

Multipl Miyelom Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: 65 Yaş Altı ve 65 Yaş Sonrasının Kıyaslanması, 192 Hastanın Retrospektif Analizi

Clinical and Laboratory Characteristics of Multiple Myeloma Patients: Comparison of Patients Younger and Older than 65 Years of Age, A Retrospective Analysis of 192 Patients

Ayşe Nilgün KUL¹, Esra TURAN ERKEK²

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Multipl miyelom hastalarının medyan tanı yaşı 66-70'tir, hastaların %37'si 65 yaşından önce ve sadece %2'si 40 yaşından önce teşhis edilir. Çoğu çalışmada hasta popülasyonu 65 yaş ve üstü hastalardan oluşmakta olup klinik, laboratuvar, genetik ve demografik özelliklerin yaş faktörüne göre değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda yaş faktörünün klinik çeşitlilik üzerinde etkisini 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri hastalarda araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Tek merkezli retrospektif çalışmamıza 192 hasta dahil edildi. Hastalar yaşa göre, 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü olmak üzere kategorize edildi ve bu gruplar cinsiyet, genetik özellikler, malign klon, ISS evresi ve anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve kemik tutulumu gibi miyelom tanımlayıcı olaylar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %58.9'u erkekti ve yaş ortalaması 63.94 ± 11.39 (dağılım: 30-86) yılı. Kemik tutulumu (%87.6'ya karşı %72.8, $p=0.011$) ve otolog nakil (%80.9'a karşı %23.3, $p<0.001$), 65 yaş ve üzeri 103 hastaya kıyasla 65 yaş altı 89 hastada anlamlı olarak daha sıktı. Diğer parametreler açısından yaş grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Altmış beş yaş altında, kemik hastalığı yaşlı multipl miyelom hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha sıktır ($p<0.001$). Genç hastalarda, tedavi stratejileri planlanırken kemik hastalığı üzerine etkili moleküllerin tercihi göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji; malignite; yaş; kemik

ABSTRACT

Objective: The median age at diagnosis of multiple myeloma patients is 66-70 years, with 37% of patients diagnosed before 65 and only 2% before 40 years. In most studies, the patient population consists of patients within this elderly age range, and there are few studies evaluating clinical, laboratory, genetic and demographic characteristics with respect to age. In our study, we analyzed the effect of age on clinical characteristics of multiple myeloma patients who were under or over 65 years of age.

Patients and Methods: Our single-center, retrospective study included 192 patients. Patients were categorized according to age, those younger and those older than 65 years of age, and these groups were compared in terms of sex, genetic characteristics, malignant clone, ISS stage, and myeloma-defining events, including anemia, hypercalcemia, renal failure and bone involvement.

Makale atfı: Kul AN, Turan Erkek E. Multipl miyelom hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri: 65 yaş altı ve 65 yaş sonrasının kıyaslanması, 192 hastanın retrospektif analizi. LLM Dergi 2023;7(2):73-81.

Yazışma Adresi

Ayşe Nilgün KUL

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
İstanbul-Türkiye

Geliş: 09.05.2023 - **Kabul:** 13.07.2023

E-posta: dra.n.dursun@hotmail.com

Results: Of the patients, 58.9% were male and mean age was 63.94 ± 11.39 years (range: 30-86). Bone involvement (87.6% vs. 72.8%, $p=0.011$) and autologous transplant (80.9% vs. 23.3%, $p<0.001$) were significantly more frequent among the 89 patients under 65 years of age compared to the 103 patients aged 65 years and older. There was no significant difference between the age groups in terms of other parameters ($p>0.05$).

Conclusion: Under 65 years of age, bone disease is significantly more common than in elderly multiple myeloma patients ($p<0.001$). When planning treatment strategies in young patients, the preference of molecules effective on bone disease should be considered in the foreground.

Key Words: Hematological malignancies; COVID-19; hematological practices

GİRİŞ

Plazma hücrelerinin kötü huylu bir hastalığı olan multipl miyelom (MM) tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Multipl miyelom görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, 50 yaşın altında seyrek olarak görülmekte, hastaların %60'ı 60 yaşın üzerinde, sadece %2'si 40 yaşından önce tanı almaktadır (1,2). Erkeklerde kadınlardan daha yaygın olarak görülmektedir. Kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmiştir (3). Çoklu organ tutulumu ile farklı klinik tabloları olan hastalık sıklıkla anemi, serum ve/veya idrarda monoklonal proteinler, kemiklerde osteolitik lezyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, amiloidoz, hiperviskozite ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur. Geniş bir klinik yelpazeye yol açan etiyolojik faktörler merak uyandırmaktadır. Son yıllarda MM'nin biyolojisine ilişkin anlayışımızdaki önemli ilerlemeler, miyelomun nedensel faktörlerini belirlemeyi amaçlayan çalışmalar için önemli çıkarımlar oluşturmuştur. Dolayısıyla hastalık ile yaş, cinsiyet, komorbiditeler, genetik, ilaçlar vb. ilişkinin incelenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (4). Farklı genetik, laboratuvar ve klinik özelliklere sahip MM hastalarından oluşan çalışma popülasyonları çoğunlukla hastalığın en sık teşhis edildiği yaş olan 65 yaş ve üstü hastaları içerir. Altmış beş yaşın altındaki hastalar MM popülasyonunun %37'sini ve 40 yaşın altındakiler yalnızca %2'sini oluşturduğundan, daha genç yaş hasta grubuyla ilgili çalışmalar ve veriler azdır.

