



# Multiple Miyelomda Kemik Tutulumunun Tanı ve Tedavisi

## Bone Pathology in Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment

Erhan Okay, Korhan Özkan

### ÖZET

Multiple miyelom kemiğin en sık primer tümörü olup, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı 3/100.000'dir. Plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve kemik iliğinin infiltrasyonu ile karakterize osteolitik kemik hasarı meydana getiren bir neoplazidir. Multiple miyelom, Non-Hodgkin lenfomadan sonra en sık görülen *hematolojik habis tümör* iken, yaşlı popülasyonda ise en sık gözlenen *primer* kemik tümörüdür. Ortopedik şikayetler arasında ağrı, patolojik kırık, osteoporoz ve spinal kord basısı yer almaktadır. Asıl tedaviyi kemoterapi oluşturmaktadır. Yapılacak cerrahi girişim mümkün olduğu kadar minimal olmalı ve kemoterapi olabildiğince erken başlanmalıdır. Enfeksiyon riski gözönüne alınmalıdır. Bu derlemede multiple miyelomlu hastalarda kemik tutulumunun tanı ve tedavisinin özetlenmesi amaçlandı.

**Anahtar sözcükler:** İntramedüller çivileme; kemoterapi; miyeloma; osteolitik kemik hasarı; patolojik kırık.

### ABSTRACT

Multiple myeloma is the most common primary bone disease. Incidence has been reported as 3/100.000 in the United States. This neoplasia is characterized by osteolytic bone destruction and monoclonal proliferation of plasma cells. Multiple myeloma is the most common haematologic malignancy after Non-Hodgkin Lymphoma and the most common primary bone malignancy in elderly population. Orthopaedic complaints include pain, pathologic fracture, osteoporosis, hypercalcemia and spinal cord compression. Chemotherapy constitutes the main treatment. Surgical intervention should be as minimal as possible and chemotherapy should be started as soon as possible. The risk of infection should also be considered. This review aimed to synthesize the diagnosis and treatment of bone involvement in myeloma disease.

**Keywords:** Chemotherapy; intramedullary nailing; myeloma; osteolytic bone destruction; pathologic fracture.

### Tanım ve Epidemiyoloji

Multiple miyelom, kemik iliğinin habis plazma hücreleriyle infiltrasyonu ile karakterizedir. Non-Hodgkin lenfomadan sonra en sık görülen hematolojik tümördür. Bazı yayınlarda yaşlı popülasyonda en sık gözlenen primer kemik tümörü olduğu belirtilmektedir.<sup>[1, 2]</sup> Tüm kanserlerin %1.6'sını oluşturur. Hastaların %85'i 65 yaşından büyük iken sadece %2'si 40 yaşın altındadır. 5 yıllık yaşam beklentisi tedavideki geliş-

melere rağmen %30 civarındadır.<sup>[3]</sup> Çoğunlukla asemptomatik premalign bir durum olan önemi belirsiz bir monoklonal gamopatiden gelişir.<sup>[4-7]</sup> Her yıl MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) vakalarının yüzde biri multipl miyeloma dönüşür.

### Patofizyoloji

Histopatolojik olarak normal yağlı ve hematopoetik iliği replase eden atipik plazma hücre

Istanbul Medeniyet  
Üniversitesi Göztepe Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ortopedi  
Anabilim Dalı, İstanbul

**Atf için yazım şekli:** Okay E,  
Özkan K. Multiple Miyelomda  
Kemik Tutulumunun Tanı ve  
Tedavisi. Bosphorus Med J  
2020;7(2):70–74.

**Başvuru tarihi:** 09.05.2020  
**Kabul tarihi:** 01.06.2020

#### Yazışma Adresi:

Dr. Erhan Okay, İstanbul  
Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Ortopedi Anabilim  
Dalı, İstanbul, Turkey

#### Tel:

+90 532 386 51 74

#### e-posta:

erhanokay@yahoo.com

#### OPEN ACCESS



This work is licensed under a  
Creative Commons Attribution-  
NonCommercial 4.0 International  
License.

tabakalarından oluşur. Bu hücre tabakaları çevresinde mat-riks, fibröz doku veya reaktif kemik dokusu görülmez. Multiple miyelomlu hastalarda monoklonal plazma hücrelerinin %90'unda sitogenetik anormallikler mevcuttur. Bu hücrelerden sentezlenen monoklonal protein (M Protein), vakaların çoğunda protein elektroforezi ile tespit edilir. M protein, hastaların %50'sinde IgG, %20'sinde IgA ve yine %20'sinde hafif zincir şeklindedir.<sup>[1, 8-10]</sup> Multiple miyelom patofizyolojisinde tümöral plazma hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasında çeşitli mediatörler aracılığıyla etkileşim mevcuttur (Şekil 1). Bu etkileşim sonucunda osteoblastik aktivite azalırken, osteoklastik aktivite artar.<sup>[11, 12]</sup>

