

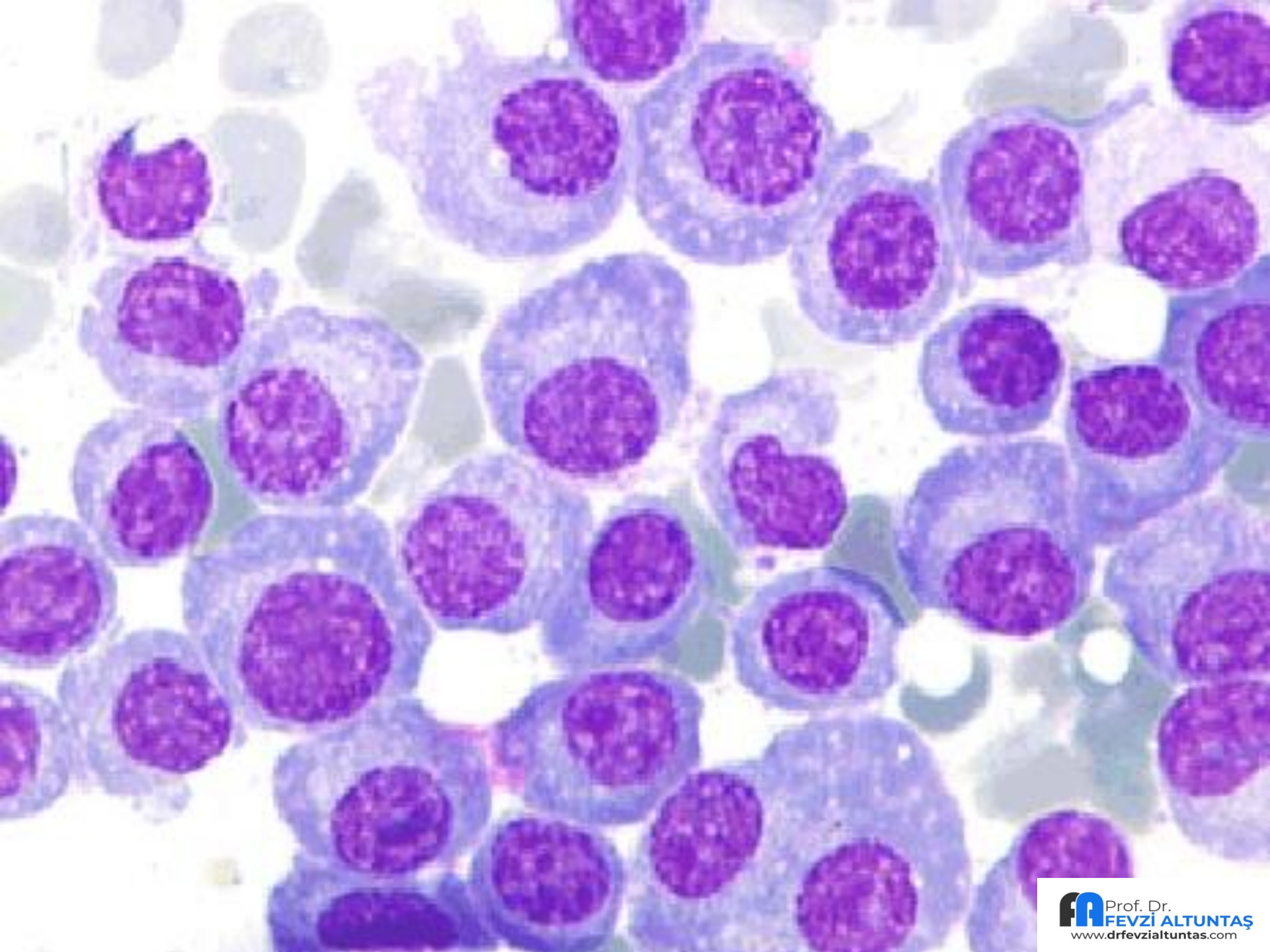


# Multiple Myeloma

## **Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ**

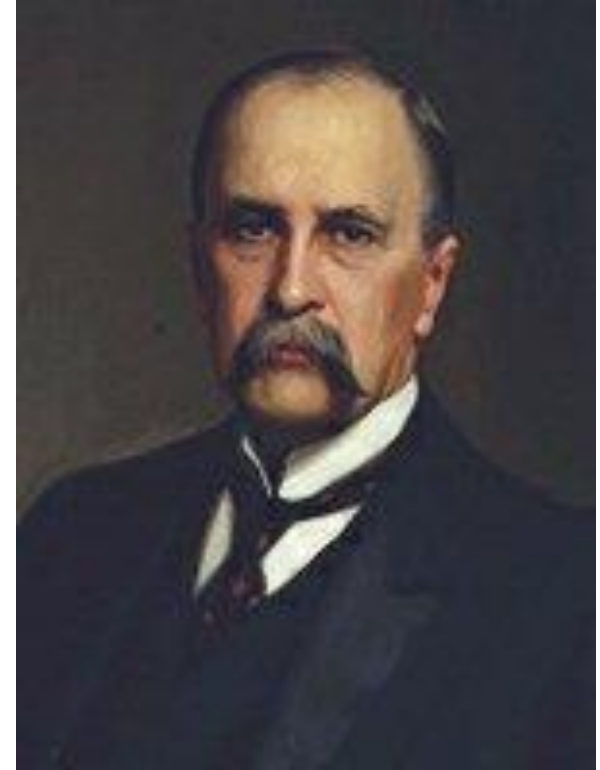
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi  
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi Sorumlusu

- Kemik iliğinde plazma hücreleri anormal ve aşırı çoğalmış
- Klonal
- Malign hastalık
- Anormal ürün üretirler; “M-komponent/  
monoklonal band/monoklonal gamopati”



- Neoplastik hastalıkların %1'i
- Hematolojik malignitelerin %13'ü
- Yıllık insidansı batı toplumlarında 100.000 kişide 5,6
- Ortalama tanı yaşı 70
- <65 yaş hasta %37 oranında
- >75 yaş hasta %37 oranında

- Anlamalısınız ki, her multipl myelom birbirinden farklıdır...
- En önemlisi, ne tür bir hastanın hastalığa yakalandığını bilmekten çok ne tür bir hastalığın hastayı yakaladığını bilmektir.