Multipl miyelomda yaş önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmekte, sağkalım avantajı ve klinik prezentasyon üzerine etkisini araştıran çalışmalar, genç hastalarda sağkalım avantajı elde etmek için yeni stratejiler geliştirmek açısından önem arz etmektedir. Genç MM hastalarında hastalığın, multipl soliter veya ekstramedüller plazmositomlar, artmış osteolitik lezyonlar, düşük düzeyde serum ve idrar monoklonal protein düzeyi, kemik iliğinde az sayıda plazma hücresinin varlığı ve indolan bir seyir gösterdiği yönünde bir düşünce olmakla birlikte, yapılan çalışmalar ile bu genelleme kısmen çürütülmüştür (5,6). Son yıllarda tanı anında 40 yaşın altındaki hastalar AYA-MM (Adolesan ve genç erişkin multipl miyelom) olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarla ilgili çalışmalar olmakla birlikte AYA-MM'li hastalarda prognoz, genetik özellikler ve

sağkalımı araştıran tek merkezli çalışma sayısı çok azdır. Cheema ve arkadaşlarının 40 yaş altı hasta grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, plazma hücreli lösemi (PCL), hafif zincir miyelomu ve renal yetmezlik ile başvuru yaşlı hasta grubuna göre daha sık gözlemlenmiştir, buna karşın kromozomal anomaliler açısından yaşlı grup ile arasında bir fark saptanmamıştır. Genç yaşın prognozu olumlu etkilediği hipotezi reddedilmiş ve yaşlı hasta grubu ile yanıt oranlarının eşit olduğu sonucuna varılmıştır (7-11). Benzer şekilde 40 yaş altında; hafif zincir miyelomunun, multipl kemik lezyonlarının daha sık gözlemlendiğini ve ekstramedüller yayılım ile prezente olma eğiliminde olduklarını düşündüren sonuçlar vardır (12). Yanamandra ve arkadaşları 40 yaş altı hastalarda tanı anında EMD (Ekstramedüller hastalık) ve ileri evre hastalığın daha sık görüldüğünü savunmuştur. Ancak bunun aksini destekleyen ve genç hastaların tanı anında ISS (Uluslararası evreleme sistemi) evrelerinin daha düşük, yaşlı hastalarda ise tanıda ISS evresinin daha ileri ve yaşam beklentisinin daha kısa olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (13). Genellikle genç hasta terimi, 65 yaşını geçirmemiş hastalar için kullanılmakla birlikte, genç hasta yaş aralığı açısından görüş birliği ile belirlenmiş kesin bir tanım yoktur. Sagaster ve arkadaşlarının yaşı baz alarak planladığı çalışmada da <45 yaş, 45-70 yaş ve >70 yaş üzeri olarak hastalar gruplandırılarak laboratuvar, klinik bulgular, genetik özellikler açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (14).

Bu çalışmanın amacı, önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilen ve sağkalım avantajı ile ilişkilendirilen yaşın, hastalığın tanı anındaki klinik başvuru özellikleri üzerine etkisini araştırmaktır. Bu sebeple hastalığın en sık görüldüğü 65 yaş ve üzeri hastalar ile 65 yaş altı hastaların demografik, laboratuvar, klinik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi ve kıyaslanması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hasta popülasyonu

Ocak 2016-Aralık 2022 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran ve International Myeloma Study Group (IMWG) tarafından revize edilen miyelom tanı kriterlerine göre MM tanısı alan 18 yaşından büyük tüm hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Nükseden veya dirençli hastalık için tedavi endikasyonu olan hastalar, öncesinde anlamı bilinmeyen gamopati, yavaş seyirli miyelom ve soliter plazmositoları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kliniğimizin uygulaması gereği 65 yaş altı hastalar ve 65 yaş üstü olup fit kabul edilen hastalar otolog kemik iliği transplantasyonuna yönlendirildi. Toplam 192 hasta, tanı yaşı, klinik, laboratuvar ve genetik özellikler açısından değerlendirildi. Retrospektif kesitsel çalışmamız için Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Karar no: 20221514/240/18, Tarih: 28.12.2022).

