

Multipl Miyelom Hastalarında Ekstramedüller Miyelom Görülme Sıklığı

Incidence of Extramedullary Myeloma in Multiple Myeloma Patients

Sinan Demircioğlu^{1*}, Gülçin Miyase Sönmez², Ali Doğan¹, Ömer Ekinci³, Cengiz Demir¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Amaç: Ekstramedüller miyelom (EMM), multipl miyelom (MM) hastalarında kemik iliği dışındaki plazma hücrelerinin varlığı ile tanımlanır. Daha duyarlı görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile EMM, tüm hastalık seyri boyunca MM hastalarının % 30'una kadar saptanabilmektedir. Biz de kliniğimizdeki MM hastalarında EMM sıklığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010-Ağustos 2018 tarihleri arasında kliniğimizde multipl miyelom tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenip, EMM sıklığı araştırıldı. Hastalar ekstramedüller miyelomu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup üzerinde etkili olabilecek faktörler analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 67 hastanın 37'si erkek, 30'u kadındı ve yaş ortalaması $59,9 \pm 11,2$ idi. Ekstramedüller miyelom 31 (% 46.3) hastada tespit edildi. Bu hastaların 28 (% 41.8)'inde kemik ilişkili plazmasitom, 4 (% 6)'ünde ekstramedüller hastalık saptandı. En sık kemik ilişkili plazmasitom vertebra da görülürken en sık ekstramedüller hastalık ise akciğerde görüldü.

Sonuç: Ekstramedüller miyelom oranı hasta popülasyonumuzda literatüre göre yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: multipl miyelom, ekstramedüller hastalık, kemikle ilişkili plazmasitom

ABSTRACT

Objective: Extramedullary myeloma (EMM) is defined by the presence of plasma cells outside the bone marrow in a patient with multiple myeloma (MM). Use of more sensitive imaging techniques, EMM may be found in up to 30% of MM patients across the overall disease course. We also aimed to investigate the frequency of EMM in MM patients in our clinic.

Materials and Methods: Patients diagnosed with multiple myeloma in our clinic between January 2010 and August 2018 were examined retrospectively and the frequency of extramedullary myeloma was determined. Patients was divided into two groups as those with and without EMM. Factors that could be effective on these two groups were analyzed.

Results: Of the 67 patients who were taken to study, 37 were male, 30 were female and the mean age was 59.9 ± 11.2 . Extramedullary myeloma was detected in 31 patients (46.3%). Of these patients, 28 (41.8%) patients are bone-associated plasmacytoma, 4 (6%) patients are showed extramedullary disease. The most common bone-related plasmacytoma is the vertebrae, while extramedullary disease is most commonly seen in the lung.

Conclusion: Extramedullary myeloma ratios were higher in our patient population than in the literature.

Key Words: multipl myeloma, extramedullary disease, bone-related plasmacytoma

Giriş

Multipl miyelom (MM), hematolojik malignitelerin % 10'unu oluşturan, tipik olarak kemik iliği ve iskelet ile sınırlı klonal bir plazma hücresi bozukluğudur (1). Kemik iliği dışında klonal plazma hücrelerinin (PH) varlığı ekstramedüller miyelom (EMM) olarak tanımlanır (2). EMM; kemik ilişkili plazmasitom (bEMD), ekstramedüller hastalık (EMD), soliter plazmasitom (SP) ve plazma hücreli lösemi (PHL) olarak dört alt grupta sınıflandırılmaktadır. Kemik ilişkili plazmasitomer, kortikal kemiğin hasarı sonrası aksiyel kemikte (kosta, vertebra, kafatası, sternum ve

pelvis) ortaya çıkan tümoral kitlelerdir (2). Ekstra medüller hastalık hematojen yayılıma sekonder gelişen, kemik iliğinden uzak bir anatomik alanda (çoğunlukla karaciğer, deri, santral sinir sistemi, plevra, böbrekler, lenf nodları ve pankreas) görülen plazma hücre infiltrasyonu veya yumuşak doku tümörleri olarak tanımlanır (2, 3). Plazma hücreli lösemi dolaşımında plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize olan MM'nin agresif formudur (PH >% 20 veya mutlak PH sayısı $>2 \times 10^9/L$) (4). Soliter plazmasitom ise sistemik MM yokluğunda sadece lokal bir alanda PH bulunması olarak tanımlanır (5). SP'da kemik iliği PH oranı $< \% 10$, organ hasar

Tablo 1. Demografik veriler

	N (%)
*Yaş	59,9 ±11,2
Cinsiyet	
Kadın	30 (44.8)
Erkek	37 (55.2)
Yaşadığı yer	
Van	48 (71.6)
Hakkari	3 (4.5)
Bitlis	3 (4.5)
Ağrı	8 (11.9)
Muş	4 (6.0)
Şırnak	1 (1.5)

*ort±sd

bulgusu (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları) yoktur.