William Osler 1849-1919

# Tanı Sırasında Bulgular

- Kemik lezyonu %80
- Anemi %73
- Kemik ağrısı %58
- Kreatinin yüksekliği %20-40
- Yorgunluk, güçsüzlük %32
- Hiperkalsemi %28
- Kilo kaybı %24
- Parestezi %5
- Hepatomegali %4
- Splenomegali %1
- Lenfadenopati %1
- Ateş %0,7
- **Extramedüller plazmasitom %7**



# Tanı Kriterleri

## **Tablo 1. Multiple Miyelom (\*) Tanı Kriterleri (üçü de bulunmalıdır)**

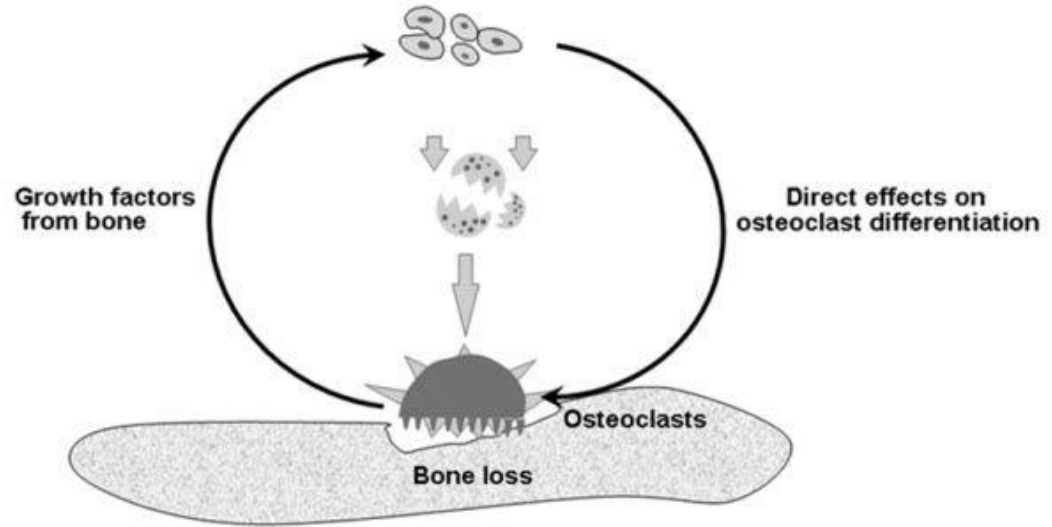
1. Kemik iliğinde  $\geq$  %10 plazma hücresi (monoklonal!) ve/veya Plasmositoma (biyopsi ile kanıtlanmış)
2. Monoklonal protein (serum ve/veya idrarda) (\*\*)
3. Myeloma ile ilişkili organ disfonksiyonu (en az biri bulunmalıdır) (\*\*\*)
  - [K]alsiyum yüksekliği (serum  $Ca^{++} > 10.5$  mg/l ya da normalin üst sınırında)
  - [R]enal yetmezlik (serum kreatinin  $> 2$  mg/dl)
  - [A]nemi (Hb  $< 10$  gr ya da normalin 2 gr altında)
  - [K]emik lezyonları (litik) ya da osteoporozis (\*\*\*\*)

# Klinik Bulgular



# Kemik Ağrısı

- Kemik lezyonları plazma hücrelerinin KI'de birikmesi ve kemiği tahrip etmesi sonucu oluşur
- Kemiklerdeki yıkım artmış osteoklast aktivite artışına bağlıdır



# Kemik Tutulumu

- En sık yassı kemikler (vertebralar %66, kaburga kemikleri %44, kafatası %41, pelvis %28) ve uzun kemiklerin uç kısmı tutulur.
- Kemik lezyonları:
  - Litik lezyonlar
    - Yaygın osteoporoz ve zimba ile delinmiş (keskin sınırlı güve yeniği) olarak tanımlanan lokal osteolitik alanlar oluşur
  - Patolojik kırık
    - Bası kırıkları en sık vücut ağırlık merkezi olan T12-L2 vertabralarda oluşur ve nörolojik bulgular gelişebilir
  - Diffüz osteoporoz
    - immobilizasyon osteoporozun gelişmesine katkıda bulunur
    - Bu nedenle hastalar olabildiğince **mobil olmalıdır**

# Anemi ve Nedenleri

1. Kemik iliği **malign plazma hücre infiltrasyonu** (Myelofitizik)
2. Artan plazma onkotik basıncının yarattığı volüm artışı (dilüsyonel)
3. Böbrek yetmezliği sonucu EPO azalması
4. EPO'ya cevapsızlık
5. Toksik maddelerin neden olduğu Kemik iliği supresyonu
6. İlaçlar
7. Eritrosit yaşam süresinde kısalma
8. Plazma hücrelerinin ürettiği sitokinler (IL-6, MIP-1B)
9. Fas L aracılı eritroblast apoptozu

# Böbrek Yetmezliği

- İkinci en sık ölüm sebebidir
- Hastaların %20-50'sinde başlangıçta vardır
- Klinik takipde ise hastaların %20'sinde renal yetmezlik gelişebilir
- Tedavi ile renal yetmezlik bulguları % 50 vaka da geri dönüşümlü olabilir

# Hiperkalsemi

- Sebep=
  - Kemik destrüksiyonu
  - Renal atılım azalması
  - Paraproteinler kalsiyum bağlaması dolayısıyla bağlı-kalsiyum düzeyi yüksek çıkar (psodohiperkalsemi görülür)
    - Bu nedenle Ca statusunu doğru tespit etmek için ionize kalsiyum bakılmalıdır
- Olguların %30-40 vardır
- Tümör yükü ile alakalıdır

# Hiperkalsemi

## – Klinik

- Nörolojik bulgular (İrritabilite, depresyon, letarji, konfüzyon ve koma)
  - Halsizlik
  - Bulantı, kusma, kabızlık
  - poliüri, polidipsi
  - yaygın vücut ağrıları görülür
- Hastalığın progresyon ve proliferasyonunun önemli bir göstergesidir
- Hastalığın tedavisi ile birlikte hiperkalsemi düzelir.

# Hipervizkosite Sendromu

- Hipervizkosite myelomalı hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür
- Toplumda **en sık görülen hipervizkosite nedeni** multipl myelomdur
- En sık hipervizkositeye yol açan **IgM dir**
  - Bu IgM'in makromolekül oluşu ve pentamerik bir molekül yapısı oluşuna bağlıdır
- İkinci derecede vizkosite artışına yol açan monoklonal protein **IgA'dır**



# Hipervizkosite Sendromu

- Serebral, pulmoner, renal, kardiyak ve diğer organ disfonksiyonlarına ait bulgulara sebep olur
- En erken gelişen semptom baş ağrısıdır
  - Plazma volum genişlemesi ve intrakranial basınç artışı
- Hastalar görme bozukluğundan şikayet edebilir
- Mental durum değişiklikleri; hafif bir mental bozukluktan demans'a kadar değişebilir
- Ataksi, nistagmus, vertigo, konfüzyon ve komaya kadar değişen şuur bozukluğu

# Hipervizkosite Sendromu

- Anemi, kan vizkosite artışı ve plazma volum genişlemesine bağlı olarak KKY gelişebilir
- Kanama diatezi
  - Kapiller kan akımını azaltır, endotel hasarı, damar bütünlüğünün kaybolması

- Myelomda **ölümlerin en sık sebebidir**
- Normal Ig sentezi azaldığı için kapsüllü mo'ların etken olduğu septik ataklar sıktır
- Erken dönemde **S. Pnomoni** en sık rastlanan enfeksiyon etkenidir. Diğer sık ajanlar *H. İnfluenza*, *S. Aureus* ve *Klebsiella*'dır.
- En sık **pnomoni** ve Pyelonefrit görülür.
- İleri dönemlerde ve tedavi sürecinde en sık infeksiyon ajanı **%80 S. aureus'dur.**
- Gram negatif ajanlar özellikle *E. Coli* daha çok İYE (Pyelonefrit) olarak karşımıza çıkar.
- Zona zoster gibi viral infeksiyonlar da sık görülür.