Prosedür ve parametreler

Veriler hasta dosyalarından ve hastane elektronik sağlık kayıtlarından elde edildi. Çalışmamız, 2013 yılında revize edilen Dünya Tabipleri Birliği'nin belirlediği Helsinki bildirgesi etik kurallarına uygun olarak tasarlandı. Yaş, cinsiyet, komorbiditeler, serum protein elektroforez ve serum immuno elektroforez sonuçları, serum IgG, IgA, IgM seviyeleri, serum serbest hafif zincir seviyeleri (kappa, lambda), 24 saatlik idrar kappa ve lambda değerleri, başvuru anındaki hemoglobin seviyeleri, kreatinin seviyesi, kalsiyum, albümin ve beta2-mikroglobulin düzeyleri analiz edildi. Kemik iliği klonal plazma hücre oranı \geq %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmositom ve miyelom tanımlayıcı olay varlığı olan hastalar multipl miyelom olarak kabul edildi (MM tanımlayıcı olaylar Tablo 4). Hgb düzeyinin 10 g/dL altında olması anemi, kalsiyum düzeyinin $>$ 11 mg/dL olması hiperkalsemi, kreatinin seviyelerinin $>$ 2 mg/dL olması veya GFR'nin $<$ 40 mL/dk olması renal yetmezlik olarak kabul edildi. Bazal kreatinin değerleri tanı öncesinde 2 mg/dL'nin üzerinde olan ve son dönem böbrek hastalığı nedeniyle izlenen hastalar değerlendirmeye alınmadı. Evreleme ISS skorlamasına göre yapıldı. Buna göre; B2 mikroglobulin düzeyi $<$ 3.5 mg/L ve albümin düzeyi \geq 3.5 g/dL olan hastalar ISS I, B2 mikroglobulin $<$ 3.5 mg/L ve albümin $<$ 3.5 g/dL veya albümin düzeyinden bağımsız olarak B2 mikroglobulin düzeyleri 3.5-5.5 mg/L olanlar ISS II, B2 mikroglobulin düzeyleri $>$ 5.5 mg/L olanlar ISS III olarak sınıflandırıldı. Genetik profil ve LDH (Laktat dehidrogenaz) düzeyleri ile R-ISS (Revize uluslararası evreleme sistemi) evreleme sistemine göre gruplar tekrar değerlendirildi ve istatistiksel çalışma yapıldı. Literatür verisinde ISS sistemi ile ilgili veriler bulunduğu için, ISS evreleme sonuçları üzerinden değerlendirme yapıldı. EMD ve plazmositom araştırılmasında güvenilir olan PET-CT (Pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi), kemik hastalığı ve EMD değerlendirilmesi için tercih edildi. PET-CT sonuçlarına göre hastalar tek litik lezyon, multipl litik lezyon ve ilişkili EMD olarak sınıflandırıldı ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Ayrıca kemik iliği aspirasyon materyallerinden konvansiyonel sitogenetik ve interfaz FISH (Floresan in situ hibridizasyon) testleri çalışıldı. Multipl

miyelom yüksek risk özellikleri taşıyan del 17p, t(4,14), t(14,16), t(14,20), +1q veya del 1p gibi genetik anomalilerin tümüne merkezimizde bakılmadığı için Türk Hematoloji Derneğinin önerileri doğrultusunda tüm hastalarda del 13q14.3, del 17p13.3 (p53), t(4,14), t(11,14) mutasyonları bakıldı (15). İnterfaz FISH dışında, ileri jenerasyon dizileme (NGS) veya gen ekspresyon profili (GEP) gibi ileri genetik analizler merkezimizde yapılamadığı için çalışılmadı.

İstatistiksel analiz

Analizler SPSS 21.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (min-maks) olarak özetlendi. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testleri ve Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi, p değerinin 0.05'ten küçük olması olarak tanımlandı.

BULGULAR

Yüz doksan iki multipl miyelom olgusunu içeren çalışmamızda hastaların %58.9'u erkekti ve yaş ortalaması 63.94 \pm 11.39 (aralık: 30-86) idi. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%33.9) ve diyabet (%17.7) idi (Tablo 1). Hipertansiyon (p= 0.002) ve iskemik kalp hastalığı (p= 0.018) 65 yaş ve üstü 103 hastada, 65 yaş altı 89 hastaya göre anlamlı olarak daha fazlaydı; kemik tutulumu (p= 0.011) ve otolog transplantasyon (p< 0.001) anlamlı olarak daha az yaygındı. Yaş, tedavi seçenekleri ve otolog transplantasyon kararı açısından negatif yönde etki oluşturdu. En belirgin başvuru semptomları; kemik hastalığı (%79.7), anemi (%46.4), renal yetmezlik (%19.3), hiperkalsemi (%17.2) ve EMD (%28.2) idi. Amiloid birikimi hastalarımızda gözlenmedi ve %20.3 hastada hiçbir kemik lezyonu mevcut değildi. IgG K klonu 65 yaş altı hastalarda %39.3, 65 yaş ve üstü hastalarda %42.7 ile en sık görülen malign klondu. Hafif zincir miyelomu her iki grupta da hasta popülasyonu için beklenen düzeylerdeydi. Kappa hafif zincir miyelomu 65 yaş altında %9 iken 65 yaş ve üstünde %2.9'du. Lambda hafif zincir miyelomu ise sırasıyla %4.5 ve %7.8 oranında saptandı (Tablo 2). Yüzde 13.5 hastada yüksek genetik risk özellikleri gözlenirken, 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü hastalarda sırasıyla 17p del'u %5.6 ve %2.7, t(4,14) %9 ve %8.7 ve 17p del'u ile t(4,14) birlikteliği ise %1.1 ve %0 idi. Yüksek riskli genetik faktörler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ISS evreleme sistemine göre, ISS I %31.3, ISS II %31.3, ISS III ise %37.4'tü. Her iki grup arasında hastalık evresi açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2). Genetik özellikleri ve LDH düzeylerine göre R-ISS evreleme sistemi ile tekrar değerlendirme yapıldı. R-ISS evreleme sistemine göre her iki yaş grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2). Tüm hastaların %50'si otolog kemik iliği transplantasyonu için yönlendirilirken, 65 yaş altı hastalarda otolog kemik iliği transplantasyon oranı %80.9,

