

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MULTİPL MYELOMDA MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME

Dr. Gürsan KAYA

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2024



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

MULTİPL MYELOMDA MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME

Dr. Gürsan KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Pınar ÖZGEN KIRATLI**

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Çalışma boyunca gerek bilimsel gerekse fikirselsanatsal destekleriyle ve değerli bilgileriyle bana yol gösteren, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Pınar Özgen Kıratlı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde fiziki şartların oluşmasında büyük emeği olan başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Fani Bozkurt'a ve görüntü analizi aşamasında fikirlerinden çokça faydalandığım, tez dışında da her açıdan destek bulduğum Prof. Dr. Murat Tuncel'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma için hasta seçiminde yardımcı olan ve klinik bilgi açısından yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Serkan Akın'a ve Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince hem mesleki hem de insani açıdan bilgeliklerinden etkilendiğim, değerli mesleki üstatlarım; Prof. Dr. Belkıs Erbaş'a, Prof. Dr. Meltem Çağlar Tuncalı'ya, Prof. Dr. Ömer Uğur'a, Prof. Dr. Eser Ergün'e ve Prof. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel analiz aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Erdem Karabulut'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmayı şans kabul ettiğim Uzm. Dr. Tuğçe Telli'ye, Uzm. Dr. Mehmet Emin Mavi'ye, Uzm. Dr. Zeynep Işık'a ve Uzm. Dr. Başak Soydaş Turan'a, ayrıca değerli mesai arkadaşlarım Dr. Hasan Pala, Dr. Cansu Güneş, Dr. Oğuz Kodaz, Dr. Cem Türkan, Dr. Yahya Eryılmaz, Dr. Aylin Ormancı ve Dr. Caner Şimşir'e teşekkür ederim.

Görüntüleme aşamasında sarf ettikleri emekleri için Nükleer Tıp PET-BT sekreter, teknisyen, kimyager ve hemşire ekibine teşekkür ederim.

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, hayata karşı direnmeyi, deontolojiyi ve hekimliği öğrendiğim başta Prof. Dr. Nejat Özgül ve Doç. Dr. Tevfik Sözen olmak üzere tüm lisans hocalarıma ve başta Emel Dağkırın Turhal olmak üzere lise öğretmenlerime tüm içtenliklerimle teşekkür ederim.

Son olarak her koşulda hayata birlikte tutduğumuz sevgili kardeşim Türkolog Sunay Kaya'ya çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kaya G., Multipl Myelomda Moleküler Görüntüleme, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Multipl myelom (MM) kemiğin en sık primer malignitesi olup organ hasarıyla seyreden bir plazma hücreli diskrazidir. Hastalığın organ tutulumunu değerlendirmede hem klinik hem laboratuvar hem de görüntüleme bulguları önemli yer tutmaktadır. Görüntüleme yöntemleri arasında başlıca önerilen F18 FDG PET-BT yöntemi olup belli vaka gruplarında FDG'nin hassasiyetinin düşük olabildiği bildirilmiştir. Bu sebeple değerlendirmede IMPeTUs kriterleri kullanımının tetkik hassasiyetini artırdığı gösterilmiştir. Ancak hastalığı değerlendirmede daha hassas olabilecek ajanlar araştırılmaya devam edilmiş olup moleküler görüntüleme yöntemleri arasında kolin bazlı PET ajanları öne çıkmaktadır. F18 Fluorokolin (FCH) PET-BT ile yapılan dar vaka serili çalışmalarda FDG'ye kıyasla FCH'nin tanısal performansının daha iyi olabileceği gösterilmiştir. Amacımız MM hastalarında moleküler görüntülemelerin tanısal performansını ortaya koymak, çekim parametrelerini optimize edecek bulgular elde etmek, yöntemlerin klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini göstermek ve FCH gibi gelecekte pek çok merkezin ulaşabileceği radyofarmasotik ile ilgili öncü bir şekilde literatüre katkı sağlamaktır. Bu sebeple çalışmamızda, FDG ve FCH tetkiklerinin IMPeTUs kriterlerine göre tanısal performansları karşılaştırılmış; bunun yanı sıra her iki yöntemin klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisi araştırılmıştır. Myelomda iskelet sisteminde FCH'nin FDG'ye kıyasla hem vaka hem de bölge bazlı analizde daha hassas bulunmuş olup daha üstün performans göstermiştir. Prognostik önemi olduğu gösterilmiş kemik iliği dışına hastalık yayılımının tespiti amaçlı lenf nodu ve yumuşak doku ayrıca değerlendirilmiş olup her iki yöntem de eşit performans göstermiştir. IMPeTUs önerilerinin FCH'ye uyarlanabildiği gösterilmiştir ancak yaygın hastalık değerlendirmede her iki tetkik için Deauville 3'ün iyi bir kestirim değeri olmadığı bulunmuştur. Görüntüleme ve klinik ilişkisi araştırılmış, FDG'ye kıyasla FCH'de belirlenen tümör yükü ile laboratuvar-klinik bulguları arasında daha belirgin ilişki saptanmıştır. Yöntemi optimize etmek adına FCH için iki zamanlı görüntüleme yapılmış olup; onuncu ve altmışıncı dakikada alınan görüntüler arasında anlamlı fark saptanmaması üzerine tetkikin onuncu dakikada yapılmasının yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca distal alt ekstremitte lezyon saptanan her hastada yaygın hastalık gösterilmiş olmasına dayanarak; çekim alanına standart olarak her hastada distal alt ekstremitenin dahil edilmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak MM'da FDG'de metabolik aktif hastalık gösterilemeyen veya klinik ile uyumsuz sonuçlar verdiği düşünülen olgularda ve özellikle minimal rezidüel hastalığın gösterilmesinde daha üstün performansa sahip olması nedeniyle FCH kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, F18 FCH, F18 FDG, moleküler görüntüleme

ABSTRACT

Kaya G., Molecular Imaging in Multiple Myeloma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Thesis of Residency, Ankara, 2024. Multiple myeloma (MM) stands as the predominant primary malignancy of the bone, characterized by plasma cell dyscrasia and resultant organ damage. The assessment of disease involvement relies on a combination of clinical, laboratory and imaging findings. Among various imaging modalities, F18 FDG PET/CT is commonly recommended, although its sensitivity may be limited in specific case cohorts. Consequently, the utilization of IMPeTUs criteria has been shown to enhance examination sensitivity. Nonetheless, ongoing exploration of molecular agents seeks alternatives with heightened sensitivity in disease assessment, notably choline-based PET agents emerging as prominent candidates within molecular imaging methodologies. Preliminary investigations with F18 Fluorocholine (FCH) PET/CT in limited study cohorts have suggested superior diagnostic performance compared to FDG. Our objective is to delineate the diagnostic efficacy of molecular imaging in MM patients, refine imaging parameters, correlate methods with clinical and laboratory findings and contribute novel insights to radiopharmaceutical literature, particularly regarding agents like FCH anticipated for widespread accessibility in the future. Hence, our study entails a comparative analysis of the diagnostic performances of FDG and FCH examinations according to IMPeTUs criteria. Furthermore, we investigate the associations between both imaging modalities and clinical as well as laboratory parameters. For skeletal assessment, FCH demonstrated higher sensitivity in both case-based and region-based analyses compared to FDG, exhibiting superior performance. Evaluation of extramedullary disease (lymph nodes and soft tissue; which has demonstrated prognostic significance), revealed equivalent performance for both methods. While IMPeTUs recommendations proved adaptable to FCH, Deauville 3 yielded poor predictive value for assessing widespread bone marrow infiltration in both tests. The study delved into imaging and clinical correlation, revealing a stronger association between tumor burden and laboratory-clinical findings with FCH compared to FDG. To refine the methodology, FCH imaging was conducted at two time points and analysis indicated no significant disparity between images obtained at the tenth and sixtieth minutes, suggesting that imaging at the tenth minute may suffice. Moreover, considering the consistent observation of widespread disease in patients with distal lower extremity lesions, it was concluded that inclusion of the distal lower extremity in imaging protocols for every patient is unnecessary as a standard practice. Conclusively, FCH emerges as a viable option in MM, particularly when FDG fails to demonstrate metabolic activity or yields clinically inconclusive results and notably excels in detecting minimal residual disease.