# Amiloidoz

- Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin dokularda birikmesi sonucu myelomalı olguların % 3-10'unda gelişir
- Nörolojik, kardiyak ve renal bulgulara yol açar
- Proteinüri, nefrotik sendrom sık renal bulgulardır
- Sıklıkla lambda (I) tipi, düşük tümör yüklü multipl myelom vakalarında gözlenir
- YENİ TANI NEFROTİK SENDROM TANISI KONAN HER ERİŞKİN HASTADA MUTLAKA MYELOM ARAŞTIRILMALIDIR

# Nörolojik Bozukluklar

- a. Çökme ve spinal kord basısı
- b. Amiloidoz ile ilişkili nörolojik bulgular
- c. Amiloidoz dışı nörolojik bulgular
- d. Hiperkalsemik ensefalopati
- e. Kraniospinal tutulum

# Nörolojik Bozukluklar Nöropati-Amiloidoz

- **Karpal tunel sendromu;**
  - El bileği **fleksör yüzeyinde** sinir kılıfı içerisinde **amiloid depolanması sonucu median sinir basısı** gelişir ve sinirin **kendisini direkt etkilenmediği için cerrahi tedaviye yanıt verir**
- **Diffüz progressif sensorimotor polinöropati;**
  - Amiloid depolanması ile **%3-5** hastada görülür
  - Sensorial komponent daha belirgindir
  - Bulgular ilerleyicidir
- **Otonom nöropati;**
  - Postural hipotansiyon, impotans, terleme azalması gelişebilir

# Kanama Diatezi

- **Kanama diatezinin en sık sebebi hipervizkositedir**
  - Ig A myelomalı hastaların % 30'unda ve
  - IgG myelomalı hastaların ise % 15'inde görülür.
- **Diğer nedenler**
  - M proteini ile kaplanan trombositlerde fonksiyon bozukluğu
  - Fibrinojen, protrombin, FV, FVII ve FVIII, vWF ile M-proteini arasında disülfid köprüleri kurulması (non-spesifik inhibitör etki)
  - Endotel fonksiyonları, fibrin polimerizasyonu ve stabilizasyonu bozulabilir
  - Trombositopeni
  - Üremi
  - Heparin benzeri aktivite
  - Edinsel vWf eksikliği



# Konjestif Kalp Yetmezliği

- En sık sebebi hipervizkositedir
- M-protein nedeniyle **artan onkotik basınç plazma volum artışına** neden olur
  - **Plazma volum artışı** da özellikle yaşlı hastalarda **KKY'ne** neden olabilir.
- Ayrıca **myokard dokusunda amiloid birikimine bağlı** olarak **dilate veya restriktif tipde KMP** gelişebilir.

# Tromboemboli

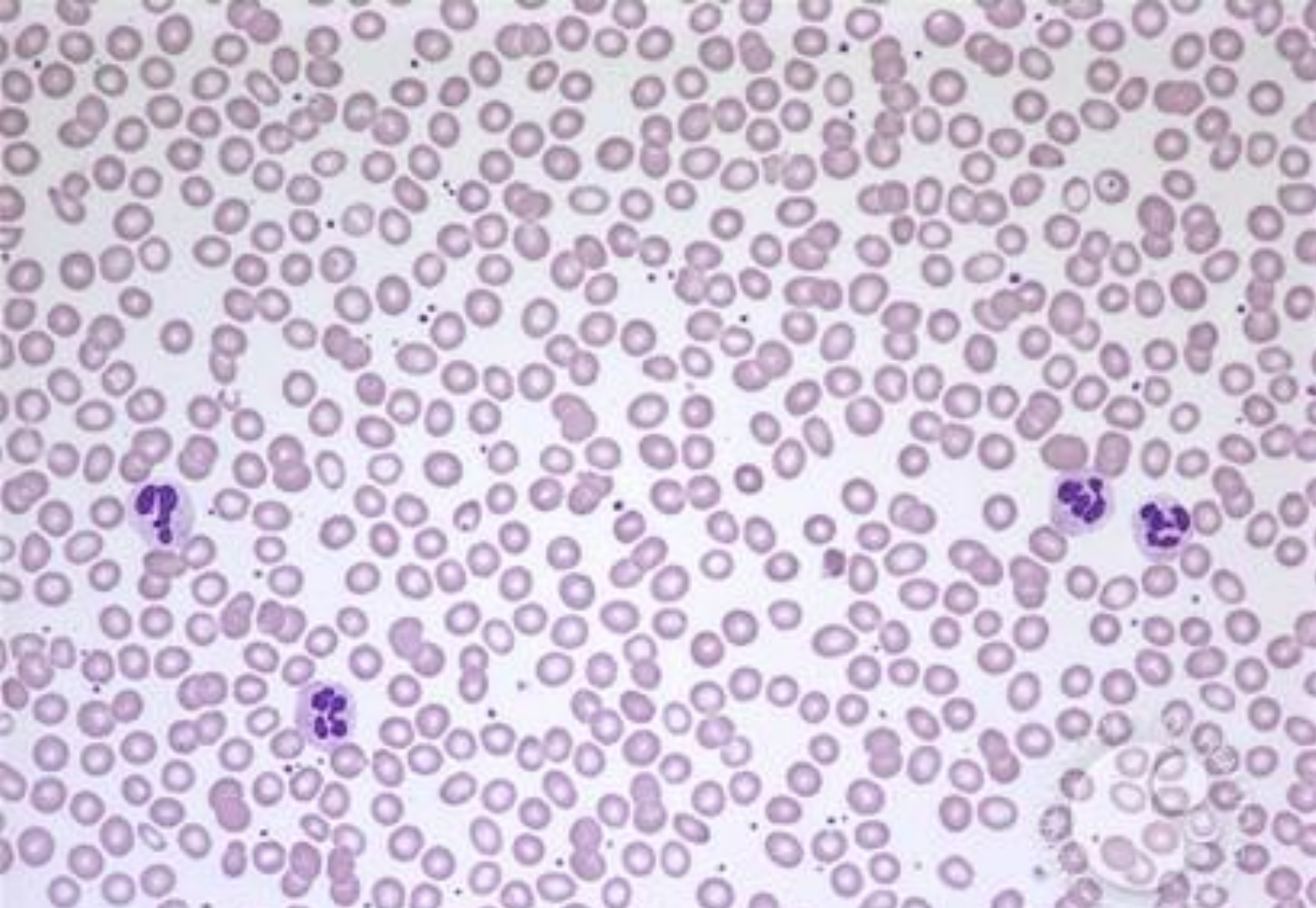
- Myelomalı hastalar **tromboembolik komplikasyon gelişimi için riskli grubu** oluştururlar
- Bu hastalar akkiz protein C eksikliği veya lupus antikoagülanı nedeniyle hiperkoagulabl bir durum gösterebilirler
- Monoklonal proteinler **anti-protein C aktivitesi gösterebilir**
- IL-6 Koagülasyonu sistemini aktive eder
  - Antikoagülan faktörleri (PS, AT) azaltır
  - Endotel hücre aktivasyonu yapar

