

## MULTİPL MYELOM: ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ SONUÇLARI Multiple Myeloma : Results of Erciyes University Medical Faculty

Mustafa ALTINBAŞ<sup>1</sup>, Mustafa ÇETİN<sup>2</sup>, Eray KARAHACIOĞLU<sup>3</sup>, Bünyamin KAPLAN<sup>4</sup>, Ali ÜNAL<sup>1</sup>

### Özet

**Amaç:** Multipl myelom; neoplastik plazma hücrelerinin anormal monoklonal immüoglobülin sentezi ile karakterize bir hastalıktır. Ağır klinik seyir ve heterojen semptomlarla seyredir.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada; Erciyes Üniversitesi Hematoloji-Onkoloji Ünitesinde Ocak 1990 - Eylül 1997 arasında izlenen 36 vaka retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Vakalarımızın %61,1' i erkek %38,9'u kadın, yaş ortalaması 59,78±11,74 (31-80) idi. Başvuru sırasında vakaların %50' i evre IIIA, %27,8' i evre IIIB idi. "Ağrı" %77,8' inde ilk başvuru yakınması olarak dikkati çekti. Böbrek yetmezliği, patolojik kemik kırıkları, akciğer enfeksiyonları, hiperkalsemi ve anemi en sık gördüğümüz komplikasyonlardı. 36 vakadan 15' ine palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı. Medyan 17,5 (1-133) aylık izleme süresi sonunda; vakaların %72,2' si kaybedildi.

**Sonuç:** Vakalarımızın ileri evrede ve çoğu komplikasyonlar çıktıktan sonra ünitemize başvurmuş olmaları; tedavi öncesi kötü prognozlarını oluşturmuştur. Bu nedenle tedaviye cevap literatüre oranla, tedaviye ve sağ kalım olarak beklenenden düşük oran ve sürede gerçekleşmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Enfeksiyon, Multipl myelom, Spontan kırıklar

### Abstract

**Purpose:** Multiple myeloma is a disease characterised by neoplastic plasma cells that synthesize abnormal monoclonal immunoglobulin. It has a severe clinical course and heterogeneous symptoms.

**Patients and method:** In this study, 36 patients with multiple myeloma who were treated between January 1990 and September 1997 at the Department of Haematology-Oncology in Erciyes University Medical Faculty were reviewed retrospectively.

**Results:** Of the patients; 61,1 % was male , 38,9 percent female and their mean age was 59.78 ± 11,74 (31-80) years. On admission; 50 % of the patients was grade IIIA, while 27.8 % was grade IIIB. Pain was the primary symptom of 77.8 % of the patients. Renal failure, pathological bone fracture, lung infections, hypercalcemia and anemia were the most common complications. Fifteen of the 36 patients received palliative radiotherapy. The median follow up period was 17.5 (1-133) months. 72.2 % of the patients died during the follow up period.

**Conclusion:** Poor prognosis may be due to the fact that most of the patients were admitted to hospital in high grade and already had had some complications. As a result, response to the therapy and survive rates were lower than those reported in the literature.

**Key Words:** Infection, Multiple myeloma, Spontaneous fractures

Multipl myelom (MM); yaşlı popülasyonun hastalığıdır. Antikor üreten hücrelerin (B-lenfositler) malign transformasyonu sonrası, monoklonal ve kontrolsüz olarak çoğalması sonucu gelişir (1,2). Son zamanlarda Non-Hodgkin Lenfoma sınıflaması

içinde yer almaktadır (3,4). İyonize ışınlar, kimyasal ajanlara maruz kalma, kronik antijenik stimülasyon gibi faktörler etyolojik ajan olarak suçlanmaktadır (1,2,5,6). Açık arazide çalışanlarda sık görülmektedir (7,8). MM kemik iliğini en sık tutan lenfoproliferatif hastalıktır (% 42) (3). Tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. İnsidansı 100 000'de üç - dört' tür. Tanı sırasında hastaların %87' si 50 yaşın üzerindedir. Görülme sıklığı 55-75 yaş arasında artar (1). Amerika'da siyah ırkta görülme yaşı daha düşük, insidansı daha yüksek ve morbiditesi daha ağırdır (1,2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Dahiliye, Doç.Dr.<sup>1</sup>, Y.Doç.Dr.<sup>2</sup>  
Radyasyon Onkolojisi, Doç.Dr.<sup>3</sup>, Öğr.Gör.Dr.<sup>4</sup>