Keywords: Multiple myeloma, F18 FCH, F18 FDG, molecular imaging

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hastalığın Tanımı	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Etiyoloji	3
2.3.1 Patofizyoloji	3
2.4 Klinik Prezantasyon	6
2.4.1 Semptomlar	6
2.4.2 Laboratuvar	7
2.5 Görüntüleme: Radyolojik Yöntemler	8
2.5.1 Düz Grafiler	9
2.5.2 Düşük Doz Tüm Vücut BT	9
2.5.3 Difüzyon Ağırlıklı Tüm Vücut MRG	10
2.6 Görüntüleme: Moleküler Yöntemler	13
2.6.1 Kemik Sintigrafisi	13
2.6.2 F18 Tüm Vücut FDG PET-BT	13
2.6.3 F18 Fluorokolin PET-BT (FCH)	15
2.7 Tanısal Kriterler	18
2.8 Tedavi Yöntemleri	20
2.8.1 Üçlü Rejimler	21
2.8.2 Dörtlü Rejimler	21
2.8.3 Çoklu Rejimler	21
2.8.4 Otolog Kök Hücre Transplantasyonu (OKİT)	22
2.9 Minimal-Ölçülebilir Rezidüel Hastalık	22
2.10 Risk Değerlendirmesi ve Evreleme	23
BİREYLER VE YÖNTEM	24
3.1 Hastalar	24
3.2 Yöntem ve Veri Toplama	24

3.2.1	Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bilgilerin Toplanması & Değerlendirilmesi	24
3.2.2	Görüntülerin Seçimi	24
3.2.3	Görüntülerin Değerlendirilmesi	25
3.3	İstatiksel Analiz	27
BULGULAR		29
4.1	Hastaların Demografik ve Klinik Bilgileri	29
4.2	Kemik İliği İncelemesi	30
4.3	Laboratuvar	30
4.3.1	Hemogram Parametreleri	30
4.3.2	Biyokimyasal Parametreler	31
4.3.3	Elektroforez-İmmüfiksasyon ve İmmünoglobulinler	32
4.3.4	Akım Sitometri	33
4.3.5	24 Saatlik İdrar Tetkiki	33
4.4	Görüntüleme	34
4.4.1	Düşük Doz BT	34
4.4.2	FDG PET-BT	35
4.4.3	FCH PET-BT	36
4.5	Görüntüleme Bulguları: Karşılaştırmalı Değerlendirilme	38
4.5.1	FDG PET-BT ve FCH PET-BT	38
4.5.2	Vaka Örnekleri ve Bölge Bazlı Değerlendirme	41
4.5.3	Karşılaştırmalı Değerlendirme	46
TARTIŞMA		50
5.1	Klinik-Laboratuvar ve Görüntüleme ile İlişkisi	50
5.1.1	Demografik Bilgiler ve Kemik İliği	50
5.1.2	Hemogram	50
5.1.3	Biyokimyasal Parametreler	51
5.1.4	Elektroforez, İmmüfiksasyon ve İmmünoglobulinler	52
5.1.5	Akım Sitometri ve MRD	52
5.1.6	İdrar Proteinleri	53
5.2	Görüntüleme Bulguları ve Karşılaştırılması	53
5.2.1	Düşük Doz BT	53
5.2.2	FDG PET-BT ve FCH PET-BT	53
5.3	Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları	56
SONUÇ VE ÖNERİLER		57
KAYNAKLAR		58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AE	Alt Ekstremitte
AKT	Protein Kinaz B
ALP	Alkalen Fosfataz
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
BRAF	Serin/Treonin-protein Kinaz B-Raf.
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C11	Karbon-11
CHK	Kolin Kinaz
CI	Güven Aralığı
CRAB	Hiperkalsemi, Renal Yetmezlik, Anemi, Kemik Tutulumu
CRP	C-Reaktif Protein
CXCR4	Kemokin Reseptör Tip 4
Dis.	Distal
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DS	Deauville Skoru
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Oranı
F18	Flor-18
FCH	Flor-18 Fluorokolin
FDG	Flor-18 Fluorodeoksiglukoz
FISH	Flöresan In-Situ Hibridizasyon
FLC	Serbest Hafif Zincir
Ga68	Galyum-68
GE	General Electric
GFR	Glomerüler Filtrasyon Oranı
IBM	The International Business Machines Corporation
IMPeTUs	The Italian myeloma criteria for PET use
IMWG	International Myeloma Working Group

ISS	International Staging System
IV	Intravenöz
Kra.	Kraniyum
KRAS	Kristen Rat Sarkom Virüsü (gen)
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LN	Lenf Nodu
Maks.	Maksimum
MAPK	Mitojen Aktive Protein Kinaz
MDE	Myeloma Defining Event
MGUS	Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati
Min.	Minimum
MIP	Maksimum İntensite Projeksiyon
MM	Multipl Myelom
MRD	Minimal Rezidüel Hastalık
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MYC	MYC proto-onkogen protein
MYRADS	Myeloma Response Assessment and Diagnosis System
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NETPET	Nöroendokrin Tümör PET skoru
NFKB	Aktive B hücrelerinde - Nükleer Faktör kappa-hafif-zincir
NGF	Yeni Jenerasyon Akım Sitometri
NGS	Yeni Jenerasyon Genetik Sekanslama
NRAS	Nöroblastom Viral Onkogen
OKİT	Otolog Kemik İliği Kök Hücre Nakli
OS	Toplam Sağkalım
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
PACE	Sisplatin, Doksorubisin, Siklofosamid ve Etoposit
Pelv.	Pelvis
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi

PI3K	Fosfo-inositol 3 Kinaz
Pro.	Proksimal
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Reciever Operator Characteristics
SD	Standart Sapma
SIOPEN	International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group
SLAMF	Lenfosit Aktivasyon Sinyal Molekül Yolağı
SMM	Smouldering Multipl Myelom
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAT	Signal Transducer And Activator Of Transcription
SUV	Standart Tutulum Değeri
Tor.	Toraks
TP53	Tümör protein 53
USA	Birleşik Devletler
ÜE	Üst Ekstremité
VC	Değişken Zincir
VDJ	Aşırı Değişken Bölge
VDT	Bortezomib, Dekzametazon, Talidomid
Ver.	Vertebra
VR	Değişken Bölge