# Tam Kan Sayımı

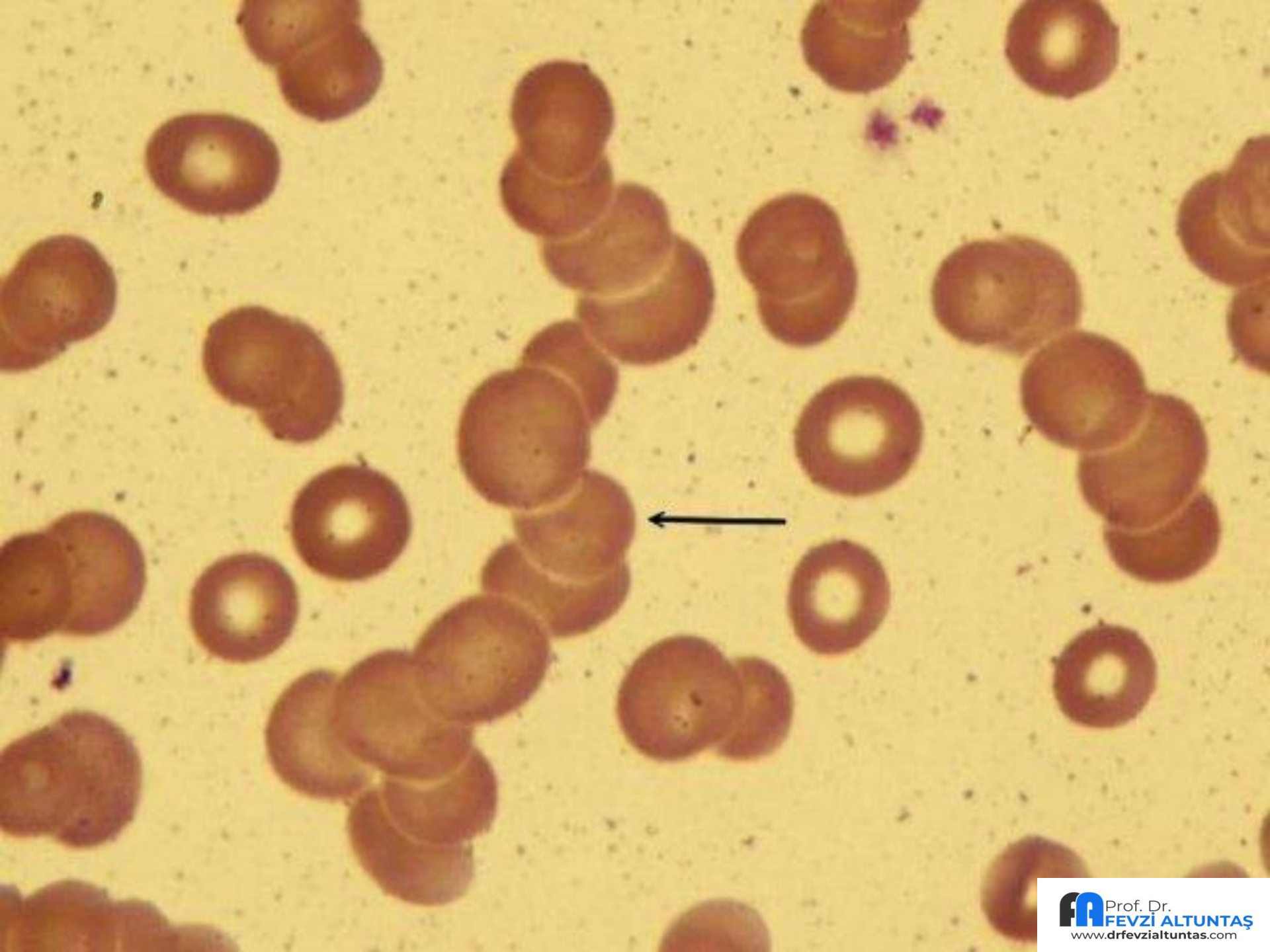
- Hb
  - Hastaların yaklaşık 2/3'ünde (%80) NN anemi görülür
  - Eşlik eden hemolitik ve megaloblastik anemiler görülebilir
- WBC
  - Nötropeni hastalığın son aşamalarına doğru ortaya çıkmaktadır
  - Tanı anında görülmesi oldukça seyrek
- PLT
  - Trombositopeni hastalığın son aşamalarına doğru ortaya çıkmaktadır.
  - \*\*Tanı anında görülmesi oldukça seyrek\*\*

# Periferik Yayma

- M proteini eritrositlerin yüzeyini kaplayarak eritrositlerin birbirlerine yapışık şekilde bulunmalarına yani tipik **“rulo formasyonuna”** yol açar
- İlerlemiş olgularda, periferik kanda plazma hücreleri görülebilir:
  - Periferik kanda plazma hücresi %20'den fazla ve/veya plazma hücre sayısı  $>2 \times 10^3 / \text{mm}^3 (>2 \times 10^9 / \text{L})$  ise tabloya **“plazma hücreli lösemi”** denir







- Genellikle 100 mm/h üzerindedir
  - Yüksek gamaglobulin
  - Düşük albumin düzeyleri ile
  - Karaciğerden sentezlenen CRP gibi akut faz reaktanları sedimentasyon artışının başlıca nedenleridir



- Serum Cr düzeyleri tanı anında hastaların %50'sinde artar
- Böbrek yetmezliğinin 2 önemli nedeni:
  - Myeloma böbreği ve hiperkalsemidir
- Primer **amiloidoz** myelomalı hastaların %10-15'inde görülür ve böbrek yetmezliği veya nefrotik sendroma sebep olabilir.