Geliş tarihi: 5 Mayıs 1997

Osteolitik lezyonlar, anemi, renal yetmezlik ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar en sık görülen klinik özelliklerdir. Kemik iliğinde atipik plazma hücrelerinin %30' dan daha fazla olması, serumda monoklonal immunglobulin (M proteini) veya idrarda hafif zincir saptanması MM tanısını koydurur (1-3). Total plazma hücresi kitlesi (Durie-Salmon'un klinik evrelemesi) ile klinik özellikler (kemik lezyonları, hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik, vs) ve sağ kalım arasında çok sıkı ilişki saptanmıştır (12). Enfeksiyonlar ve renal yetmezlik başlıca ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (13).

## MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Ünitesinde 1990-1997 yılları arasında Multipl myelom tanısı alarak tedavi gören vakaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaşın zamanda kontrole gelmeyen vakaların durumları mektup ve telefon ile araştırıldı. Yedi yıl içinde MM tanısı koyulan 53 vakadan; yeterli bilgiye ulaşılan 36'sı çalışmaya alındı. Vakalar yaş, cins, gelişme, klinik evre, hematolojik parametreler, komplikasyonlar, uygulanan tedavi, takip süreleri ve sağ kalım açısından değerlendirildi. Multipl myelom tanısı Kyle' e göre değerlendirildi. Kemik iliğinde belirgin atipik plazma hücresi artışı (% 30) ve serum ve/veya idrarda monoklonal protein *major kriter*; kemik iliğinde orta derecede plazma hücresi artışı (%10-30), litik kemik lezyonları ve orta derecede serum ve/veya idrarda monoklonal protein artışı *minor kriter* olarak değerlendirildi. En az bir major ve bir minor veya üç minor kriter taşıyan vakalara MM tanısı koyuldu. Klinik evreleme *Durie-Salmon Sistemine* göre yapıldı. İstatistik analizlerde ortalama değerler verilirken *standart hata*, sağ kalım analizi için *long rank testi* kullanıldı.

## BULGULAR

Vakalarımızın 22'si erkek (% 61,1) ve 14'ü kadın (% 38,9) idi. Yaş ortalaması; 59,78±11,74, medyan yaş 61,5 (31-80) idi. En sık ilk başvuru nedeni ağrı yakınması idi (%77,8). Başvuru yakınması dağılımı Tablo I' de gösterilmiştir. Hemoglobin değerleri ortalama 8,12±2,32 gr/dl (4-13,1), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalama 111,81±5,94 mm/saat (26-170) idi. ESH üç vakada saatte 50 mm/h' in altında, sekiz vakada 50 mm/h' in üstünde ve 25 (%69,4) vakada ise 100 mm/h' in üstünde saptandı.

Tablo II' de tanı esnasında saptanan komplikasyonlar gösterilmiştir. Renal yetmezlik (%30,6) ve patolojik kemik fraktürleri (%30,6) oldukça yüksek oranda görüldü. Akciğer enfeksiyonu vakaların % 22,2'sinde saptandı. İlk başvurdukları sırada; yedi vaka (%19,4) evre IIA, bir vaka (%2,8) evre IIB, 18 vaka (%50,0) evre IIIA ve 10 vaka (%27,8) evre IIIB idi. Hastaların 15' ine sadece kemoterapi (MP,VAD); 21' ine radyoterapi ile kombine kemoterapi uygulandı. Kemoterapi olarak 28 vakaya sadece melfalan + prednison (MP), yedi vakaya MP şemasına yetersiz cevap nedeniyle vincristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) protokolu uygulandı, bir vakaya kemoterapi verilmedi. Kemoterapi alan gruba ortalama 11,71±1,71 ay süreyle (maksimum 42 ay) kemoterapi verildi. Radyoterapi uygulanan grupta bir olgunun kol ve bacağına birlikte radyoterapi uygulandı, 13' ünün vertebraları, yedisinin de ekstremiteleri ışınılandı. İzleme süresi median 17,5(1-133) ay olmuştur. Tedavi sonuçları Tablo III' de verilmiştir. Vakaların 14'ü (%38,9) takip sırasında kaybedilmiştir. Beşinde (%13,9) kısmi cevap, beşinde (%13,9) sabit hastalık, 12'sinde ilerleyici hastalık izlendi.