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Normal F18-Fluorokolin Biyodağılımı	17
Şekil 2.2 Transplantasyona uygun yeni tanı hastalarda tedavi şeması	20
Şekil 2.3 Transplantasyona uygun olmayan yeni tanı hastalarda tedavi şeması	21
Şekil 4.1 Kemik İliği Malign İnfiltrasyon Oranı (%) Dağılımı Grafiği	30
Şekil 4.2 İmmünfiksasyon Elektroforezi Oransal (%) Dağılım Grafiği	33
Şekil 4.3 FDG ve FCH'de Bölge Bazlı Odak Saptanan Hasta Sayısı Isı Haritası	40
Şekil 4.4 mPET1, Diskordan Lokal Hastalık Vaka Örneği, Biyokimyasal Nüks	41
Şekil 4.5 mPET1, Diskordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Biyokimyasal Nüks	42
Şekil 4.6 mPET2, Diskordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Yeni Tanı	43
Şekil 4.7 mPET2, Diskordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Yeni Tanı	43
Şekil 4.8 mPET3, Konkordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Yeni Tanı	44
Şekil 4.9 FDG PET-BT Bölge Bazlı İlişki Isı Haritası	45
Şekil 4.10 FCH PET-BT Bölge Bazlı İlişki Isı Haritası	45
Şekil 4.11 Passing Bablok Regresyon Analizi	46
Şekil 4.12 Bland Altman: Toplam SUVmaks Skorları Arasında FCH - FDG Farkı	46
Şekil 4.13 ROC Analizi	47
Şekil 4.14 FDG ve FCH Çalışmalarının Bölge Bazlı Korelasyonu	47

TABLOLAR

Tablo 2.1 MYRADS Kriterleri	12
Tablo 2.2 IMPeTUs Kriterleri	14
Tablo 2.3 Deauville Skoru	14
Tablo 2.4 Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması	15
Tablo 2.5 Plazma Hücre Diskrazileri Tanı Kriterleri	19
Tablo 2.6 ISS Kriterleri	23
Tablo 2.7 R-ISS Kriterleri	23
Tablo 3.1 Görüntü Seçim Kriterleri	25
Tablo 3.2 FCH için optimize edilmiş Deauville Skoru	25
Tablo 3.3 Değerlendirilen Bölgeler	26
Tablo 3.4 Kemikteki Odakların Skorlanması	26
Tablo 3.5 Yumuşak Doku Odaklarının Skorlaması	27
Tablo 3.6 mPET Skoru	27
Tablo 4.1 Demografik ve Klinik Bilgiler	29
Tablo 4.2 Tam Kan Sayımı ve Sedimantasyon Değerleri	31
Tablo 4.3 Biyokimyasal Değerler	32
Tablo 4.4 İmmünoglobulinler ve Hafif Zincir Değerleri	32
Tablo 4.5 İdrar Biyokimyası Sonuçları	34
Tablo 4.6 Düşük Doz BT Değerlendirme Sonuçları	34
Tablo 4.7 FDG: Kemik İliği Deauville Skorları	35
Tablo 4.8 FDG: Tüm Vücut Kemik Tutulumu Değerlendirmesi	35
Tablo 4.9 FDG: İskelet Sisteminde Bölge Bazlı Odak Saptanan Hasta Sayıları	36
Tablo 4.10 FDG: Yumuşak Dokuda Odak Saptanan Hasta Sayısı	36
Tablo 4.11 FCH: Kemik İliği Deauville Skorları	37
Tablo 4.12 FCH: Tüm Vücut Kemik Tutulumu Değerlendirmesi	37
Tablo 4.13 FCH: İskelet Sisteminde Bölge Bazlı Odak Saptanan Hasta Sayıları	38
Tablo 4.14 FCH: Yumuşak Dokuda Odak Saptanan Hasta Sayısı	38
Tablo 4.15 BT, FDG ve FCH: IMPeTUs Bazlı Karşılaştırma	39
Tablo 4.16 FCH ve FDG: İskelet ve Yumuşak Doku Tutulumu Karşılaştırması	39
Tablo 4.17 mPET Skorlarına Göre Hasta Sayıları	41
Tablo 4.18 Görüntüleme Yöntemlerinin Performansları	48
Tablo 4.19 hTepe Skoru ve Laboratuvar	48
Tablo 4.20 Görüntüleme Bulguları ile İlişkili Bulunamayan Parametreler	49

GİRİŞ

Multipl Myelom (MM) altıncı dekatta çoğunlukla erkek cinsiyette baskın olarak görülen bir plazma hücreli diskrazi olup kemiğin en sık primer malignitesi olarak nitelendirilmektedir. Hastalığın patofizyolojik süreci içerisinde organ tutulumları geniş bir yer tutmakta olup; kemik-kemik iliği, böbrek başlıca hedef organlardır. Hastalığın organ tutulumu değerlendirme amaçlı pek çok laboratuvar ve görüntüleme testi kullanılmakta olup kullanılan hibrit yöntemlerin başında Flor-18(F18) Fluorodeoksiglikoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) gelmektedir. Güncel durumda FDG'nin hassasiyetinin düşük olduğu durumlar bildirilmesi üzerine; başka metabolik görüntüleme yöntemleri araştırılmakta olup F18 işaretli Fluorokolin PET-BT (FCH) bu radyofarmasötikler içerisinde yer almaktadır.¹⁻⁴

Glikoz metabolizmasının bir yansıması olan FDG'den farklı olarak FCH lipit metabolizmasını yansıtmakta olup literatürde insidental olarak MM hastalarında hastalık tutulumunu saptanmasıyla bu hastalık grubunda kullanılabileceği fikri ortaya atılmış, birkaç dar vaka serili hasta grubunda FDG'den hassasiyet olarak daha üstün olabileceği öne sürülmüştür. FCH günümüzde her kliniğin FDG kadar kolay ulaşabileceği bir radyofarmasötik değildir ancak, kullanımı - yaygınlığı günden güne artmakta ve endikasyonları çeşitlendikçe de erişimi kolay hale gelmektedir. Bu nedenle FCH ile MM değerlendirmesi yakın gelecekte önemli bir konu haline gelecektir. Literatürdeki çalışmaların kısıtlılığı göz önüne alındığında hem FCH için ideal çekim parametreleri oluşturmada hem değerlendirme kriterleri öne sürmede hem de FCH'nin performansını ortaya koymada karşılanmamış bir ihtiyaç olduğu söylenebilir.⁵

Merkezimiz FCH'ye erişebilen öncül merkezler arasında olup yenilikçi çalışmamız FDG ve FCH PET-BT tetkiklerinin multipl myelom hastalığını değerlendirmedeki performansını araştırmayı ve görüntüleme-klinik-laboratuvar ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu sayede FCH PET-BT'nin multipl myelom hastalarında kullanımına ilişkin, literatüre önemli katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