- Sebep
  - Kemik destrüksiyonu
  - Renal atılım azalması
  - Paraproteinler kalsiyum bağlaması dolayısıyla bağlı-kalsiyum düzeyi yüksek çıkar (psodohiperkalsemi görülür)
    - Bu nedenle Ca statusunu doğru tespit etmek için ionize kalsiyum bakılmalıdır
- Olguların %30-40 vardır
- Tümör yükü ile alakalıdır

# Beta-2 mikroglobulin

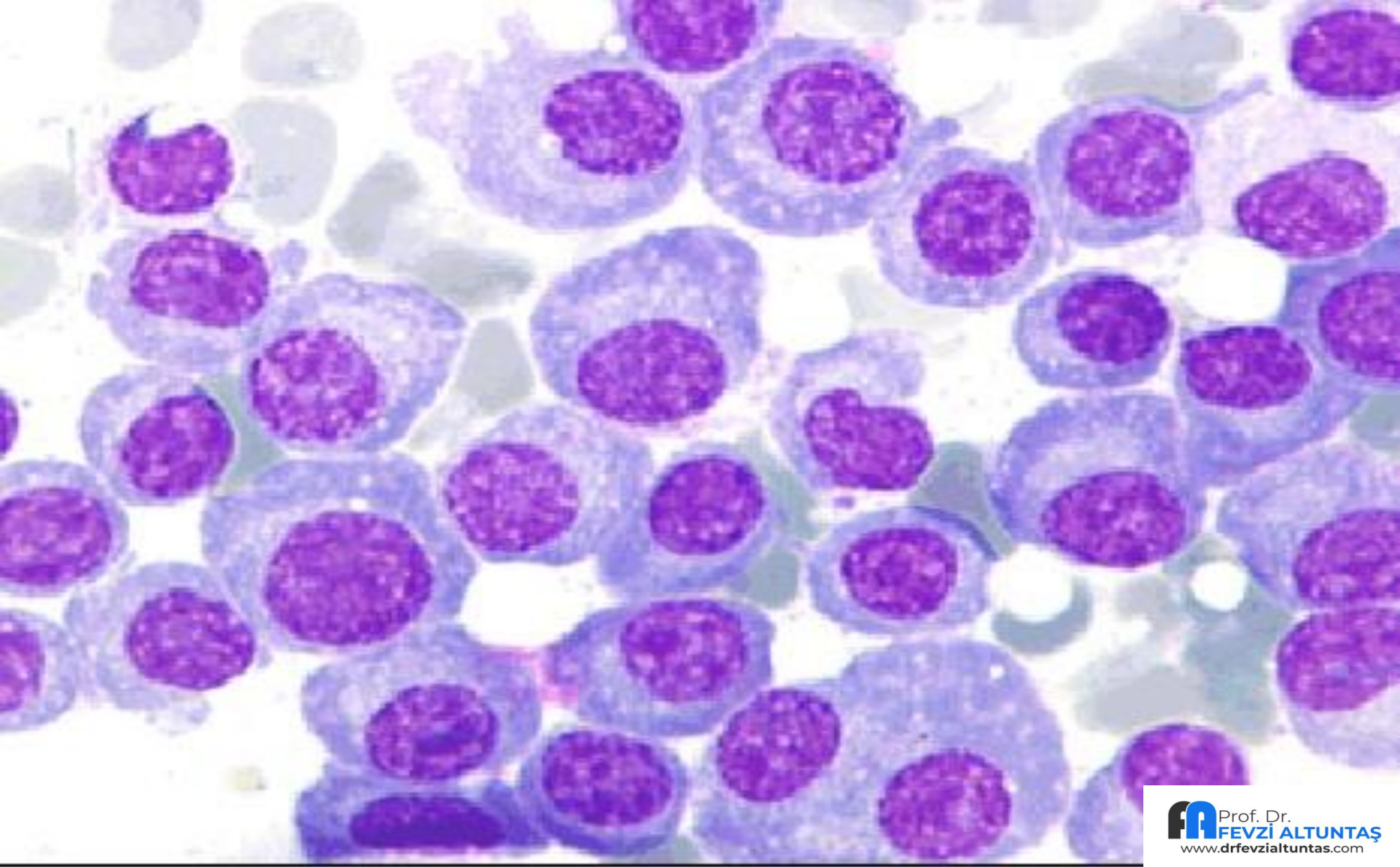
- $\beta$ -2 mikroglobulin, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan klas-I HLA antijenlerinin hafif zincir kısmına verilen isimdir
- Tanı anında olguların %75'inde yüksektir
- $\beta$ -2 mikroglobulin düzeylerine paralel olarak LDH düzeyi genellikle yüksek bulunur
- **$\beta$ -2 mikroglobulin seviyelerinin takibi, hastalığın prognozu ve uygulanan tedavinin takibi için önemli bir belirleyicidir**
- **$\beta$ -2M evreleme, prognoz ve tedavi planlaması açısından da önemlidir**

# Uluslararası Prognostik Skor Evrelemesi

IPI Grup	B2M	Serum Albumin
I	<3.5 mg/dL+	>3.5 g/dL
II	<3.5 mg/dL+ veya 3.5-5.5 mg/dL	>3.5 g/dL -
III	>5.5 mg/dL	-

- Ki'de plazma hücre artışı uniform olmayabilir ve genellikle gruplar halinde olur
  - Bu nedenle **birbirinden ayrı iki uzak odaktan kemik iliği aspirasyonu yapılması gereklidir.**
- Ki'de **plazma hücre artışı %30 ve üzerinde ise (en az %10 ve üzeri) tanı koydurucu bir özelliktir**

# Kemik iliği





# M Proteini

- Plazma hücre diskrazi tanısındaki \*en önemli laboratuvar incelemesi **Ig'lerin serum ve/veya idrarda elektroforezle gösterilmesidir**
- Myelomalı hastaların **%90'ında** tanı anında **serumda monoklonal protein vardır**
- Myelomalı hastaların **%99'unda** tanı anında **serum veya idrarda monoklonal protein vardır**
- Myelomalı hastaların **%1'inde serum ve idrarda monoklonal protein tespit edilemez (non-sekretuar)**

- Monoklonal bir proteinin varlığını göstermek için yapılır
- Serum spesifik bir medium üzerine konur ve **elektriksel yük** uygulanır
- Serum proteinleri elektriksel bir ortamda, kendi elektrik yüklerine göre göç ederler (**Proteinin boyutu ve Proteinin şekli**)
- Serum proteinlerini ayırt etmede kullanılır