Bu dört hastalık grubu birbirinden farklı klinik seyirlere sahiptir. SP'de sadece radyoterapi tedavisi ile uzun süre sağkalm elde edilirken, PHL kötü prognozundan dolayı kombine kemoterapi ajanları uygulayarak agresif tedavi etmek gerekmektedir (6). Bu yüzden EMM'lerin sınıflandırılmasına gerek duyulmuştur. MM hastalarında tanı anında EMM % 6-8 iken, hastalık seyrinde bu oranın % 10-30'a ulaştığı gösterilmiştir (2, 7-11). Klinik pratiğimizde EMM vakaları ile daha sık karşılaşmamızdan yola çıkarak bu çalışma ile kliniğimizdeki EMM sıklığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2010 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında Hematoloji kliniğimizde takip edilen MM hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya tanı anında pozitron emisyon tomografi (PET-BT) manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülemesi yapılmış 67 hasta dahil edildi. Tanı anındaki demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları (lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz, immunoglobulinler, sedimentasyon değerleri) kaydedildi. Görüntüleme yöntemleri incelenen hastalar EMM olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldı. Elde edilen verilerden, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak ortalama, standart sapma, frekans dağılımları ve yüzdeleri hesaplandı. Ayrıca istatistiksel değerlendirmede independent samples T testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 olanlar anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.09.2018 tarih ve 05 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların %44.8'i kadın, % 55.2'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması 59,9 ±11,2 olup % 71.6'sı Van'da yaşıyordu (Tablo 1). Ortalama lökosit sayısı (/mm³) 6.577±2.531, trombosit sayısı (/mm³) 245.310±103.736, hemoglobin (mg/dl) 10,8±2,3, kreatinin (mg/dl) 1,4±1,1, kalsiyum (mg/dl) 9,6±1,4, laktat dehidrogenaz (U/L) 252±143, IgG (g/L) 33,2±31,3, IgA (g/L) 7,4±6,8, IgM (g/L) 0,5±0,4, sedimentasyon (mm/saat) 63±30 bulundu. En sık görülen MM alt tipi IgG kappa (% 41.8) iken IgG lambda % 20.9, IgA kappa % 11.9, IgA lambda % 6, hafif zincir hastalığı % 13.5, non-sekretuar MM % 6 oranında bulundu. Tanı anında % 37.3'üne PET-BT, %40.3'üne MR, % 22.4'üne ise BT çekildiği görüldü. Tanın anında yapılan laboratuvar değerlendirilmesinde hastaların, % 61.2'sinde anemi, % 53.7'sinde litik lezyon, % 26.7'sinde böbrek yetmezliği, % 11.9'unda hiperkalsemi saptandı.

Ekstramedüller miyelom % 46.3'ünde tespit edildi. Bunların % 41.8'i kemik ilişkili plazmasitom, % 6'sı ekstramedüller hastalık iken plazma hücreli lösemi ve soliter plazmasitom hiç saptanmadı (Tablo 2). Kemik ilişkili plazmasitom en sık vertebrada (% 43.9) (tablo 3), ekstramedüller hastalık ise en sık akciğerde (% 3) tespit edildi (tablo 4).