## Klinik Başvuru ve Laboratuvar

Hastalarda plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonuna

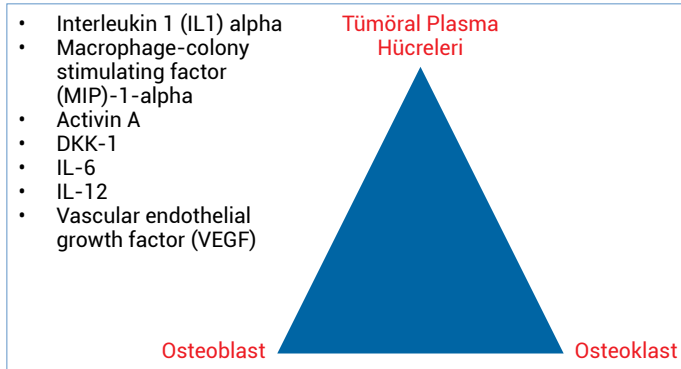


Figure 1. Tümöral plazma hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasında çeşitli mediatörler aracılığıyla meydana gelen etkileşim.

bağlı olarak anemi meydana gelir. Yine hiperkalsemi ve proteinüriye bağlı olarak böbrek yetmezliği ve hiperviskozite (geçici iskemik atak ve derin ven trombozu gibi) durumları gelişebilir. Kemik ağrısı, mide bulantısı, kusma, kırgınlık, sık geçirilen enfeksiyonlar ve kilo kaybı yaygın görülen semptomlar arasında yer alır.<sup>[10, 13]</sup>

## Tanı

Multiple miyelomlu hastalarda klinisyen tarafından tüm vücut MR görüntüleme veya PET/CT kullanımı tercih edilmektedir. Ancak iskelet sisteminin radyografik taraması, kemik lezyonlarının ortaya konması ve tanı koyulması açısından halen altın standarttır. İskelet sistemi radyografik taraması, kafatası lateral grafisi, her iki humerus AP grafisi, torakal ve lomber omurga AP/lateral grafileri, pelvis AP ve her iki femur AP grafileri ile yapılmaktadır.<sup>[14]</sup> Kesin tanıda en önemli yöntem kemik iliği biyopsisidir (Tablo 1).<sup>[15, 16]</sup>

Kas-iskelet sistemi bulguları arasında ağrı, patolojik kırık, osteoporoz, hiperkalsemi ve spinal kord basısı ile yer almaktadır. Hastaların %25'inde ilk teşhis spontan kırıkla başvuru esnasında konulmaktadır. Kırıkla başvuran hastalarda ortalama yaşam beklentisi 30 ay iken, kırıkla başvurmamalarda ise ortalama yaşam beklentisi 86 ay olmaktadır. Hastaların %74'ünde tedavi başlangıcında iki ya da daha fazla kemik lezyonu mevcuttur. Miyelom tanısı ve hastalık progresyonu arasındaki süreçte hastaların %26'sında ilave kemik komplikasyonları görülmektedir.<sup>[17]</sup>

Tablo 1. Multiple miyelom tanı kriterleri

SLiM Kriterler	CRAB Belirti ve Bulguları
(S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq$ 60	(C) Artmış serum kalsiyum düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması
(Li) Etkilenen/Etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı $\geq$ 100	(R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması
(M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	(A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması (B) Kemik lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez)
<b>Tanı</b>	
<b>Kemik iliği klonal plazma hücre oranı <math>\geq</math>10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstraskelet plazmasitom varlığında;</b>	
↓	
<b>En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması</b>	
<b>ve/ veya</b>	
<b>En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması</b>	

Tedavi sürecinde kırık gelişen hastalarda ölüm oranı, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Bu bakımdan kırık gelişiminin önlenmesi önem arz etmektedir.<sup>[7]</sup> Bu durum kırık gelişen hastalarda tümör hücrelerinin agresifliğine işaret etmektedir. Ancak tam kırık gelişen hastalarda cerrahi morbiditenin daha fazla olması ve hastanın bu süreçte kemoterapiden daha uzun süre ayrı kalması da mortalitenin artmasında etken olabilmektedir.