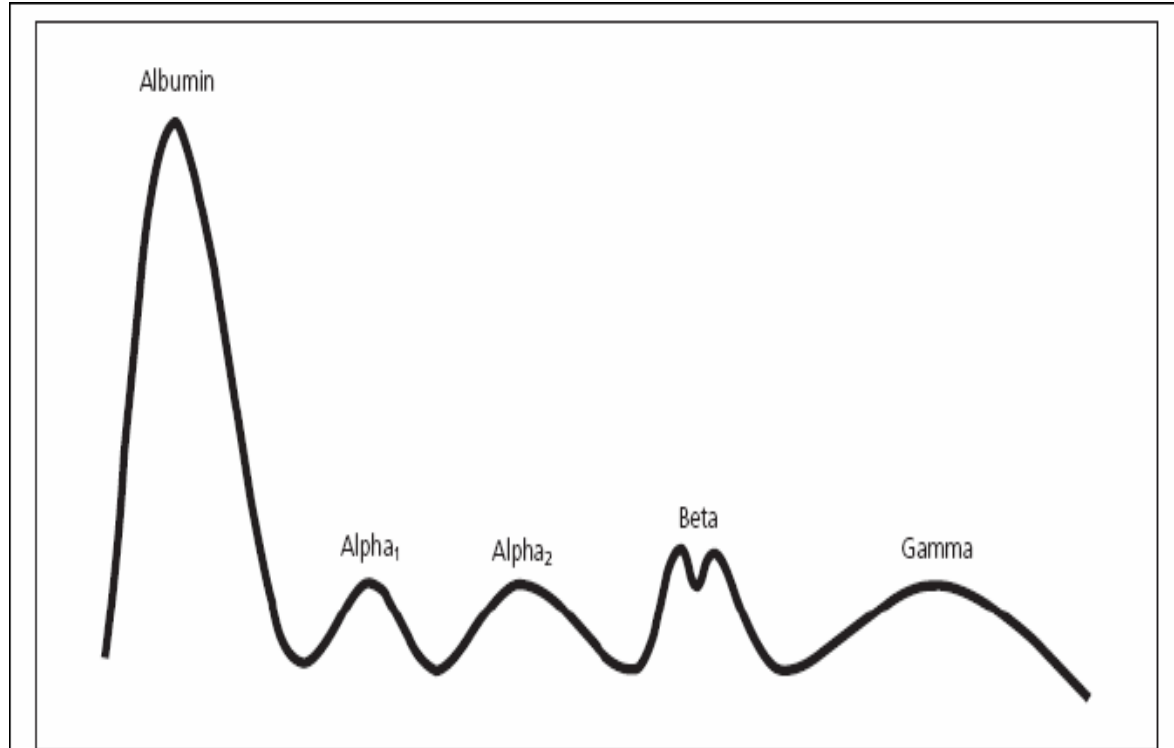
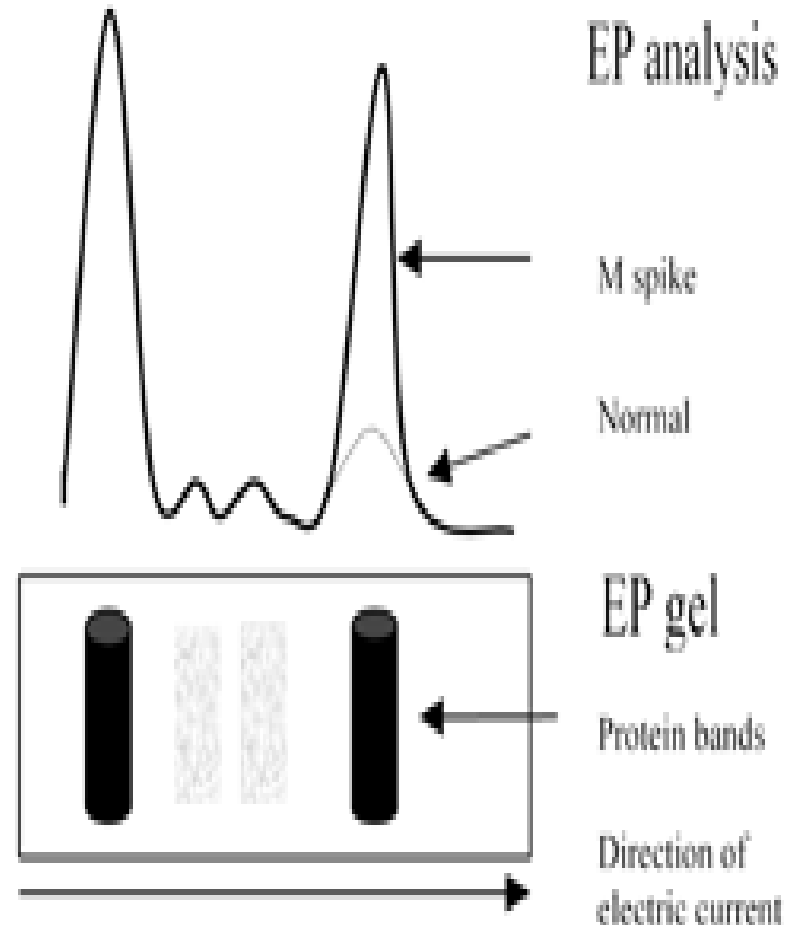


Figure 1. Typical normal pattern for serum protein electrophoresis.



- M proteini dansitometri trasesinde genellikle **gamma bölgesinde** (daha nadiren de  $\gamma$ - $\beta$ ,  $\beta$  veya  $\alpha$ -2 **bölgesinde**) klise çatısına benzeyen sivri ve uzun bir pik / dar tabanlı, sivri üçgen şeklinde bulunur yada Agaröz jelde yoğun ayrı bir bant olarak görülür
- SPE normal olması myelom tanısı ekarte ettirmez



- 24 saatlik toplam idrar konsantre edilerek, protein elektroforezi yapılır
- Konsantre idrarda immünelektroforez ile **hafif zincir tipi tespit edilir**
  - İdrarda hafif zincirin tespit edilmesi hipergamaglobulineminin monoklonal olduğunu gösterir
- **Poliklonal hipergamaglobulinemide hafif ve ağır zincir sentezi eşit miktardadır** (dengeli zincir sentezi) ve fazla hafif zincir sentezlenmediğinden idrara da çıkmaz