Hastalar EMM olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tanı anında ki yaş, hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, sedimentasyon, LDH, kreatinin ve kalsiyumun bu iki grup arasındaki ilişkisi değerlendirildi. İki grup arasında bakılan bu faktörler

Tablo 2. Ekstramedüller miyelom sıklığı

	N (%)
Ekstramedüller Miyelom sıklığı	31 (46.3)
Kemik ilişkili plazmasitom	28 (41.8)
Ekstramedüller hastalık	4 (6)
Kemik ilişkili plazmasitom + ekstramedüller hastalık	1 (1.5)
Plazma hücreli lösemi	0 (0)
Soliter plazmasitom	0 (0)

Tablo 3. Kemik ilişkili plazmasitomda tutulan kemiklerin dağılımı

	N (%)
Vertebra	16 (23.9)
Kosta	6 (9.0)
Klavikula	2 (3)
Skapula	1 (1.5)
Sternum	1 (1.5)
Humerus	1 (1.5)
Maksilla	1 (1.5)

Tablo 4. Ekstramedüller hastalık saptanan organların dağılımı

	N (%)
Akciğer	2 (3.0)
Mide	1 (1.5)
Beyin	1 (1.5)

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Ekstramedüller miyelom (EMM) kemik iliği dışındaki organ ve dokularda plazma hücresi varlığı ile tanımlanır. PET-BT, MR gibi sensitif görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla daha yüksek oranlarda EMM saptanmaya başlanmıştır. Tüm hastalık seyriinde % 30 kadar görülmektedir (6). EMD en sık nazofarenks, larenks ve üst yollarında görülmektedir (12). Ayrıca EMD gastrointestinal sistem, plevra, testis, cilt, periton, karaciğer, beyin, endokrin bezler, böbrek ve lenf nodlarında da görüldüğü bildirilmiştir (13-20).

MM hafifçe erkeklerde fazla görülür, çalışmamızda da benzer olarak % 55.2 oranı ile erkeklerde fazla görülmüştür (21). MM'nin ortalama görülme yaşı 65'tir, bizim çalışmamızda ortalama 59,9 \pm 11,2 ile literatüre göre düşük saptanmıştır (22).

Yeni tanı 3744 MM hastasında yapılan bir çalışmada EMM sıklığı % 18.2 (bEMD (%14.5), EMD (% 3.7)) saptanmıştır. EMD, en sık böbrekte (% 27.3) olmak

üzere, cilt (% 23.0), lenf nodu (% 17.3), santral sinir sistemi (% 10.1), akciğer ve solunum yolları (% 6.5), gastrointestinal sistem ve karaciğer (% 5.8), plevra ve kalpte (% 5), dalak, over ve testiste (% 5) saptanmıştır. Bizde en sık akciğerde olmak üzere mide ve beyinde de tespit ettik. Aynı çalışmada EMM olmayan grup ile bEMD olan grup arasında üç yıllık progresyonsuz sağ kalım (PFS) (% 47.9 & % 50, $p:0,78$) ve üç yıllık genel sağkalım (OS) (% 80.1 & % 77.7 $p:0,09$) arasında da fark izlenmemiştir. EMM olmayan grup ve bEMD ile EMD grubu karşılaştırıldığında EMD grubunda üç yıllık PFS (% 39.9, $p:0,001$) ve üç yıllık OS (% 58.0 $p<0,001$) daha kötü olduğu görülmüştür (23). Biz EMM sıklığını % 46.3 (bEMD % 41.8, EMD % 6) ile literatüre göre daha yüksek saptadık. Hastalarımızın çoğunluğu yeni tanı alan hastalar olduğu için PFS ve OS analizi yapamadık.

Kemik ilişkili plazmasitom sıklığı % 4.3 ile % 19.5 arasında değişmektedir (24-26). En sık kosta, vertebra, kafatası, sternum, humerus, ilium ve pubis de görülür (27-30). Bizim çalışmamızda ise bEMD % 41.8 ile literatüre göre daha yüksek saptanırken, %23.9 oranı ile en sık vertebraların tutulduğu görüldü. Tian ve arkadaşları 114 MM hastası üzerinde yaptıkları çalışma

da 38 hastada bEMD saptadılar. En sık bEMD tutulum yeri % 46.1 ile kostalar olduğunu gösterdiler. Beş yıllık sağ kalım analizinde bEMD olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel fark olmadığını gösterdiler (% 16.6 & % 20.9 p:0,126) (21).