**Tablo I.** Başvuru yakınmalarının dağılımı

Yakınma	Vaka sayısı (n:36)	Oran (%)
Eklem ağrısı	1	2,8
Bel ağrısı	18	50,0
Sırt ağrısı	3	8,3
Genel vücut ağrısı	6	16,7
Ağrı (toplam)	28	77,8
Şişlik	4	11,1
Yürüyememe	1	2,8
Bulantı ve kusma	2	5,6
Toplam	36	100,0

**Tablo II.** Multipl myelom vakalarımızda görülen komplikasyonlar

Komplikasyon	Sayı ( n)	Oran (%)
Böbrek yetmezliği	11	30,6
Patolojik kırık	11	30,6
Akciğer enfeksiyonu	8	22,2
Anemi	25	70,0
Hiperürisemi	7	19,6
Amiloidoz	2	5,6
Hiperkalsemi	9	25,0
Nöropati	4	11,2

**Tablo III.** Grubun tedavi sonuçları\*

Cevap şekli	Sayı ( n)	Oran %
Kısmi cevap (parsial remission = PR)	5	13,9
Sabit hastalık (stable disease = SD)	5	13,9
İlerleyici hastalık (progressive disease = PD)	12	33,3
Ölüm (ex)	14	38,9
Toplam	36	100,0

\*İzleme süresi medyan 17,5 (1-133) ay' dır.

## TARTIŞMA

Multipl myelom erişkin yaş grubunun hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde medyan yaş erkekler için 69, kadınlar için 71'dir. Grubumuzu oluşturan vakaların medyan ve ortalama yaşı literatür ile uyumlu olarak 55'in üzerinde saptandı (1,2). Erkek/kadın oranı 1,57 olup literatür bilgisi ile uyumlu idi (1,3).

Hastaların geliş yakınmaları arasında kemik ağrısı %77,8 oranı ile dikkat çekti. Literatürde kemik ağrısı %55-60 oranında bildirilmektedir (1-3). Olguların 21'ine (%58,3) patolojik kırık nedeniyle palyatif radyoterapi uygulamak gerekti. Literatürde bu oran %18-60 olarak verilmektedir (1,2). Grubumuzda; 9 (% 25) hiperkalsemi, 7 (%19,6) hiperürisemi ve 2 (%5,6) amiloidozis, 25 (%70,0) anemi, 8 (%22,2) akciğer enfeksiyonu ve 4 (%11,2) nöropati vakası dikkati çekmiştir. Literatürde anemi %50 ve enfeksiyon %22 civarında bildirilmektedir (1,3). Hastalığın ileri dönemlerinde böbrek tutulumu ve böbrek yetmezliği tablosu %30' lardan yüksek oranlara çıkmakta ve hastanın prognozunu belirlemektedir (9-11). Grubumuzda tanı esnasında böbrek tutulumu %30,6 oranı ile oldukça yüksek bir oranda tanımlanmıştır. Bu da hastaların ünitemize oldukça geç bir dönemde başvurduklarını düşündürmüştür. Hastaların ilk başvuruya kadar geçirdikleri süre 1-36 ay arasında değişmiş ve medyan 2,5 ay ve ortalama 6,07 ay olarak saptanmıştır. Grubumuzdaki hastaların büyük çoğunluğu evre IIIA ve IIIB dönemlerinde tanı konulup tedaviye alınmış olgulardır. Bu da vakaların geç dönemde başvurduklarını doğrulamaktadır. Takipte bir hastada derin ven trombozu ve tanı anında saptanmamışken yedi vakada daha anemi, altı vakada akciğer enfeksiyonu, altı vakada hiperürisemi, dört vakada patolojik kırık ortaya çıkmıştır. İzleme süresinde hastalarımızın ileri evrede bulunmalarından dolayı ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

