi veya cerrahi
- Analjezik, WHO tarafından geliştirilen 3 basamaklı ağrı yönetimi

5.2. Multiple Myeloma Tedavisi

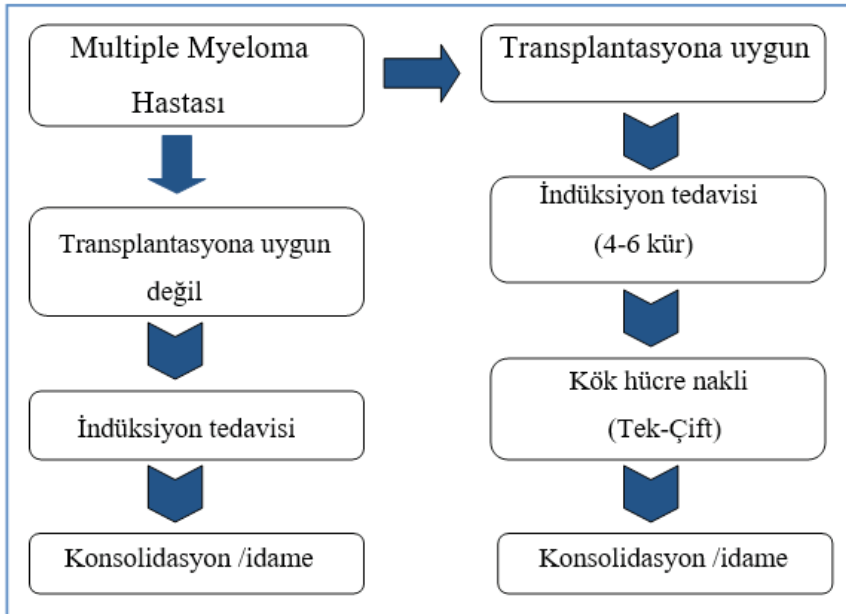
Son 10 yılda bortezomib, lenalidomid ve talidomid gibi hedefe yönelik ajanların klinik kullanıma girmesi ile MM hastalarının PFS ve OS oranlarında anlamlı iyileşmeler elde edildi. Yakın zamanda FDA (Food and Drug Administration) tarafından özellikle nüks myeloma tedavisinde onay alan karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, ixazomib, elotuzumab ve daratumumab gibi yeni nesil ajanların kombine tedaviler olarak kullanılır hale gelmesi hastalığın daha sıkı kontrolü ve belki de kür elde etmek açısından umutları daha da artırmıştır. Tablo 11’de myelomada tedavinin hedefleri özetlenmiştir.

Tablo 11. Multiple Myelomada Tedavinin Hedefleri



Yeni tanı bir myeloma hastasında tedavi kararını belirleyen en önemli unsur hastanın kök hücre nakli adayı olup olmadığıdır. Ülkemizde yakın geçmişe kadar OKHN adayı olan MM hastalarının tedavisinde induksiyon fazında steroid ile kombine olarak vinkristin ve adriamisinden oluşan VAD kemoterapi protokolü başlanılmaktaydı. Ancak, son yapılan düzenlemeler ile artık induksiyon fazında bortezomib ile kombine olarak siklofosfamid ve deksametazondan oluşan VCD kemoterapi protokolü kullanılabilmektedir.

Tablo 12. Multiple Myeloma'da Tedavi Algoritması



Tedavide en sık kullanılan ilaçlar ise;

- Proteozom inhibitörleri: Bortezomib, karfilzomib, ixazomib
- İmmünmodulator ilaçlar: Talidomide, Lenalidomide, Pomalidomide
- Monoklonal antikolar: Daratumumab, Elotuzumab
- Alkilleyici ajanlar: Melfalan, Siklofosfamid, Bendamustin
- Antitümör antibiyotikler: Doksorubisin
- Histon deasetilaz inhibitörleri: Panabinostat

KAYNAKLAR

1. Altuntas F. Multiple myeloma güncel yaklaşımlar klavuzu. Akademisyen Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama AŞ, Ankara, 2019.
2. Alzrigat M, Párraga AA, Jernberg-Wiklund H. Epigenetics in multiple myeloma: From mechanisms to therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017 Sep 27. doi: 10.1016/j.semcancer. 2017. 09. 007.
3. Arroz M, Came N, Lin P, et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):31-9.
4. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114(4):822-9.
5. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, et al. Longterm follow-up after high-dose therapy for high risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(11):1101-7.
6. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008;26(3):480-92.
7. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. 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.
8. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
9. Castillo JJ. Plasma cell disorders. *Primary Care* 2016;43(4):677-91.
10. Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol* 2017;10(5):383-92.
11. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol* 2017:178;380-93.

12. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):578-98.
13. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111:785-9.
14. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
15. Durie BGM and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36(9):842-54.
16. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1457-73.
17. Flores Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):61-72.
18. Greipp P, Miguel SJ, Durie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
19. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 2017;130(8): 963-73.
20. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17046.
21. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, et al. Treating Multiple Myeloma Patients with Oral Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(5):243-51.
22. Larocca A, Mina R, Gay F, et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(36):60656-72.
23. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014; 28(5): 981-92.
24. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and When to Treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(11):716-22.
25. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. *Br J Haematol* 2017;179(2):198-218.
26. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. *Blood*. 2017; 130(13): 1507-13.

27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
28. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):e538-e548.
29. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:272-8.
30. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(1):78-88.
31. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of biphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17.