Tablo 1. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
<65	89	46.4
≥65	103	53.6
Cinsiyet		
Erkek	113	58.9
Kadın	79	41.1
Komorbidite		
HT	65	33.9
DM	34	17.7
IKH	22	11.5
Miyelom klonu		
IGA K	18	9.4
IGA L	29	15.1
IGG K	79	41.1
IGG L	35	18.2
IGM K	1	0.5
IGM L	2	1
Kappa	11	5.7
Lambda	12	6.3
Nonsekretuar	4	2.1
Kemik tutulumu		
Evet	153	79.7
Hayır	39	20.3
Hiperkalsemi		
Evet	33	17.2
Hayır	159	82.8
Renal yetmezlik		
Evet	37	19.3
Hayır	155	80.7
Genetik profil		
Standart risk	166	86.5
Yüksek risk	26	13.5
Anemi		
Evet	89	46.4
Hayır	103	53.6
ISS evresi		
I	60	31.3
II	60	31.3
III	72	37.4
Otolog KİT		
Evet	96	50
Hayır	96	50

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, IKH: İskemik kalp hastalığı, KİT: Kemik iliği transplantasyonu.

yaşlı hasta grubunda ise %23.3'tü.

Genel olarak, kemik tutulumu olan 153 hastanın %76'sında birden fazla litik lezyon bulunurken, sadece %3.6'sında tek bir litik lezyon vardı. Litik kemik lezyonları sıklıkla kafa kemikleri, omurlar, kaburgalar, sternum, proksimal humerus ve femurda gözlemlendi. Hastaların bir kısmında kemik lezyonlarına EMD eşlik etmekteydi. Ekstramedüller hastalık, %11.5'inde multipl yumuşak doku kitlesi şeklinde, %17.7'sinde ise tek yumuşak doku kitlesi şeklinde gözlemlendi. EMD açısından genç ve 65 yaş üzeri hastalar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. EMD, multipl litik kemik lezyonları olan hastalara daha sıklıkla eşlik etmekteydi. Multipl kemik lezyonları olan hastaların %60.7'sinde tek yumuşak doku kitlesi şeklinde olan hastalık, %35.7'sinde multipl yumuşak doku kitlesi şeklinde idi. Tek litik kemik lezyonu olan hastalarda EMD olan hastaya rastlanmadı (Tablo 3). Ancak 65 yaş altı hastalarda kemik tutulum sıklığı 65 yaş ve üstü 103 hastaya göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.011$) (Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Multipl miyelomun tanıda beklenen ortalama yaş aralığı 66-70'tir ve hastaların %37'si 65 yaş altında, sadece %2'si 40 yaş altındadır. Sıklıkla 65 yaş ve üzerinde görülen hastalığın, tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerini 65 yaş altı hastalarla kıyaslayarak değerlendirdik. Hastalarımızın %46.4'ü 65 yaş altında, %2'si de 40 yaş altındaki hastalardan oluşmaktaydı. Altmış beş yaş altı hastalarımız, kümülatif literatür verilerine göre öngörülen daha fazla idi. Ancak henüz ülkemiz verilerini içeren geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaların olmaması nedeniyle, Türkiye'de MM hastalarının 65 yaş altında görülme sıklığı bilinmemektedir. Dolayısıyla, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır fakat bu açıdan yorum yapılamamıştır. Hipertansiyon ve diyabet, 65 yaş üstü hastalarda anlamlı olarak daha sık görülürken, otolog kemik iliği nakli ve kemik hastalığı anlamlı derecede daha az yaygındı. 65 yaş üzerinde ek hastalıkların artması beklenen bir sonuçtu. Bu durum, yandaş hastalık ve komplikasyonlar nedeniyle yaşlı hasta grubunun yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği nakline uygun olmamasıyla ilişkiliydi. Mileskin ve arkadaşlarının da iddia ettiği gibi ileri yaş ve oluşturduğu biyolojik farklılıkların, hastalık üzerinde, tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtta negatif prognostik etkisi mevcuttu (16). Çalışmamızda, iki yaş grubu arasında cinsiyet, malign miyelom klonu, böbrek yetmezliği ile başvuru, yüksek riskli genetik özellikler, hiperkalsemi, anemi ve ISS evresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Shin ve arkadaşlarının, Kore verilerini sunduğu benzer bir çalışma, hafif zincir miyelomunun göreceli olarak daha yüksek olduğunu, genel sağkalım açısından ise yaş grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını savundu. Daha az görülen 40 yaş altı hastaları değer-