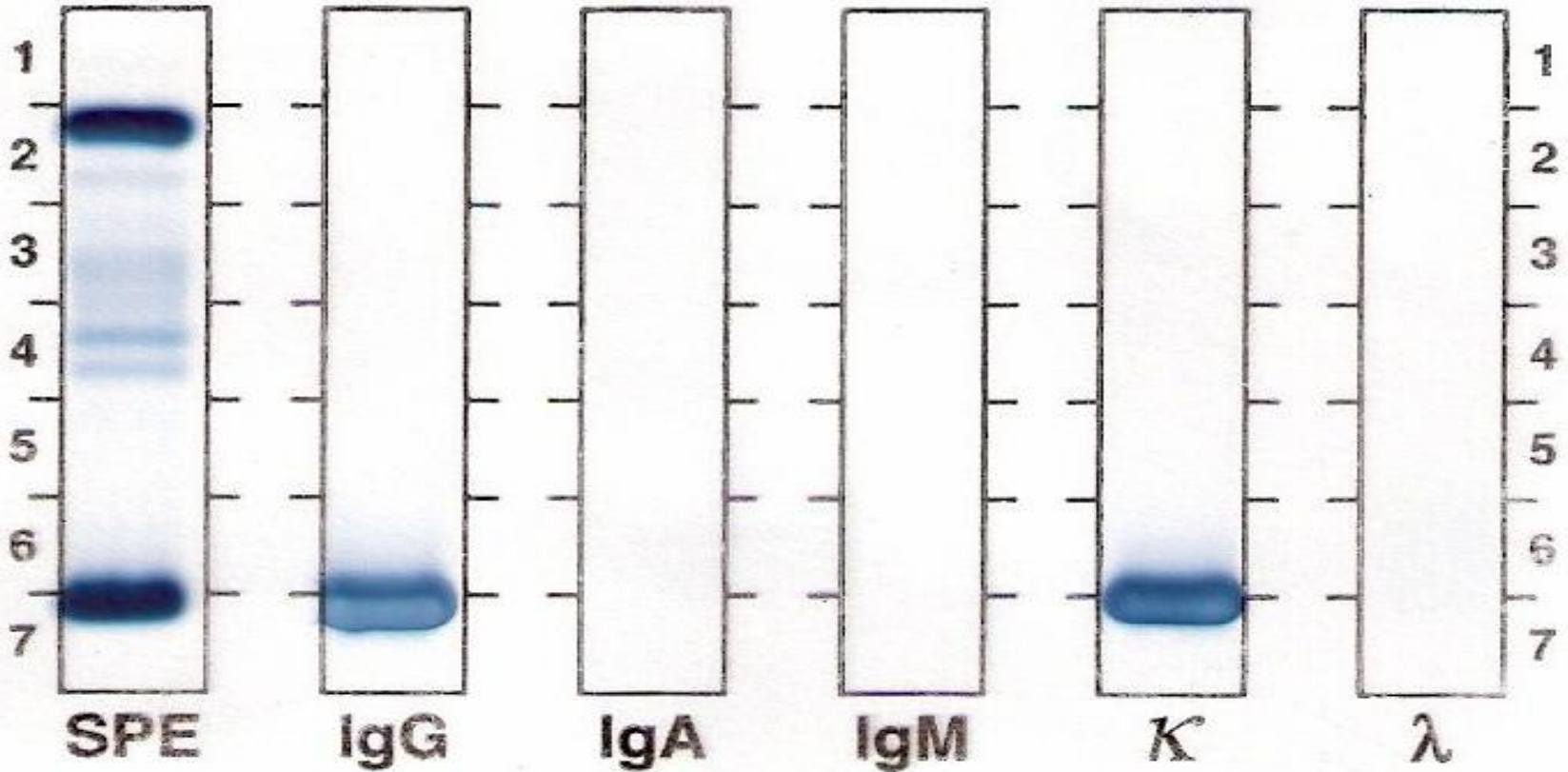
# Serum immünfiksasyon

- SPE'de M proteini ile uyumlu bir pik yada bant görüldüğünde veya SPE normal olsa bile myeloma veya başka bir plazma hücresi hastalığından şüphelenildiğinde immünfiksasyon yapılmalıdır
- Ig'lerdeki monoklonal artışı poliklonal artıştan ayırt etmede önemlidir



BECKMAN  
COULTER™

Paragon® IFE Gel



**Ig G kappa**

<b>Kemik</b>	<b>Litik kemik lezyonları (Kafatası ve uzun kemiklerde)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaygın osteoporoz</li><li>• Patolojik kırık ve kemik ağrısı</li></ul>
--------------	---