Tanı anında EMM varlığı olumsuz prognoz ile ilişkilidir (10, 31). Nüks sırasında EMM ortaya çıkması altı ay gibi kısa sağkalım ile birlikte daha kötü prognoza sahiptir (32). Bu olumsuz prognoz, kemik ilişkili plazmasitom hastalarında daha az belirgindir (32). Yüksek LDH seviyeleri, anemi, trombositopeni, non sekretuar MM ve yüksek riskli sitogenetik özellikler de novo EMM'li hastalarda klasik MM'li hastalara göre daha sıktır (10, 26, 27). Ayrıca, EMM hastalarında yüksek riskli gen ekspresyon profili sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (31).

Sonuç olarak çalışmamızda EMM sıklığı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bizim vaka sayımızın sınırlı olması sebebiyle daha yüksek hasta sayıları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca EMM'nin olumsuz prognozu sebebi ile tüm hastalarda tanı anında EMM'un PET BT/MR gibi duyarlı yöntemlerle taranması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962-2972.
- Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, Cibeira MT, Jimenez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(28): 3805-3812.
- Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma* 2013; 54(6): 1135-1141.
- Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27(4): 780-791.
- Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2005: 373-376.
- Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* 2016; 127(8): 971-976.
- 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(23): 5989-5995.
- 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(10): 2068-2076.
- Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, Laubach J, Gannon M, Roccaro AM, et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *British journal of haematology* 2015; 169(6): 851-858.
- Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 325-330.
- Varga C, Xie W, Laubach J, Ghobrial IM, O'Donnell EK, Weinstock M, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *British journal of haematology* 2015; 169(6): 843-850.
- Uppal HS, Harrison P. Extramedullary plasmacytoma of the larynx presenting with upper airway obstruction in a patient with long-standing IgD myeloma. *J Laryngol Otol* 2001; 115(9): 745-746.
- Chetty R, Bramdev A, Reddy AD. Primary extramedullary plasmacytoma of the esophagus. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7(3): 174-179.
- Chim CS, Wong WM, Nicholls J, Chung LP, Liang R. Extramedullary sites of involvement in hematologic malignancies: case 3. Hemorrhagic gastric plasmacytoma as the primary presentation in multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(1): 344-347.
- Kintzer JS, Jr., Rosenow EC, 3rd, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases. *Arch Intern Med* 1978; 138(5): 727-730.
- Fernandez LA, Couban S, Sy R, Miller R. An unusual presentation of extramedullary plasmacytoma occurring sequentially in the testis, subcutaneous tissue, and heart. *American journal of hematology* 2001; 67(3): 194-196.
- Giuliani N, Caramatti C, Roti G, Geata A, Colla S, Bonomini S, et al. Hematologic malignancies with extramedullary spread of disease. Case 1. Multiple myeloma with extramedullary involvement of the pleura and testes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(9): 1887-1888.
- Demircioğlu S, Aydogdu D, Ceneli O. Expansion of a Myeloma-associated Lesion from Orbita to the Cerebrum. *Turkish journal of haematology :*

- official journal of Turkish Society of Haematology 2018; 35(1): 92-93.
19. Green T, Grant J, Pye R, Marcus R. Multiple primary cutaneous plasmacytomas. *Arch Dermatol* 1992; 128(7): 962-965.
 20. Demircioğlu S. OP. Extramedullary Multiple Myeloma in the Kidney: A Case Report. *Haematology International Journal* 2018; 2(3).
 21. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia* 2009; 23(10): 1691-1697.
 22. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings* 2003; 78(1): 21-33.
 23. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2018; 103(5): 890-897.
 24. Gkatzamanidou M, Kastritis E, Gavriatopoulou MR, Nikitas N, Gika D, Mparmparousi D, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2011; 11(5): 409-413.
 25. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, Rossi D, Palumbo A, Petrucci MT, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer* 2012; 118(6): 1574-1584.
 26. Rasche L, Bernard C, Topp MS, Kapp M, Duell J, Wesemeier C, et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Annals of hematology* 2012; 91(7): 1031-107.
 27. Billecke L, Murga Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *British journal of haematology* 2013; 161(1): 87-94.
 28. 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. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12): 538-548.
 29. Manasanch EE, Landgren O. Myeloma imaging: time to move on! *Leukemia & lymphoma*. 2016; 57(7): 1499-1500.
 30. Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2014; 20(23): 5888-5897.
 31. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012; 97(11): 1761-1767.
 32. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, Kupka R, Majkova P, Zahradova L, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99(2): 360-364.