Tablo 2. Yaşa göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Yaş				p
	<65 (n= 89)		≥ 65 (n= 103)		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet					
Erkek	54	60.7	59	57.3	0.634
Kadın	35	39.3	44	42.7	
Komorbidite					
DM	12	13.5	22	21.4	0.154
HT	20	22.5	45	43.7	0.002
IKH	5	5.6	17	16.5	0.018
Miyelom klonu					
IGA K	10	11.2	8	7.8	0.648
IGA L	13	14.6	16	15.5	
IGG K	35	39.3	44	42.7	
IGG L	15	16.9	20	19.4	
IGM K	0	0	1	1	
IGM L	1	1.1	1	1	
Kappa	8	9	3	2.9	
Lambda	4	4.5	8	7.8	
Nonsekretuar	2	2.2	2	1.9	
Kemik tutulumu					
Evet	78	87.6	75	72.8	0.011
Hayır	11	12.4	28	27.2	
Hiperkalsemi					
Evet	15	16.9	18	17.5	0.909
Hayır	74	83.1	85	82.5	
Renal yetmezlik					
Evet	20	22.5	17	16.5	0.296
Hayır	69	77.5	86	83.5	
Genetik profil					
Standart risk	75	84.3	91	88.3	0.410
Yüksek risk	14	15.7	12	11.7	
Yüksek risk genetik					
17p del	5	5.6	3	2.9	0.554
t(4,14) + 17p del	1	1.1	0	0	
t(4,14)	8	9	9	8.7	
Anemi					
Evet	36	40.4	53	51.5	0.127
Hayır	53	59.6	50	48.5	
ISS evresi					
I	32	36	28	27.2	0.113
II	29	32.6	31	30.1	
III	28	31.4	44	42.7	

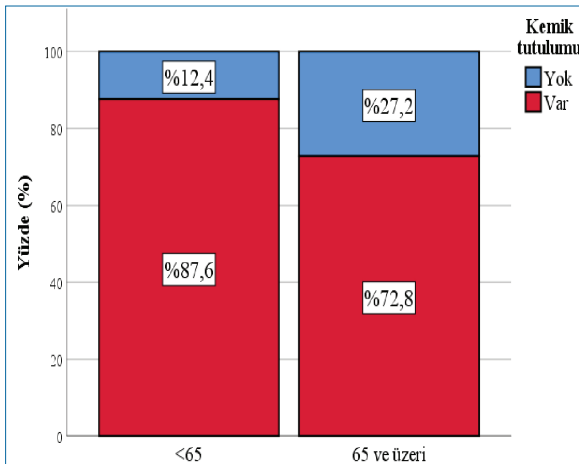
Tablo 2. Yaşa göre demografik ve klinik özellikler (devamı)

Değişkenler	Yaş				p
	<65 (n= 89)		≥ 65 (n= 103)		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Otolog KİT					
Yes	72	80.9	24	23.3	<0.001
No	17	19.1	79	76.7	

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, İKH: İskemik kalp hastalığı, KİT: Kemik iliği transplantasyonu.

Tablo 3. Litik lezyonlar ve ekstramedüller hastalık

Değişkenler	Total	<65 yaş	≥65 yaş	p
Kemik tutulumu (n= 153)				
Multipl litik lezyonlar	146 (%76.0)	74 (%94.9)	72 (%96.0)	1.0*
Tek litik lezyon	7 (%3.6)	4 (%5.1)	3 (%4.0)	
Ekstramedüller hastalık (n= 56)				
Multipl yumuşak doku kitlesi	22 (%11.5)	13 (%41.9)	9 (%36.0)	0.651
Tek yumuşak doku kitlesi	34 (%17.7)	18 (%58.1)	16 (%64.0)	
Ekstramedüller hastalık + litik lezyon (n= 56)				
Multipl litik lezyon + tek yumuşak doku kitlesi	34 (%60.7)	18 (%32.1)	16 (%28.5)	
Multipl litik lezyon + multipl yumuşak doku kitlesi	20 (%35.7)	11 (%19.6)	9 (%16)	



Şekil 1. Hastaların yaşa göre kemik tutulumu.

lendiren çalışmanın, genç hastalarımızdan oluşan 65 yaş altı hastalar ile kıyaslandığında; ISS evreleri, anemi, hiperkalsemi ve renal yetmezlik ile başvuru açısından değerlendirildiğinde benzer sonuçları vardı (17). Aksine, Sylvester Comprehensive Cancer Center'da yapılan bir çalışma, 40 yaş altı hastalarda tanı sırasında, ISS evresinin düşük olduğunu ileri sürdü (18). 2021 yılında Blood'da yayımlanan, Caulier ve arkadaşlarının, 40 yaş altı 189 MM hastasının verilerini içeren bir çalışmasında da hastaların %35'i anemi, %17'si renal yetmezlik, %13'ü hiperkalsemi, %18'i yüksek riskli genetik özelliklere sahipti. Ayrıca, hastalar ISS I %52.4, ISS II %27.5 ve ISS III %20.1 olarak dağılmıştı. Özellikle hasta sayısı ayrıca klinik ve laboratuvar özellikleri çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile örtüşmekteydi (19,20). Yüksek riskli hastalık genç hasta grubumuzda %15.7 olarak tespit edilirken, Caulier ve arkadaşlarının çalışma sonuçla-