Kemik lezyonlarının tanısında PET-CT ve tüm vücut MR görüntüleme arasında fark yoktur.<sup>[18]</sup> Bilgisayarlı tomografi, intraosseöz yayılım ve kortikal destrüksiyonu ortaya koyarken, MRG ise medüller tutulumunu ayrıntılı olarak gösterir (Şekil 2).

### Erken Evre Miyelom "Kemiğin Soliter Plazmositomu"

Kemiğin soliter plazmositomu, tek bir kemikte plazma hücre infiltrasyonu varlığı ve normal kan kalsiyum seviyesiyle birlikte böbrek yetmezliği ve aneminin eşlik etmediği durumu ifade eder. Plazmositom (soliter miyelom) multipl miyelomun erken evresi olarak tanımlanmakta ve çoğunlukla 5–20 yıl içinde miyelomun sistemik formuna dönüşmektedir.<sup>[19]</sup> En sık pelvis ve proksimal femur tutulumu olur. Tedavide sadece radyoterapi uygulanması hastaların büyük bir çoğunluğunda etkili olur. Radyoterapi ile lokal kontrol sağlanamayan nadir vakalarda küretaj ve çimentolama ile cerrahi tedavi uygulanır. Patolojik kırık oluşan vakalarda ise osteosentez yapılır. Hastaların multiple miyeloma dönüşme riski açısından takipleri gerekmektedir.<sup>[20]</sup> On yıllık sağ kalım oranı %50 olarak rapor edilmiştir.<sup>[3]</sup>

### Multipl Myelom Tedavisi

Tedavide altın standart kemoterapidir. Yeni tanı almış miyelom hastalarında kemoterapiye ek olarak bifosfonat grubundan zolendronik asit rutin olarak kullanılmaktadır. Zolendronik asit, osteoklastik aktiviteyi azaltmasının yanında anti-neoplastik olarak da etkilidir. Zolendronik asit

kullanımı, hiperkalsemi bulgularını, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu gelişmesini anlamlı ölçüde azaltır.<sup>[21, 22]</sup> Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve zolendronik asiti tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak denosumab tedavisi de tercih edilmeye başlanmıştır.<sup>[23]</sup> Moleküler hedefli tedavi olan bortezumib de klinik uygulama endikasyonu almıştır.<sup>[3]</sup>

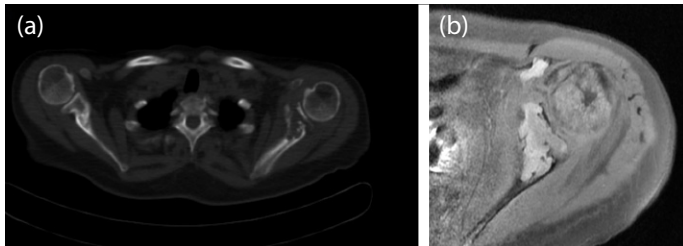
Tedavi cevabının belirlenmesinde ise PET-CT, MRG'ye göre daha üstündür. Hastaların %13'ünde ekstraosseöz (lenf nodları, santral sinir sistemi, akciğer, karaciğer, pankreas) yayılım olabilir. Bu tutulumlar, tüm vücut MR görüntüleme ve PET-CT ile tespit edilir.<sup>[24]</sup>

Bunların dışında PET-CT'de 3 veya daha fazla FDG afiniteli lezyon varlığı (Suv max  $\geq 4.2$ ) veya tüm vücut MR görüntülemesinde 5 cm'den büyük çaplı 3 veya daha fazla kemik lezyonunun varlığı kötü prognoz ve düşük yaşam beklentisiyle birliktelik gösterir.<sup>[25–27]</sup>