İzleme süremiz medyan 17,5(1-133) ay da; hastalarımızdan 14'ü (%38,9) takip süresi içinde ölmüş, 12' sinde (%33,3) progresyon saptanmış

(haliyle veya yakınlarının isteği doğrultusunda) taburcu edilmiştir. Bu hastaların son durumu öğrenilememekle birlikte hastalıktan exitus oldukları kabul edilmiştir. Vakaların %72,2' si tedaviye rağmen kaybedilmiştir. Halen beş olgunun semptomları düzelmiş ve beş olgu da stabil hastalık durumunda seyretmektedir (%27,8). Bu sonuç; Durie-Salmon' un ileri evreyi kötü prognostik faktör olarak yorumlamasına uygundur (12). Anemi, böbrek tutulumu, hiperkalsemi, tümör yükünün fazlalığı da önemli prognostik faktörlerdir (11,13,14)

Grubumuzun sağ kalımı ortalama 22,06±4,19 ay olarak hesaplandı. MM hastaları için medyan yaşam süresi literatürde 48-58 ay olarak verilmektedir (9,11,12,15,16). Progresyonu olan, ancak kontrole gelmediği için son durumu öğrenilemeyen hastalar grubun sağ kalım oranını düşürmekle birlikte, vakaların ünitemize ileri evrede başvurmaları ve geç tanı konulması düşük sağ kalım süresini açıklamaktadır.

Sonuç olarak; vakalarımızın ileri evrede ve komplikasyonlar çıktıktan sonra ünitemize gelmiş olmaları tedavi öncesi kötü prognozlarını oluşturmuştur. Bu nedenle takipte yeni komplikasyonlar ortaya çıkmış; tedavi sonuçları literatüre oranla cevap ve sağ kalım olarak beklenenden düşük oran ve sürede gerçekleşmiştir. MM düşünülen olguların Hematoloji-Onkoloji merkezlerine zamanında sevk; tanı gecikmesini önleyip, erken evrelerde daha yüksek cevap oranlarını ve uzun sağ kalımı temin edeceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Fateh-Moghadam A, Wilmanns W. Monoklonale Gammopathien. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds). *Internistische Onkologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 1994:386-402.
2. Giles FJ. Multiples Myelom. In: Seeber S, Schütte J (eds). *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer Verlag, Berlin 1995:303-328.
3. Bartl R, Fateh-Moghadam A. Die Diagnose des multiplen Myeloms. *Onkologie* 1986;9:183-195.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
5. Riedel DA, Pottner LM, Blattner WA. Epidemiology of multiple myeloma. In: Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA (eds). *Neoplastic diseases of the Blood*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York 1991:347.
6. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. *Cancer Res* 1987;47:2978.
7. Pearce NE, Smith AH, Howard JK, et al. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer* 1986;54:493.
8. Bethwaite PB, Pearce NE, Fraser J. Cancer risks in painters: Study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br J Int Med* 1990;47:742.
9. Fateh-Moghadam A. Paraproteinaemische Haemoblastosen. In: Schwegk H. *Handbuch der Inneren Medizin*. Springer Verlag, Berlin 1974:245-452.
10. Isobe T, Osserman EF. Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: a study of 806 cases. *Ann N Y Acad Sci* 1971;190:507-508.
11. Lenhard RE, Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced multiple myeloma. *Cancer* 1984;53:1456-1460.
12. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975;36:842-854.
13. Bataille R, Durie BGM, Grenier J, et al. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol* 1986;4:80-87.
14. Grassmann W, Haferlach T, Schmitz N, et al. Analyse prognostischer Faktoren beim Plasmozytom. *Klin Wschr* 1984;62:896-905.
15. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. *J Amer med Ass* 1969;208:1680-1685.
16. Alexanian R, Salmin S, Bonnet J, et al. Combination therapy for multiple myeloma. *Cancer* 1977;40:2765-2771.