Tablo 4. Miyelom tanımlayıcı olaylar

SLIM Kriterleri	CRAB Belirti ve Bulguları
(S) Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥%60	(C) Serum kalsiyumunun normalin üst sınırının en az 1 mg/dL üzerinde olması veya 11 mg/dL üzerinde olması
(Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı ≥100	(R) Kreatinin klirensinin 40 mL/dk altında olması veya serum kreatininin 2 mg/dL üzerinde olması
(M) Tüm vücut MRG'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı	(A) Hemogloblin düzeyinin normalin alt sınırının 2 g/dL altında olması veya 10 g/dL altında olması
*Etkilenen hafif zincir 10 mg/dL üzerinde olmalıdır.	(B) Tüm vücut BT veya PET CT'de bir veya daha fazla litik lezyonun olması (veya 5 mm'den büyük osteolitik lezyon, FDG tutulumu olması gerekmez)

Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan faydalanılmıştır (sürüm 1.03-Mart 2020).

rını desteklemekteydi (19). Kemik hastalığı toplamın %79.2'sinde mevcuttu. Tek litik lezyonlar, çoklu litik lezyonlar ve ekstramedüller hastalığın eşlik ettiği litik lezyonlar şeklinde olan kemik tutulumuna hastaların %29.2'sinde EMD eşlik etmekteydi. Ekstramedüller hastalık, %11.5'inde çoklu yumuşak doku kitlesi, %17.7'sinde tek yumuşak doku kitlesi şeklinde iken %96.4'ünün kemik ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, yeni tanı MM hastalarında beklenen kemik hastalığı ve EMD sıklığı ile örtüşmekteydi (21,22). Basal ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi yeni tanı MM hastalarında EMD %7-13 arasında iken %85'ini kemik ilişkili EMD'nin oluşturması beklenmekteydi. Ayrıca, dirençli hastalık ve kötü prognostik etkisi olan EMD'nin t(14,16) ve t(14,20) ile ilişkili olduğu vurgulanmıştı (23). Çalışmamızda EMD açısından yaş grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ayrıca t(14,16) ve t(14,20) çalışmadığı için bu konu hakkında yorum yapılamadı. Genç hasta terimi, 65 yaşını geçirmemiş hastalar için genellikle kabul edilmekte olup bu konuda kesin bir sınır belirlenmemiştir. Corso ve arkadaşları, hastaların klinik, laboratuvar ve genel sağlıkım özelliklerini 50 yaş sınırına göre değerlendirmiştir (24). Benzer şekilde, Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada >75 yaş hastalar ile kıyaslama yapılırken, Sagaster ve arkadaşları ise hastaları yaşlarına göre üç gruba ayırarak değerlendirmiş, 65 yaş ve üzerini yaşlı hasta olarak kabul etmiştir (25). Bizim çalışmamızda da 65 yaş ve üzeri yaşlı hasta olarak değerlendirilmiştir.

Genç ve yaşlı grup MM hastalarının kıyaslanmasında elde ettiğimiz dikkat çekici bulgu, kemik hastalığının (%87.6'ya karşı %72.8, p=0.011) 65 yaş ve üzeri 103 hastaya kıyasla 65 yaş altı 89 hastada anlamlı olarak daha sık olmasıydı. Multipl miyelom kemik hastalığının patogenezi ni araştıran birçok çalışma, hastalık sebebiyle plazma hücreleri ve mikroçevrenin oluşturduğu sitokin disregülasyonunun, osteoklast/osteoblast dengesi üzerindeki negatif etkisi üzerinde durmaktadır (26,27). Bu açıdan bakıldığında; yaşlı hasta popülasyonu, biyolojik değişimin getirdiği hormonal değişiklikler ve hormonal hastalıklar, mevcut komorbiditeler ve komorbiditelere bağlı ilaç kullanımı, senilite gibi osteoklastik/osteoblastik dengelyi bozabilecek birçok risk faktörlerine sahipti. Dolayısıyla; nispeten eşlik eden ek hastalıkları daha az olan ve kemik döngüsü biyolojik olarak senil faktörlerden daha az etkilenmiş genç hastalar olarak değerlendirdiğimiz bu grupta, kemik hastalığı sıklığını anlamlı yüksek bulmak beklediğimiz bir bulgu değildi. Aslında sonuç; yaş ve MM patolojisinin ilişkisinde, kemik hastalığı açısından, yaşa bağımlı biyoloji dışında patolojik faktörler olabileceği düşüncesinin altını çizmiş oldu.