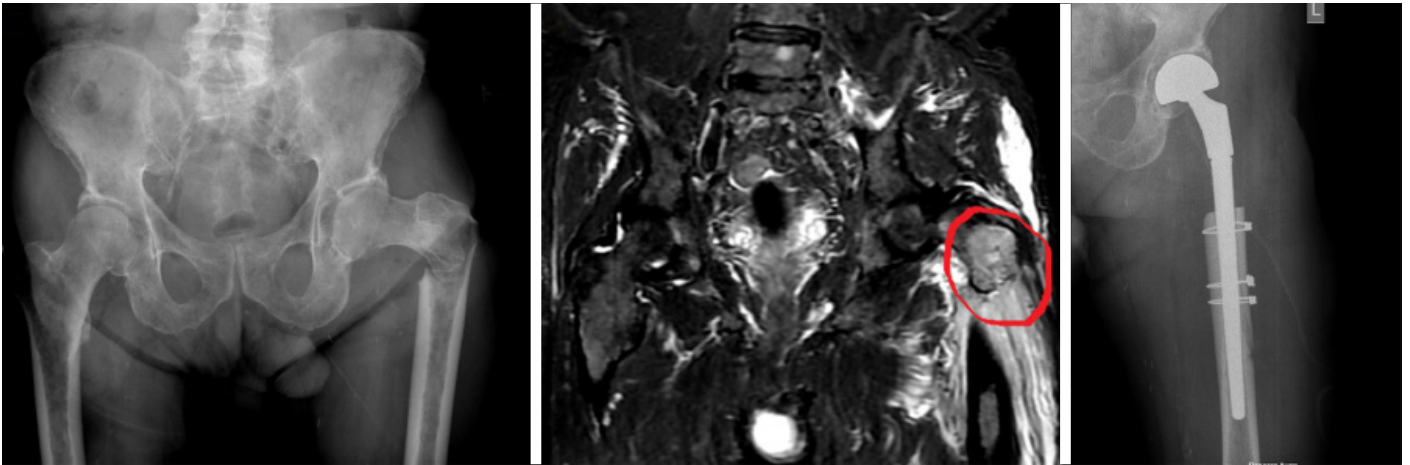
Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli patolojik kırık riskinin olduğu lezyonlar ile patolojik kırık gelişen hastalarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi için Hb değerinin 10 g/dL ve üzeri olması, trombosit sayısının  $80.000/\text{mm}^3$  ve üzeri olması önerilir.<sup>[28]</sup> Cerrahi tedavide patolojik kırıkların ya da kırık tehlikesi (impending fracture) olan lezyonların tespiti ile spinal kord kompresyonunun ortadan kaldırılması, ağrının azaltılması ve spinal stabilitenin sağlanması amaçlanmaktadır.<sup>[28, 29]</sup> Cerrahi tedavi seçenekleri arasında çimentolu/çimentosuz intramedüller fiksasyon, hemiartroplastisi ve endoprostetik rekonstrüksiyon yer almaktadır (Şekil 3, 4). Spinal instabilite ve spinal kord basısı saptanmayan ancak şiddetli ağrı ve kompresyon kırıkları görülen hastalarda kifoplasti ya da vertebroplastisi başarıyla uygulanan minimal invazif bir cerrahi yöntem olarak ön plana çıkmaktadır.<sup>[30]</sup> Hastanın yaşam beklentisini belirleyecek olan tedavinin kemoterapi olması itibarıyla cerrahi girişimler mümkün olduğu kadar minimal tutulmalıdır. Hastanın kemoterapisi kesinlikle geciktirilmemeli ve artmış enfeksiyon riski göz önüne alınarak cerrahi planlama yapılmalıdır. Cerrahi stabilizasyon sonrası yara iyileşmesini takiben tutulan kemiğe adjuvan radyoterapi uygulaması önerilmektedir.

### Sonuç

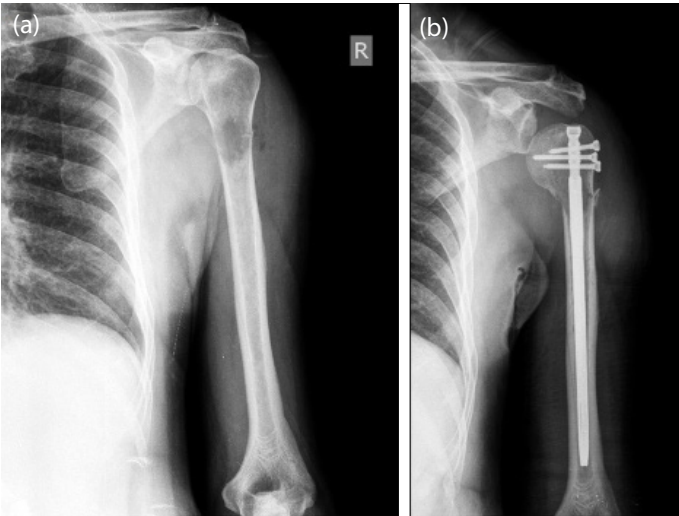
Multiple miyelom, sık görülen hematolojik bir hastalıktır. Hastalar genel ortopedik şikayetlerle başvurabilmektedir. Bortezumib ve denosumab tedavisi umut verici gelişmelerdir. Ancak kırık gelişiminden önce hastalara erken tanının



Şekil 2. Myelom tanısı konulan hastanın (a) BT görüntüsü (b) MR görüntüsü.