2.1 Hastalığın Tanımı

Multipl myelom veya myeloma (MM) sitogenetik heterojen atipik plazma hücrelerinin klonal çoğalmasıyla ortaya çıkan bir tür hematopoetik sistem malignitesidir. Hastalığın tanımlanması için patolojik olarak atipik plazma hücrelerinin gösterilmesi yanı sıra hastalık spesifik semptomların ve organ hasarlarının da olduğu ortaya konmalıdır. Atipik plazma hücreleri M proteini ismi verilen genellikle monoklonal immünoglobulin ağır ve/veya hafif zincir üretimi göstermektedir. Bu proteinler 1960'lı yıllarda ilk olarak Jan Waldenström tarafından serumda tanımlanmıştır. M proteini günümüzde plazma hücresi diskrazilerinde tanıya götürecek ilk belirteçlerden biri olarak kullanılmaktadır. ¹

Herhangi bir semptomu ve organ hasarı olmayan hastada bu bulgu önemi belirsiz gammopati (MGUS) olarak isimlendirilmektedir. Hastada MM ilişkili kemik, böbrek gibi organ tutulumları, serum kalsiyum yüksekliği ve anemi gibi bulgular saptandığında MGUS'un MM'ye ilerlemiş olduğu görülür. Hastalık genellikle kemik-kemik iliği tutulumuyla başlar, üretimi artan proteinler ise diğer dokularda amiloidopatiye sebep olur. Uzak organ tutulumu açısından böbrekler risk altındaki organlardır. Hastalığın sebep olduğu, ağrı, yorgunluk halsizlik ile başlayan ve organ yetmezliğine varan patogenezi göz önüne alındığında; hastalığın yol açtığı organ hasarından kaçınmak, sağ kalımı ve yaşam kalitesini artırmak tedavi hedeflerinin başında yer alır. ^{1,2}

2.2 Epidemiyoloji

MM günümüzde en sık primer kemik malignitesi ve ikinci en sık hematolojik malignitesidir. İnsidansı 100 000'de 5 olup yaş ile birlikte artmaktadır. Tanı anında ortanca yaş 69-70 olarak bildirilmiştir. Myelomaya geçiş fazı olarak MGUS ve sonraki basamak olan Smouldering Myeloma (SMM) fazları da ilerleyen süreçte önemli bir yer tutmaktadır. Myeloma dönüşme MGUS için yılda yaklaşık %1 ve SMM için %10 oranında olarak bildirilmiştir. ^{1,6}

2.3 Etiyoloji

MM için etiyolojide pek çok hastalıkta olduğu gibi multifaktöriyel zeminden bahsedilmektedir. Altta yatan genetik ve çevresel pek çok faktör ortaya atılsa da kesin sebep hala net değildir. Yaş ile birlikte insidans artışı yaşı bir risk faktörü olarak ortaya koymaktadır. Aynı zamanda erkek cinsiyet de risk faktörleri arasındadır. Yine hiperdiploidi ve ikincil translokasyonlar gibi altta yatan pek çok genetik faktör olduğu da bildirilmiştir. Genetik anomalilerin yanı sıra hücreler arası etkileşimlerin ve sitokinlerin rol oynadığı kemik iliği mikroçevresi de hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır.¹

2.3.1 Patofizyoloji

Hastalığın ortaya çıkma sürecindeki patofizyolojisini etkileyen unsurlar arasında en sık genetik arka plan suçlanmaktadır. Bu sebeple normal plazma hücrelerinin fonksiyonu, genetik arka plan ve kemik iliği mikroçevresi birlikte özetlenmiştir.^{1,2}

2.3.1.1 Normal Plazma Hücre Fonksiyonu ve İmmüoglobulinler

Plazma hücreleri hematopoetik sistemde B lenfosit hücrelerinin farklılaşmasıyla meydana gelir. Bu hücrelerin ana fonksiyonu bağışıklık sisteminde hafıza hücreleri gibi davranarak antijenlere spesifik antikorlar üretmektir. Antikorlar genellikle immüoglobulinler ile eş anlamda kullanılmaktadır. İnsanda immüoglobulinler; sadece monomerik yapıda olan IgG, IgD, IgE, monomerik-dimerik yapıda IgA, ve monomerik-pentamerik yapıda olan IgM şeklinde 5 sınıfa ayrılmaktadır. Kanda en fazla miktarda IgG tipi immüoglobulinler bulunmakta olup opsonizasyondan sorumludur. IgE tipi antikorlar alerjik ve parazitik süreçlerde görev alırlar. IgA tipi antikorlar salgılarda ve mukozalarda bulunur. IgM tipi antikorlar genellikle bir antijene karşı ilk sentezlenen antikordur. IgD'nin ise kanıtlanmış net bir fonksiyonu bilinmemektedir.^{7,8}

Bir immünoglobulin monomerinde 2 ağır ve 2 hafif olmak üzere 4 peptid zinciri bulunur. Bu peptidlerin Y şeklinde konfigürasyonu ise Fab ve Fc ismi verilen 2 ayrı fonksiyonel üniteye ayrılır. Fab (*antigen binding fragment*) bölgesi hem ağır hem hafif zincirin katkı sunduğu antijenlere bağlanan kısımdır, Fc (*crystallizable fragment*) kısmı ise sadece ağır zincirin katkı sunduğu, bağışıklık sisteminin fagositler ve antijen sunucu hücreler gibi diğer elemanlarına bağlanan kısımdır. Fab kısmında antikörlerin spesifik antijenlere bağlanmasını sağlayan bölgeye ise “*hypervariable region*” denen oldukça farklı konformasyonlar gösteren uç bölge bulunmaktadır.⁸

Hafif zincirde kappa (κ) ve lambda (λ) olmak üzere 2 önemli kısım vardır. Kappa lokusu 2p11.2 kromozomunda; lambda lokusu ise 22q11.2 kromozomunda bulunur. Ağır zincir (IgH) lokusu ise 14q32.33 kromozomunda bulunmakta olup sentezinde hafif zincirden daha kompleks gen segmentleri kullanılır.⁸

2.3.1.2 Genetik Arka Plan

MM patogenezi için genomik kararsızlık oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Bu kararsızlıklar arasında translokasyonlar, kopya numarası anormallikleri ve somatik mutasyonlar yer alır. Hastalık kendi içindeki alt klonlar arasında da heterojen olup hücre serileri arasında farklı mutasyonların geliştiği söylenebilir. Tüm genom sekanslama tekniği sayesinde, son yıllarda hastalığın genomik paternleri ortaya koymadaki başarı artmıştır. Günümüzde tüm genom sekanslama sayesinde; floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğinden daha hassas bir şekilde immünoglobulin ağır zincir geni (IgH) translokasyonlarını ve hiperdiploidiyi tespit etmek mümkündür.¹

2.3.1.2.1 Kromozom Anomalileri

Myelom 14. kromozomda yerleşimli IgH geni translokasyonları (hastaların %5'i) ve hiperdiploidi (hastaların %50'si) temel alınarak iki genetik gruba ayrılmaktadır. Bu iki genetik değişim MM patogenezinde iki ayrı kilit taşı olarak değerlendirilmektedir. Ancak %5 oranında myelom hastasında bahsi geçen kromozom anomalileri saptanmamaktadır.¹

2.3.1.2.2 IgH Translokasyonları

Germinal merkezde B lenfositlerinin gelişimi esnasında IgH geninde genetik düzenleme olmaktadır. İlk olarak somatik hipermutasyon sayesinde aşırı değişken bölgede (*hypervariable region*/VDJ) yeniden düzenlemeler gerçekleşir. Daha sonra hücreler farklı izotipte antikorlar üretmek için sınıf değişimine (*class-switch recombination*) giderler. Bu iki süreçte de DNA'da çift zincir kırıkları ortaya çıkar. Her ne kadar tamir mekanizmaları aktif olarak görev alsalar da bu süreçte beklenmedik translokasyonlar ve yeniden bağlanmalar gözlenebilir.¹