Literatür taraması yaptığımızda, net ve yeterli veri bulmak konusunda zorlanmamıza rağmen az sayıda çalışmanın olduğunu gördük. Bu da bize sonucun niteliksel olarak değerli olabileceğini düşündürdü. Spesifik olarak, miye-

lomda kemik tutulumunun, osteoklast/osteoblast aktivasyonu, mikroçevre (28-31), genetik faktörler ve bazı genlerin yukarı/aşağı regülasyonu ile ilişkisi birçok çalışma için merak konusu olmuş ve araştırılmıştı (32-35). Yaş ve cinsiyet dağılımını inceleyen ender çalışmalardan birinde Zhang ve arkadaşları 55 yaş altı kadın hastalarda litik kemik hastalığının daha az görüldüğünü ve bunun östrojene yanıt veren bir gen olan Mikrotübül ilişkili Serin/Treonin Kinaz Aile Üyesi 4 (MAST4) ekspresyonundaki artıştan kaynaklanabileceğini savunmuştu (36).

Multipl miyelom, gelişen yeni tedavi seçeneklerine rağmen tam kür sağlanamayan ve beş yıllık genel sağkalımı %49-56 arasında olan bir hastalıktır. Tedavi planı içerisinde, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli bulunmaktadır. Dolayısıyla her hasta için bireysel tedavi planı hazırlanırken yaş önemli bir faktör olmaktadır (37). Günlük pratiğimizde, otolog kök hücre nakli aday olup olmaması, nakil aday olan hastalarda kök hücreyi korumaya yönelik tedavi planları ilk planda yaşa göre şekillenmektedir. Dolayısıyla, genç yaşta tanı alan MM hastalarının da farklı biyolojik yapıları ve öne çıkan klinik semptomları sebebiyle spesifik tedavi stratejilerine ihtiyacı vardır. Dirençli hastalık öngörüsü oluşturan ve kötü prognostik etkisi olan kemik hastalığının 65 yaş altında anlamlı daha sık olması, remisyon indüksiyonu tedavisinde kemik üzerine etkili moleküllerin ön planda tercih edilmesi gerektiği, hatta kemik üzerine etkili moleküller ile daha agresif bir strateji oluşturulmalı sonucunu çıkarabilir. Genellemenin yapmak için elde ettiğimiz sonuç ve diğer çalışmaların verileri henüz yeterli değildir. Bunun için 65 yaş altı özellikle 40 yaş altı hastaları içeren birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız, Türkiye'de tek merkez deneyimini yansıtan, bilimsel anlamda değerli veriler içeren bir çalışmadır. Fakat bu hasta grubunda genel sağkalım ve tedavi stratejilerini inceleyen çalışmalara da ihtiyaç vardır. Çalışmamız verilerinin, bu tür araştırmalar için bir basamak oluşturacağı ve faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve retrospektif çalışmanın tüm kısıtlılıkları bizim çalışmamız için de geçerlidir. Tüm hastaların klinikopatolojik verilerinin ayrıntılarına ulaşamaması nedeniyle hastaların tedavi seçenekleri, tedaviye yanıtları ve survi avantajları bu çalışmada değerlendirilememiştir. Tüm sınırlamalara rağmen genç hasta grubunda klinik profili ve sonuçlarını belirlemek için yapılmış bir çabanın Türkiye verilerini içeren tek merkez deneyimini içermektedir. Toplam hasta sayısı ve her iki gruptaki hastaların orantılı dağılımı, miyelom ilişkili kemik hastalığı açısından elde edilen sonucu dikkat çekici kılmaktadır (Tablo 1, Tablo 2). Altmış beş yaş altında, kemik hastalığı yaşlı MM hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yaygındır, bu da yaşın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir ancak altta yatan etiyolojik faktörlerin çoğunu açıklayamamaktadır. Bu sebeple, araştırmaların çoğalmasına ihtiyaç

vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar no: 2022/514/240/18, Tarih: 28.12.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: ANK, ETE; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: ANK; Verilerin toplanması: ANK, ETE; Makalenin yazımı: ANK; Onaylama: ANK, ETE.