Şekil 3. Multiple myelom nedeniyle sol femur patolojik kırığı gelişen hastada (a) ameliyat öncesi grafi (b) ameliyat öncesi MR görüntüsü (c) Endoprotez uygulaması sonrası grafi.



Şekil 4. Multiple myelom nedeniyle impending kırık gelişen hastada intramedüller çivi uygulaması. Girişim öncesi (a) ve sonrası (b) radyografi görüntüsü.

konulması, olası cerrahi morbiditeyi azaltarak sistemik tedavi sürecine olumlu katkı sağlayacaktır.

#### Açıklamalar

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – E.O., K.Ö.; Dizayn – E.O., K.Ö.; Denetim – E.O., K.Ö.; Meteryal – E.O., K.Ö.; Veri toplama veya işleme – E.O., K.Ö.; Analiz ve yorumlama – E.O., K.Ö.; Literatür arama – E.O., K.Ö.; Yazan – E.O., K.Ö.; Kritik revizyon – E.O., K.Ö.

#### Kaynaklar

1. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2017;95:373–83.
2. Stavropoulos NA, Papadoyiannis A, Maltezas D, Stavrou P, Babis GC, Papagelopoulos PJ; et al. Biology and Treatment of

Skeletal Manifestations in Multiple Myeloma. *Journal of Cancer Therapy* 2014;5:387–402. [CrossRef]

3. Sbaraglia M. Multiple Myeloma, in *Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions*. Springer 2020; 349–52.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412–7. [CrossRef]
5. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–60. [CrossRef]
6. 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;78:21–33. [CrossRef]
7. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:113–25. [CrossRef]
8. Campanacci M. *Bone and Soft Tissue Tumors*. Padova: Piccin Nuova Libreria and Wien. New York: Springer, 1999. [CrossRef]
9. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29–40.
10. Bianchi G, Ghobrial IM. Does my patient with a serum monoclonal spike have multiple myeloma? *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:383–93. [CrossRef]
11. Bryson DJ, Wicks L, Ashford RU. The investigation and management of suspected malignant pathological fractures: a review for the general orthopaedic surgeon. *Injury* 2015;46:1891–9.
12. Klein IM, Boccia RV, Cannon E, Cardarelli WJ, Gamble B, House L, et al. Evolving strategies for the management of multiple myeloma: a managed care perspective. *Am J Manag Care* 2014;20:45–60. [CrossRef]
13. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis* 2014;7:33–42. [CrossRef]
14. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:49–63. [CrossRef]
15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet On-*

- col 2014;15:e538–48. [\[CrossRef\]](#)
16. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28:981–92. [\[CrossRef\]](#)
  17. Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, Intorcia M, Giannopoulou C, Niepel D, et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer* 2020;20:170. [\[CrossRef\]](#)
  18. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911–8. [\[CrossRef\]](#)
  19. Caliskan, E. and B. Erol, Myeloma, Lenfoma, Lösemi. *TOTBİD Dergisi* 2014;13:260–8. [\[CrossRef\]](#)
  20. Grammatico S, Scalzulli E, Petrucci MT. Solitary Plasmacytoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017052. [\[CrossRef\]](#)
  21. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 2016;91:90–100. [\[CrossRef\]](#)
  22. Diel IJ. Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms. *Drugs* 2000;59:391–9. [\[CrossRef\]](#)
  23. Lu S, Service M: Modern treatments and future directions for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2020;101151. [\[CrossRef\]](#)
  24. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A, Nanni C, Zamagni E, Albinetti U, et al. Contrast enhanced MRI and <sup>18</sup>F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 2012;81:4013–8.
  25. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD Jr, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068–76.
  26. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011;118:5989–95. [\[CrossRef\]](#)
  27. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol* 2017;2017:4812637. [\[CrossRef\]](#)
  28. Utzschneider S, Schmidt H, Weber P, Schmidt GP, Jansson V, Dürr HR. Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *Int Orthop* 2011;35:1209–13. [\[CrossRef\]](#)
  29. Teixeira LE, Vilela JC, Miranda RH, Gomes AH, Costa FA, de Faria VC. Giant cell tumors of bone: nonsurgical factors associated with local recurrence. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48:136–40. [\[CrossRef\]](#)
  30. Cai W, Yan W, Huang Q, Huang W, Yin H, Xiao J. Surgery for plasma cell neoplasia patients with spinal instability or neurological impairment caused by spinal lesions as the first clinical manifestation. *Eur Spine J* 2015;24:1761–7. [\[CrossRef\]](#)