En sık rastlanan IgH translokasyonları t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16), ve t(14;20) şeklinde bildirilmiştir. Bu sebeple bağlı olan bir onkogenin fazlaca ekspresyonu gündeme gelmektedir. Bu sürecin çıktısı da genellikle hücre döngüsünde görev alan siklin D (*cyclin D*) proteininin fazla üretimi ve bu sebeple hücre bölünmesinin kontrolsüz desteklenmesidir.¹

2.3.1.2.3 Hiperdiploidi

Hiperdiploidi olan hastalarda tek sayılı kromozomların (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, ve 21) sayılarında artış vardır. Hücrelerde 48 ile 75 arasında değişen miktarda kromozom bulunur. Altta yatan sebep bilinmemekle birlikte genellikle başarısız mitoz bölünmeler suçlanmaktadır. Hiperdiploidi ile giden olgularda klinik prezentasyon heterojen olmakla birlikte IgH anomalilerine göre daha iyidir. Bu grup bozukluklarda klinik genellikle immüoglobulin G (IgG) kappa myelom tipiyle seyretmektedir.¹

2.3.1.2.4 İkincil Translokasyonlar

IgH değişimleri ve hiperdiploidinin yanı sıra tanı anında kromozomal materyallerin kaybı/kazancı da görülmektedir. Örneğin; 8. kromozomdaki MYC geninin translokasyonları tanı anında %18 oranında, nüks hastalıkta %50 oranında saptanmaktadır.¹

2.3.1.2.5 Somatik Mutasyonlar

Yeni jenerasyon sekanslama (NGS) tekniğiyle myelom hastalarında somatik mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Örneğin; MAPK, NFKB sinyal yolları, DNA tamir genleri ve RNA düzenleme genleri, myelomda mutasyonların sıkça saptandığı genlerdir. Hastaların %50'sinde KRAS ve NRAS genlerinde mutasyon saptanmaktadır. Ayrıca hastaların %10 kadar kısmında BRAF gen mutasyonu da saptanmaktadır. TP53, KRAS, STAT3, CXCR4 genleri daha kısa sağ kalımla ilişkili bulunmuş olup genetik değişimleri prognoza katkısı olduğu gösterilmiştir.¹

2.3.1.3 Kemik İliği Mikroçevresi

Normal kırmızı kemik iliği hematopoetik kök hücreleri (%60) ve bu hücreleri destekleyici mikroçevreye ait hücreleri (yağ hücresi gibi, %40) barındıran cilt gibi yaygın bir organ olarak kabul edilmektedir. Genellikle erişkinde proksimal apendiküler ve aksiyel kemiklerde kırmızı kemik iliği gözlenmektedir. Myelom patogenezinde genetik değişikliklerin yanı sıra kemik iliği mikroçevresindeki hücre oranları (yağ hücresi oranı), hücre-hücre etkileşimleri, adhezyon molekülleri ve kemokinler gibi kemik iliği nişindeki öğeler kök hücreler gibi malign hücrelerin de büyüme ve gelişimini destekleyici rol oynamaktadır. Ayrıca myelom özelinde immün tolerans ve immünoparezi de malign hücre çoğalmasına yol açmaktadır.⁹

2.4 Klinik Prezantasyon

2.4.1 Semptomlar

Hastalarda görülen en yaygın semptomlar; halsizlik, yorgunluk ve kemik ağrılarıdır. Semptomların ardında yatan süreçler anemi, hiperkalsemi ve kemik tutulumudur. Bu bulgu ve semptomların yanında sık enfeksiyon geçirme, böbrek yetmezliği, amiloidoz ve anormal kanama yer alır. Vakaların %2'lik bir kısmı ise tromboemboli gibi hiperviskozite semptomları göstermektedir. Klinik prezantasyon laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla korele edilmelidir.^{1,7,10}

2.4.2 Laboratuvar

2.4.2.1 Paraproteinemi

Hastaların kan ve idrar immünoglobulin elektroforezi yapılarak paraprotein varlığı araştırılmalıdır. Bahsi geçen paraprotein genellikle IgG tipi olmaktadır. Hastaların benzer bir kesiminde herhangi bir paraprotein saptanamamakta olup bu grup hastalar non-sekretuvar olarak gruplandırılmaktadır. Paraproteinler serbest hafif zincire göre alt tiplendirilmektedir.⁷

2.4.2.2 Serum Hafif Zincir Yüksekliği

Serbest immünoglobulin hafif zincir yüksekliği, plazma hücreleri tarafından ağır zincir ile eşleşmemiş, yani serbest halde dolaşımda olan kappa ve lambda hafif zincir proteinleridir. Bu proteinlerin miktarı böbrek yetmezliğinde de kanda yükselebilirler. Ancak kappa/lambda oranı paraproteinemilerde değişirken böbrek yetmezliğinde sabit kalır. Bu sebeple kappa, lambda ve kappa/lambda oranı malign paraproteinemilerde, serumda takip parametresi olarak kullanılmaktadır.⁷

2.4.2.3 Serum İmmünoglobulinleri

Normal IgG, IgA ve IgM düzeyleri immünoparezi gelişmesi nedeniyle azalabilir. Ancak immünfiksasyonda belirlenmiş ilgili immünoglobulin miktarı ve hafif zincir tipi artış göstermektedir. Vakaların 2/3'ünde bu artışı takiben, idrarda Bence Jones proteinleri olarak isimlendirilen serbest hafif zincirler saptanmaktadır.⁷

2.4.2.4 Tam kan sayımı

Hastalarda genellikle normokromik normositer-makrositer anemi görülür. Rulo formasyonu artar. İleri vakalarda nötropeni görülebilir. Akım sitometride %15 oranında atipik plazma hücreleri görülebilir ve bu oran yüksek hassasiyetli ileri tekniklerle %50'yi bulabilir. İmmüoglobulinlerdeki eritrositleri iten kuvvetin kaybı (zeta potansiyeli) ile belirgin atar ve sedimantasyon değeri (ESR) artış gösterir.⁷

2.4.2.5 Kemik iliği:

Kemik iliği incelemesinde, %10 ve üzeri atipik plazma hücre infiltrasyonu myelom için kriter olmakla birlikte; genellikle bu oran %20'nin üzerindedir. İmmün fenotiplendirmede ise; tipik olarak CD 38, CD 138, CD 45 yükseklikleri saptanmaktadır. Anti CD 138 yüksekliği atipik plazma hücre sayısını göstermede kullanılmaktadır.⁷

2.4.2.6 Diğer biyokimyasal belirteçler:

Hastaların yaklaşık yarısında serum kalsiyum yüksekliği saptanmaktadır. Serum alkalen fosfataz (ALP) genellikle normaldir. %20 hastada kreatinin yüksekliği saptanmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde laktik dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve albumin düşüklüğü saptanmaktadır. Yine serumda β 2 mikroglobulin düzeyleri yüksekliği saptanabilir.⁷