KAYNAKLAR

- Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1983;308(6):314-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM198302103080604>
- 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(1):21-33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
- Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: An overview. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32(1):246-61. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2003.10.005>
- Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* 2002;56(5):223-34. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(02\)00194-4](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(02)00194-4)
- Hewell GM, Alexanian R. Multiple myeloma in young persons. *Ann Intern Med* 1976;84(4):441-3. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-4-441>
- Geetha N, Jayaprakash M, Rekhanair A, Ramachandran K, Rajan B. Plasma cell neoplasms in the young. *Br J Radiol* 1999;72(862):1012-5. <https://doi.org/10.1259/bjr.72.862.10673955>
- Cheema PK, Zadeh S, Kukreti V, Reece D, Chen C, Trudel S, et al. Age 40 years and under does not confer superior prognosis in patients with multiple myeloma undergoing upfront autologous stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(6):686-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.02.013>
- Jurczyszyn A, Davila J, Kortüm KM, Jayabalan DS, Vij R, Fiala M, et al. Multiple myeloma in patients up to 30 years of age: A multicenter retrospective study of 52 cases. *Leuk Lymphoma* 2019;60(2):471-6. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1480766>
- Pydi VR, Bala SC, Kuruva SP, Chennamaneni R, Konatam ML, Gundeti S. Multiple myeloma in young adults: A single center real world experience. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021;37(4):679-83. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01410-3>
- Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: An analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008;111(8):4039-47. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-081018>
- Nakaya A, Kohara T, Shibayama H, Onda Y, Kanda J, Kaneko H, et al. Retrospective multi-center study of Adolescent and Young Adult (AYA) Multiple Myeloma in Kansai Myeloma Forum registry. *Int J Hematol* 2020;112(4):435-8. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02996-6>
- Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30(5-6):493-501. <https://doi.org/10.3109/10428199809057562>
- Yanamandra U, Saini N, Chauhan P, Sharma T, Khadwal A, Prakash G, et al. AYA-myeloma: Real-world, single-center experience over last 5 years. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2018;7(1):120-4. <https://doi.org/10.1089/jayao.2017.0034>
- Sagaster V, Kaufmann H, Odelga V, Ackermann J, Gisslinger H, Rabitsch W, et al. Chromosomal abnormalities of young multiple myeloma patients (<45 yr) are not different from those of other age groups and are independent of stage according to the International Staging System. *Eur J Haematol* 2007;78(3):227-34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00807.x>
- Güneş AK, Gemici Al, Tekinalp A, Gedük A, Özlü C, Çekdemir D, et al. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. İstanbul, Türkiye: Galenos Yayınevi; 2020.
- Mileshkin L, Prince HM. Prince, the adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46(7):951-66. <https://doi.org/10.1080/10428190500085024>
- Shin J, Koh Y, Youk J, Kim M, Kim BS, Choi CW, et al. Clinicopathological characteristics of extremely young Korean multiple myeloma patients: Therapeutic implications. *Korean J Intern Med* 2017;32(4):722-30. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.256>
- Landgren O, Kazandjian D. Diagnosed with myeloma before age 40. *Blood* 2021;138(25):2601-2. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013539>
- Caulier A, Roussel M, Morel P, Lombion N, Branco B, Galtier J, et al. Epidemiological landscape of young patients with multiple myeloma diagnosed before 40 years of age: The French experience. *Blood* 2021;138(25):2686-95. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011285>
- Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, et al. Multiple myeloma in elderly patients: Prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005;75(5):370-5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00532.x>
- Weinstock M, Ghobrial IM. Ghobrial, extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(6):1135-41. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.740562>
- Duek A, Trakhtenbrot L, Avigdor A, Nagler A, Leiba M. Multiple myeloma presenting in patients younger than 50 years of age: A single institution experience. *Acta Haematol* 2021;144(1):58-65. <https://doi.org/10.1159/000507414>
- Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021;11(9):161. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00527-y>
- Corso A, Klersy C, Lazzarino M, Bernasconi C. Multiple myeloma in younger patients: The role of age as prognostic factor. *Ann Hematol* 1998;76(2):67-72. <https://doi.org/10.1007/s002770050365>
- Chen YL, Liu YC, Wu CH, Yeh CM, Chiu HI, Lee GY, et al. Role of BMI and age in predicting pathologic vertebral fractures in newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective

- cohort study. *Hematol Oncol* 2018;36(2):407-15. <https://doi.org/10.1002/hon.2486>
26. Abe M. Bone disease in multiple myeloma and its mechanism. *Clin Calcium* 2006;16(4):565- 71.
 27. Abe M. Cytokines in bone diseases. Cytokines and myeloma bone disease. *Clin Calcium* 2010;20(10):1474-80.
 28. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and bone disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15(5):483-98. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0397-5>
 29. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma bone disease: A comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2021;22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126208>
 30. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH, et al. Pathogenesis and treatment of myeloma-related bone disease. *Int J Mol Sci* 2022;23(6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063112>
 31. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: From bench to bedside. *Blood Cancer J* 2018;8(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0037-4>
 32. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: From biology findings to treatment approaches. *Blood* 2019;133(14):1534-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-852459>
 33. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12761>
 34. Gai D, Chen JR, Stewart JP, Nookaew I, Habelhah H, Ashby C, et al. CST6 suppresses osteolytic bone disease in multiple myeloma by blocking osteoclast differentiation. *J Clin Invest* 2022;132(18). <https://doi.org/10.1172/JCI159527>
 35. Hiasa M, Harada T, Tanaka E, Abe M. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma bone disease. *Jpn Dent Sci Rev* 2021;57:164-73. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.08.006>
 36. Zhang D, Huang J, Zhang W, Pan L, Zhang D, Zhao P, et al. Young female patients with multiple myeloma have low occurrence of osteolytic lesion. *Bone* 2018;110:21-8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.021>
 37. Willan J, Eyre TA, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K. Multiple myeloma in the very elderly patient: Challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2016;11:423-35. <https://doi.org/10.2147/CIA.S89465>