# Radyoloji

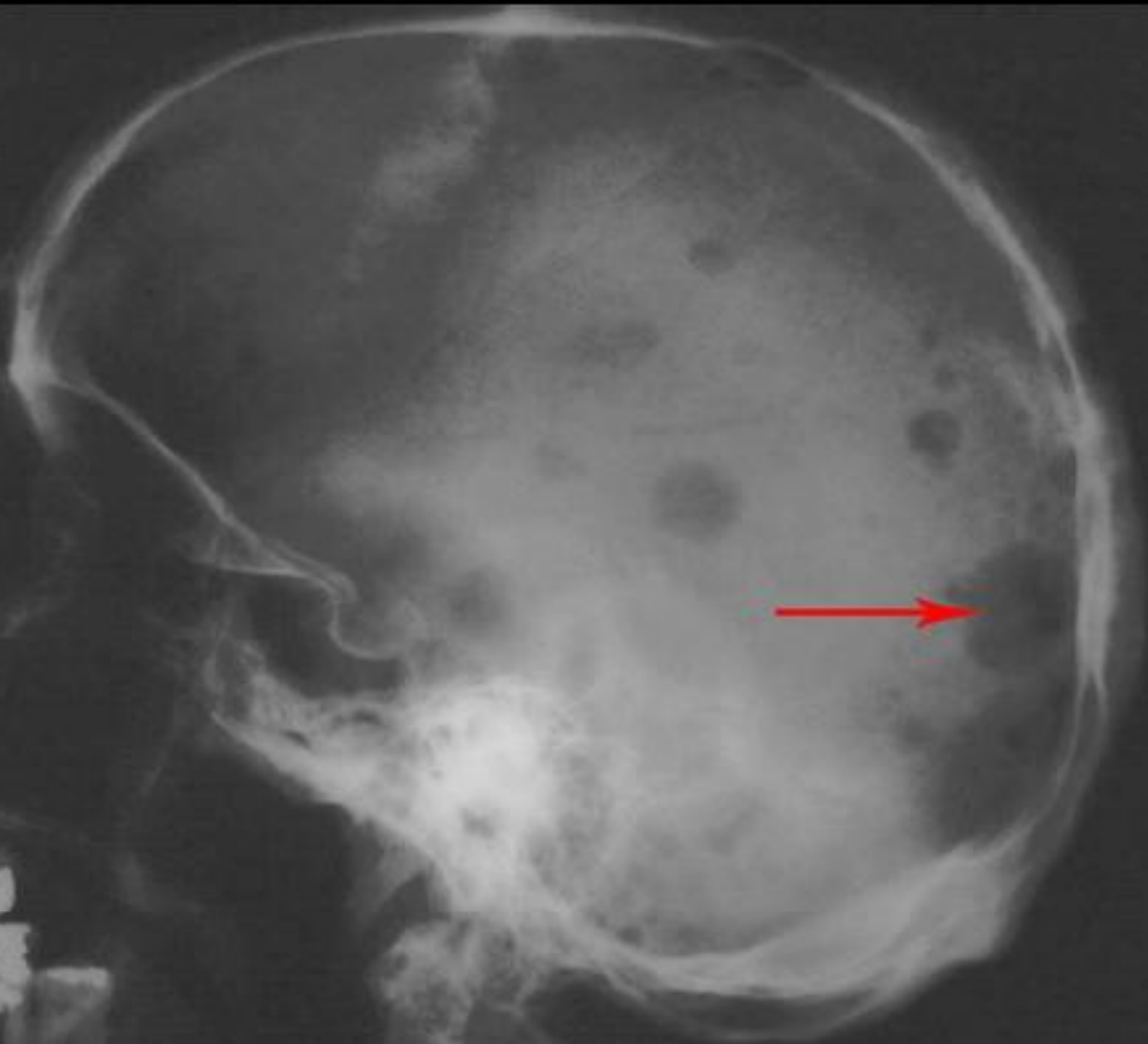


- **Kemik lezyonlarının tespitinde konvansiyonel düz grafiler tercih edilir**
- **Gerekirse BT veya MR çekilebilir**

- Kemik radyogramları ile **tanı anında hastaların %80'inde zimba ile delinmiş gibi litik lezyonlar, yaygın osteoporoz veya patolojik kırıklar görülebilir.**
- Kemiklerde litik lezyonlar **en sık vertebra (%66), kosta (%44), kafa kemikleri (%41), pelvis (%28), proksimal humerus, femurda görülür**
  - Klavikula ve skapularda nadirdir.
- Kafa kemiklerindeki lezyonlar **zimba deliğine benzetilir**



3120





## Patolojik kırıklar

# TEDAVI

- ❑ Destekleyici tedavi
- ❑ Kemoterapi
- ❑ Radyoterapi
- ❑ KHT
  - ❑ Yüksek doz (myeloablatif) KT ve otolog kök hücre transplantasyonu
  - ❑ Allojeneik transplantasyon
  - ❑ Otolog + “non-miyeloablative” allojeneik transplantasyon
- ❑ Yeni ilaç tedavileri
- ❑ İdame tedavisi

# Destek Tedavi

- Analjezi
- Hidrasyon
- Hiperkalsemi tedavisi
- Renal yetmezlik tedavisi
- İnfeksiyon tedavisi
- Lokal radyoterapi
- Kemoterapi
- Kemik hasarının engellenmesi (Bifosfonat)

1. Narkotik analjezikler kullanılabilir
  - Fentanil
  - NSAİİ tercih edilmemelidir
  - Ağrı tedavisi için aspirin kullanılmamalıdır
2. Hasta hareketsiz kalmamalı
  - Düzenli egzersiz: hareket
  - Ancak travmalardan korunmalı
3. RT
  - Ağrılı bölgeler zamanında değerlendirilmeli ve RT erken dönemde uygulanmalıdır
  - Ağrı kontrolü için 3000 cGy RT 10 günde uygulanabilir
4. Steroid
  - RT ile birlikte veya tek başına Dxm verilebilir
5. *Kemik tutulumuna bağlı ağrı kontrolü için Bisfosfonatlar önerilmektedir.*

# Hidrasyon Tedavisi

- Yeterli sıvı alımı çok önemlidir.
- Günlük en az **3 L sıvı alımı** ve en az 2 L idrar çıkışı sağlanmalıdır.
- Yeterli sıvı alımı ve idrar çıkışı artırılması ile hiperkalsemi, hiperürisemi ve dolayısıyla **böbrek yetmezliğinin önüne geçilmiş olunur.**



# Hiperkalsemi Tedavisi

- Hiperkalsemi en iyi yalnız yüksek doz Dxm veya VAD rejimi ile kontrol edilebilir.
- Kalsitonin veya bifosfonatlar (klodranat, pamidronat, zoledronik asit) kullanılabilir.
- Semptomatik veya akut hiperkalsemi dikkatli bir şekilde **SF ile hiperhidrasyon, furosemid, yüksek doz deksametazon ve pamidronat veya zoledronik asit** ile kontrol altına alınır.

# Renal Yetmezlik Tedavisi

- Sıvı elektrolit dengesi düzeltilmeli ve klinik olarak endikasyonu varsa **hemodializ** uygulanmalıdır
- ABY'de geçici ertelenebilir. Renal fonksiyonlar normale dönünce başlanır (KBY ve dialize girenlerde bifofonatlar kullanılabilir)
- Böbrek yetmezliği tedavi ile %50 geri dönebilir

- MR ile acil olarak kord kompresyon bölgesi görüntülenmeli; **RT ve yüksek doz KS tedavisi hemen başlanmalı, Ancak;**
- Spinal kord veya sinir köküne **bası varsa acil cerrahi girişim gerekebilir.**
- Parapleji ve sfinkter kusuru gelişmiş ise genellikle dekompresyon için geç kalınmıştır.

# İnfeksiyon Tedavisi

- Tekrarlayan infeksiyonlar siprofloksasin veya TMP-SMS gibi AB'lerin gün aşırı veya haftada 2 gün profilaktik kullanılması ile önlenabilir
- Rekurrent herpes simpleks veya zone zoster infeksiyonları gösterilen hastalarda haftada 2 kez 800 mg oral asiklovirden fayda görürler
- IVIG tekrarlayan infeksiyon riskini azaltabilir ancak AB tedavisi ile karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmemiştir
- Pnomokok ve influenza aşıları düşük Ab yanıtı olmasına rağmen önerilmektedir

- Bifosfonatlar myeloma tedavisinde önemli bir saçayağını oluşturur.
- **Hem kemik lezyonlarının düzelmesinde hem de hiperkalseminin düzelmesinde çok yararlıdır.**
- Bu amaçla pamidronat, Klodronat ve zoledronik asit en sık kullanılan ajanlardır.

1. 70 yaş altında olmalı
2. Kalp fonksiyonları normal olmalı
3. Karaciğer fonksiyon testleri normal olmalı
4. Akciğer fonksiyon testleri normal olmalı
5. Böbrek fonksiyon testleri normal olmalı
6. Hastanın genel durumu iyi olmalıdır.

Transplantasyona  
uygun değil

İndüksiyon tedavisi

İdame

Transplantasyona  
uygun

İndüksiyon tedavisi  
(alkilleyici olmayan ajan  
temelli indüksiyon x 4-6 kür)

Kök hücre nakli

İdame

[www.drfevziantuntas.com](http://www.drfevziantuntas.com)  
[faltuntas@hotmail.com](mailto:faltuntas@hotmail.com)