2.5 Görüntüleme: Radyolojik Yöntemler

Kemiğin en sık primer malignitesi olan MM'da görüntüleme hastalık evrelemesinde önemli bir yer tutmaktadır. Tarihsel olarak düz grafi ile kemik serileri ile başlanmış olup günümüzde düşük doz tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT), tüm vücut difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), düşük doz BT veya MRG eşliğinde F18 florodeoksiglukoz ile verteksten ayak ucuna kadar pozitron emisyon görüntüleme (FDG PET-BT veya PET/MRG) teknikleri; uluslararası kılavuzlarda yerini almış ve etkinliği ispatlanmış yöntemlerdir.^{11,12}

2.5.1 Düz Grafiler

Tarihi anlamda ilk sıralarda yer alsa da günümüzde kemik seri grafileri yerini daha modern tetkiklere bırakmıştır. 2 boyutlu olarak başta aksiyel olmak üzere tüm iskelete yönelik seriler elde olunarak değerlendirilir. Avantajları arasında ucuz olması ve kolay ulaşılır olması söylenebilirken, dezavantajları arasında çekim süresinin uzun olması, hassasiyetinin düşük olması ve değerlendiren bağımlı olması, lezyonları tespit edebilmek için %50 oranında kortikal kemik resorpsiyonu gerekmesi yer alır. Diğer yöntemlerin olmadığı merkezlerde evreleme amaçlı kullanılabilir ancak tedavi yanıtı değerlendirme mümkün değildir.¹²

2.5.2 Düşük Doz Tüm Vücut BT

Bilgisayarlı tomografi (BT) dışardaki bir katot tüpünden elde edilen X ışınlarının hastaya uygulanması ve hasta tarafından soğurulan kısmın belli yöntemlerle hesaplanıp bu bilgileri 3 boyutlu görüntüler haline getirmeye yarayan bir tekniktir. Vasküler yapıları veya dokuların kanlanma durumlarını denetlemek için intravasküler kontrast maddeler kullanılarak da çekimler yapılabilmektedir. Kontrastlı çalışmalar genellikle ilgili organa-sisteme yönelik olarak uygulanmaktadır (ör; toraks, abdomen-pelvis vb.). Ancak gelişmiş sistemlerde daha geniş alanlara yönelik de kontrast kullanımı mümkün olmaktadır. Kontrast olmadan elde edilen çalışmaların başında ise tüm vücut BT gelmektedir. Bu tetkik myelom hastalarında geleneksel kemik serilerinin yerini almıştır.^{12,13}

Tüm vücut BT tetkikinde; herhangi bir hasta hazırlığına ihtiyaç duymaksızın intravenöz (IV) kontrast madde kullanmadan, verteksten ayak ucuna kadar elde olunan, düşük radyasyon dozuyla uygulanan, öncelikle kemik görüntülemeye yönelik ancak dolaylı olarak da yumuşak dokular hakkında kısıtlı da olsa bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme alanına mutlaka her ne kadar artefaktlara yol açsa da kollar da dahil edilmelidir.^{12,13}

Değerlendirme sırasında kemikler ve kemik iliği hedef organ olmalıdır. 5 mm'den küçük veya büyük şeklinde kemiklerdeki litik ve sklerotik lezyonları, intramedüller mesafede yağlı kemik iliğindeki hiperdens değişiklikleri ve mümkün olduğunca ekstramedüller hastalık açısından şüpheli bulguları rapor etmek gerekmektedir. Ayrıcı iskelet sistemindeki kırık riski oluşturacak lezyonları, yumuşak doku komponenti olan ekspansil odakları ve patolojik kırıkları göstermek de hastanın tedavisini yönlendirmek için önemlidir. Düşük doz BT fonksiyonel bir görüntüleme tekniği olmadığından tedavi yanıtını değerlendirmek için yetersiz kalmaktadır.^{12,13}

2.5.3 Difüzyon Ağırlıklı Tüm Vücut MRG

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyofrekans ve manyetik alanda hidrojen atomlarının farklı relaksasyon değerleri vermesi mantığına dayanan yumuşak doku hassasiyeti oldukça yüksek büyük oranda anatomik ve kısmen fonksiyonel bilgi verebilen görüntüleme yöntemidir. Tıpkı BT'de olduğu gibi kontrastlı (gadolinium bazlı) veya kontrastsız olarak anatomik bölgelere yönelik çalışmalar mümkün olmaktadır. Bunun yanında hücre sel yoğunluk hakkında bilgi veren serbest suyun difüzyonunu ölçme tabanlı difüzyon görüntüleme teknikleri de günümüzde kendine yaygın uygulama alanı bulmuştur. Tıpkı tüm vücut BT'de olduğu gibi MRG ile de tüm vücut MRG görüntüleme mümkün olup bu çalışmaya difüzyon ağırlıklı sekansları eklemek de mümkündür. MRG tekniğinin BT'ye kıyasla iyonize radyasyon içermemesi, çok daha yüksek yumuşak doku hassasiyeti sunması anatomik görüntüleme yöntemleri arasında MRG'yi bir adım öne çıkarmaktadır. Myelomda lezyonların kemik iliğinden başlayıp kortikal kemik resorpsiyonunu daha geç dönemde yapması, MRG'nin myelomda daha yüksek hassasiyet ile bilgi vereceği öngörüsünü ortaya atar. Bu sebeple MRG myelomda altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir.^{12,14}

BT tetkikinde kemiklerde litik lezyonların görüntülenebilmesi için kortikal kemiğin %50 oranında resorbe olması gerektiğinden BT ile myelom evrelendirmesinin hassasiyetinin düşük olacağı söylenebilir. Bu sebeple özellik kemik iliği görüntülemede MRG'nin üstünlüğü de göz önüne alındığında, tüm vücut MRG'nin myelom evrelemesinde tüm vücut BT tetkikinden daha hassas olacağı kabul edilmiştir.

Tedavi yanıtı değerlendirmede ise difüzyon ağırlıklı sekansların gündeme gelmesiyle MRG, BT'ye kıyasla çok daha sağlıklı veriler sunmaktadır.^{13,14}

Değerlendirme sırasında kemikler ve kemik iliği yanı sıra ekstramedüller dokular da hedef olmalıdır. 5 mm'den küçük veya büyük şeklinde kemik iliğindeki lezyonları, intramedüller mesafede yağlı kemik iliğindeki T1 hipointens değişiklikleri ve mümkün olduğunca ekstramedüller hastalık açısından şüpheli bulguları rapor etmek gerekmektedir. Ayrıcı iskelet sistemindeki kırık riski oluşturacak lezyonları, yumuşak doku komponenti olan ekspansil odakları ve patolojik kırıkları göstermek de hastanın tedavisini yönlendirmek için önemlidir. Tedavi yanıtını değerlendirirken ihtimaller üzerine dayanan MY-RADS kriterlerinin kullanımı da önerilmektedir (Bkz. Tablo 2.1).^{14,15}

Tablo 2.1 MYRADS Kriterleri

MYRADS	Kategori	Açıklama
1	Yanıt verme ihtimali yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Öncesinde hastalığın infiltrate ettiği kemik iliği alanlarının normal görünümüne gelmesi. • Lezyon sayısında belirgin azalma. • Yumuşak doku lezyonlarının boyutlarında ve sayısında azalma. • Odaksal lezyonların çevresinde yağ intensitesi oluşumu. • ADC değerinde artış ≤1400 µm²/sn'den >1400 µm²/sn'ye
2	Yanıt veriyor olabilir	<ul style="list-style-type: none"> • Lezyonlarda kategori 1'e kıyasla müphem bir düzelme görülmesi. • ADC değerinde %25'ten fazla ancak %40'tan daha az bir yükseliş tespiti. • Yumuşak dokuda RECIST 1.1'e göre kısmi yanıtta daha az düzeyde iyileşme.
3	Değişiklik yok	<ul style="list-style-type: none"> • Gözlenir değişikliğin olmaması.
4	Progrese oluyor olabilir	<ul style="list-style-type: none"> • Kategori 5'e göre daha belirsiz progresyon düşündürecek bulgular. • Yumuşak doku lezyonlarında RECIST 1.1'e göre progresif hastalık kriteri olamayacak yeni bulgular.
5	Progrese olma ihtimali yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Müdahale gerektirecek (radyoterapi veya cerrahi) yeni bulguların meydana gelmesi. • Odaksal lezyonların yaygın-diffüz hale gelmesi. • Yeni yumuşak doku lezyonu ortaya çıkması. • ADC değeri 600-1000 µm²/sn. olan yeni lezyon veya bölge oluşumu.

MRG her ne kadar altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilse de belli başlı dezavantajlı tarafları bulunmaktadır. Anemi sebebiyle kemik iliği değişiklikleri, çekim süresinin çok uzun olması, değerlendirme standartlarının oturmamış olması ve tedavi yanıtını değerlendirmenin 'ihtimaller' ile sınırlı olması bu dezavantajların başında gelir. Bu sebeple fonksiyonel görüntüleme yöntemleri gündeme gelmektedir.^{13,15}

2.6 Görüntüleme: Moleküler Yöntemler

2.6.1 Kemik Sintigrafisi

Klasik anlamda kemik sintigrafisi teknesyum (Tc99m) ile işaretli bisfosfonatların IV olarak uygulanması sonrası elde edilen osteoblastik aktivite artışına yönelik görüntüleme yöntemidir. Myelomda lezyonlar genellikle litik olduğundan klinik rutinde hassas oluşuna rağmen yetersiz kalması nedeniyle kemik sintigrafisinin yeri yoktur.¹⁶

2.6.2 Tüm Vücut F18 FDG PET-BT

FDG PET-BT pozitron yayan şeker moleküllerinin kullanıldığı metabolik ve anatomik yani hibrit bir görüntüleme yöntemidir. Malignitenin sitrik asit döngüsündeki ara elemanları protein sentezinde kullanması yüzünden artan enerji ihtiyacını glikoliz üzerinden gerçekleştirmesi olarak tanımlanabilecek ‘Warburg etkisi’ temel prensibine dayanan fonksiyonel bir tekniktir. Kanser hücreleri FDG’yi tutar ve fosforiller. FDG glikolizin sonraki basamaklarına substrat olmadığından ve hücrelerde glikozdan fosforu koparacak Glikoz-6-fosfataz enzimi sunumu az olduğundan FDG hücrelerde tutulur ve atılamaz. Bu mantıkla glikoz metabolizması artan malignite, enfeksiyon, inflamasyon gibi durumlarda oldukça hassas bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntüleri hem atenüasyon düzeltme amacıyla hem de anatomik haritalama amacıyla BT ve MRG görüntüleriyle elde olunur. Bu sayede anatomik olarak da hasta değerlendirilebilmiş olur.¹⁷

Myelom da FDG’nin kullanılabilirdiği bir malignitedir. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ve IMWG (*International Myeloma Working Group*) önerilerinde tıpkı MRG gibi hastalığın evrelemesinde, tedavi yanıtı takibinde kullanılması önerilmektedir. Ayrıca FDG hastalık hakkında prognostik bilgi de sunmaktadır. Yaygın kemik iliği tutulumu ile giden ve anemi gibi kemik iliği değişikliklerine sebep olan myelom hastalarında değerlendirme heterojen kemik iliği aktivitesi nedeniyle FDG için de zorlayıcı olmaktadır. Bu sebeple standardizasyon amaçlı olarak lenfomalarda sıkça kullanılan Deauville Skorlama sistemi temelli

İtalyan myeloma PET değerlendirme kriterleri (IMPETUs) gündeme gelmiştir. FDG PET-BT raporlarında bildirilmesi gereken bulgular Tablo 2.2’de, Deauville skorları Tablo 2.3’te verilmiştir.^{3,18}

Tablo 2.2 IMPETUs Kriterleri

Lezyon tipi	Yeri	Sayısı (x)	Derecelendirme
Yaygın	Kemik iliği		Deauville Skalası
Odaksal	Kraniyum	x = 1 (lezyon yok)	Deauville Skalası
		x = 2 (1 - 3 lezyon)	
		x = 3 (3 - 10 lezyon)	
		x = 4 (> 10 lezyon)	
Litik	Omurga	x = 1 (lezyon yok)	
	Omurga-dışı	x = 2 (1 - 3 lezyon)	
		x = 3 (3 - 10 lezyon)	
		x = 4 (> 10 lezyon)	
Fraktür	En az 1		
Ekstramedüller	En az 1	Nodal/Visseral	Deauville Skalası

Tablo 2.3 Deauville Skoru

Deauville Skoru	
1	FDG tutulumu yok
2	FDG tutulumu ≤ mediastinal kan havuzu aktivitesi
3	Mediastinal kan havuzu aktivitesi < FDG tutulumu ≤ karaciğer aktivitesi
4	Karaciğer aktivitesi < FDG tutulumu
5	FDG tutulumu karaciğer aktivitesinden çok daha yüksek veya yeni lezyonlar
X	Malignite dışı sebepler

Tablo 2.2’de görüldüğü üzere, kemiklerdeki lezyonların yeri, litik karakteri, sayısı, kemik kırığına sebep olup olmadığı, kemik iliği dışına hastalık yayılımı ve organ tutulumu hem prognostik açıdan hem de evrelendirme açısından önemlidir.¹⁸

Yukarıda bahsedilen görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları Tablo 2.4’te özetlenmiştir.¹²

Tablo 2.4 Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

	Avantajlar	Kısıtlılıklar
Kemik serileri	Ucuz oluşu. Erişimi kolay oluşu. Uzun süredir kullanımı geçerliliği yüksek olması	Düşük hassasiyet ve düşük lezyon tespiti. Bulguların geç dönemde tespit ediliyor oluşu. Çoklu pozisyonlar verilmesi ve uzun çekim süresi. Kemik iliği değerlendirmenin mümkün olmayışı. Pelvis ve omurganın görüntülenmesinde zorluk. Değerlendiren kişiye bağımlı olması.
Tüm vücut BT	Litik lezyonların tespitinde yüksek hassasiyet ve özgüllük. Biyopsi olanağı oluşu. Kemik iliğini kısıtlı da olsa görüntüleyebilme. Kısa çekim süresi. Ucuz oluşu	Lezyon sayısının prognoza etkisinin bilinmeyişi. Görece yüksek radyasyon dozu
Tüm vücut MRG	Smouldering myeloma ile Multipl Myelomu ayırabilme yeteneği. Radyasyon içermemesi. Yaygın hastalıkta yüksek hassasiyeti. Lezyon sayısına göre prognoz tayini. Ekstramedüller hastalığın tespitinde yüksek hassasiyet. Biyopsi olanağı oluşu	Pahalı oluşu. Uzun çekim süresi. Klostrofobi nedeniyle her hastaya yapılamaması. MRG uygun olmayan implantı veya cihazı olan hastalar.
Tüm Vücut F18 FDG PET-BT	Fonksiyonel yöntem. Minimal rezidüel hastalığın ve tam yanıtın tespitinde yüksek hassasiyet. Ekstramedüller hastalığın tespitinde yüksek hassasiyet	Pahalı oluşu. Her merkezde olmayışı. İnflamasyon sebebiyle yanlış pozitiflikler.

2.6.3 F18 Fluorokolin PET-BT (FCH)

Fluorokolin hücrede kolinkinaz aktivitesi ile membranların ve diğer organellerin yapısına katılan dolayısıyla hücre proliferasyonun belirteci olabilecek bir ajandır. F18 ile bağlanarak iv. olarak uygulandığında tıpkı FDG gibi PET kamerasında görüntülenebilmektedir. Bazı myelom alt tiplerinde heksokinaz enzim aktivitesi az

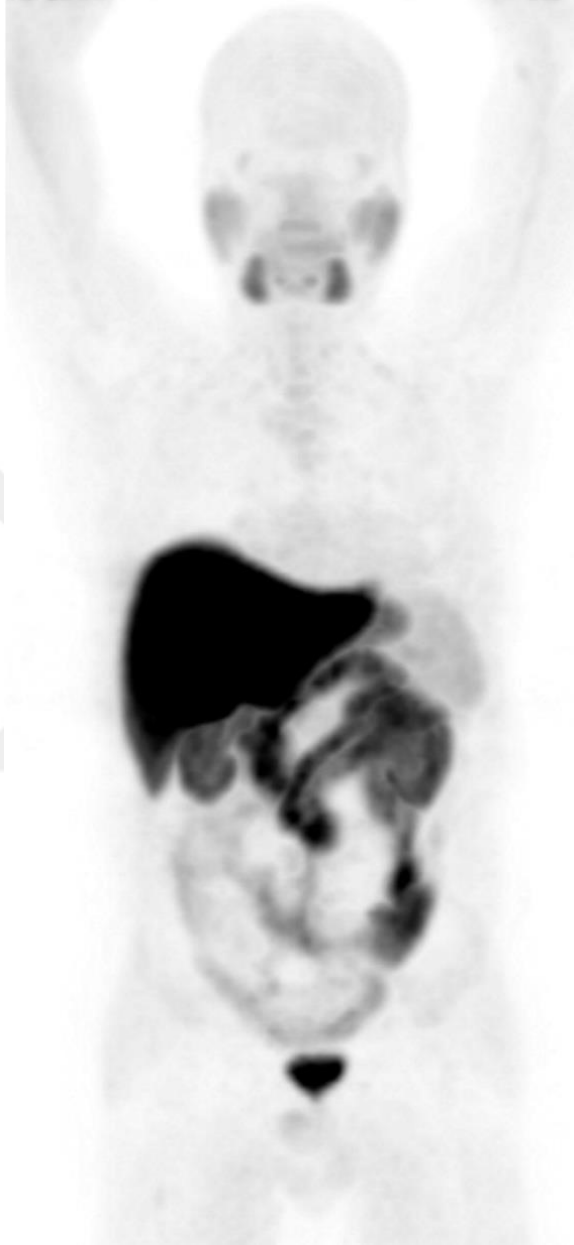
olabileceğinden, bu hücre gruplarında FDG tutulumu beklenenden çok düşük olacaktır. FDG PET'in hassasiyeti belli hasta gruplarında tatminkâr değildir. Bu nedenle başka fonksiyonel görüntüleme ajanları araştırılmıştır. Bu ajanlar arasında hücre proliferasyonunu gösterebilen karbon-11 (C11) bağlı metiyonin ve F18 bağlı kolin; CXCR4 tipi kemokinler ile ilişkide olan Galyum-68 (Ga68) bağlı pentiksafor yer alır.^{4,5}

Kolin hücre zarını oluşturan fosfolipidlerin yapısına katılan bir kuarterner katyonik amonyum bileşiğidir. Moleküler kolin hücre zarındaki katyon taşıyıcılarıyla hücre içine alınır Daha sonra kolinkinaz (CHK α) enzimiyle fosforlanır ve nihayetinde fosfolipidlerin yapısına katılır. CHK α enzimi membran ve organellerin yapıtaşlarını oluşturduğunda hücre çoğalmasında ve dolayısıyla tümör oluşumunda rol oynamaktadır. PI3K/AKT ve MAPK sinyal yollarıyla tümör oluşumunda rol oynadığı bildirilmiş, insan malignitelerinde %40-60 oranında artmış ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir. B hücreli maligniteler de CHK α enzimi de artmış ekspresyon gösterdiği maligniteler arasındadır.¹⁹

Fluorokolin PET, CHK α enzim aktivitesine dayanarak artmış Fluorokolin tutulumu sayesinde hücre proliferasyonunu dolaylı yoldan gösterebilen bir PET ajanıdır. Tarihi süreçte ilk kullanım alanları arasında prostat kanseri başı çekmektedir. Günümüzde ise paratiroid adenomu görüntüleme gibi benign süreçlerin yanı sıra hepatoselüler kanserde de farklılaşma belirteci olarak da kullanılmaktadır. Bu çalışmalar sırasında myelom hastalığı olan vakaların lezyonlarında belirgin tutulduğu görülmüş ve myelomda araştırılmaya başlanmıştır. Günümüzde hala literatürde bu alanda boşluk vardır.¹⁹

Tetkinin hazırlığında; FDG gibi 6 saat açlık gerekmektedir ancak kan plazma glikoz sınırlaması yoktur. Daha sonra FCH, IV yoldan uygulanır. Enjeksiyon sonrası 10. dakikada tüm vücut görüntüleme başlatılabilir ancak bazı kaynaklarda çekimlerin 60. dakikada yapılması önerilmiştir. Değerlendirme sırasında normal dağılım dikkate alınmalıdır. Normal olarak karaciğerde, pankreasta, böbreklerde, tükrük bezlerinde ve mesanede radyoaktif madde akümülyasyonları görülmektedir. Kan havuzu aktivitesi oldukça düşüktür. Kemik iliğinde, özellikle vertebral kolonda çok düşük düzeyde diffüz tutulum olabilir ancak pelviste, kostalarda ve kraniyumda dikkate değer FCH tutulumu beklenmemelidir. Değerlendirme sırasında tümör/zemin aktivite oranı

dikkate alınmalıdır. Diffüz hastalık değerlendirilmesi bir miktar zor olsa da diffüz zemin aktivite üzerine heterojen yer yer odaksal FCH tutulumları gözlenmektedir.^{5,17,20} Normal FCH biyodağılımı Şekil 2.1’de gösterilmiştir.²⁰



Şekil 2.1 Normal F18-Fluorokolin Biyodağılımı

2.7 Tanısal Kriterler

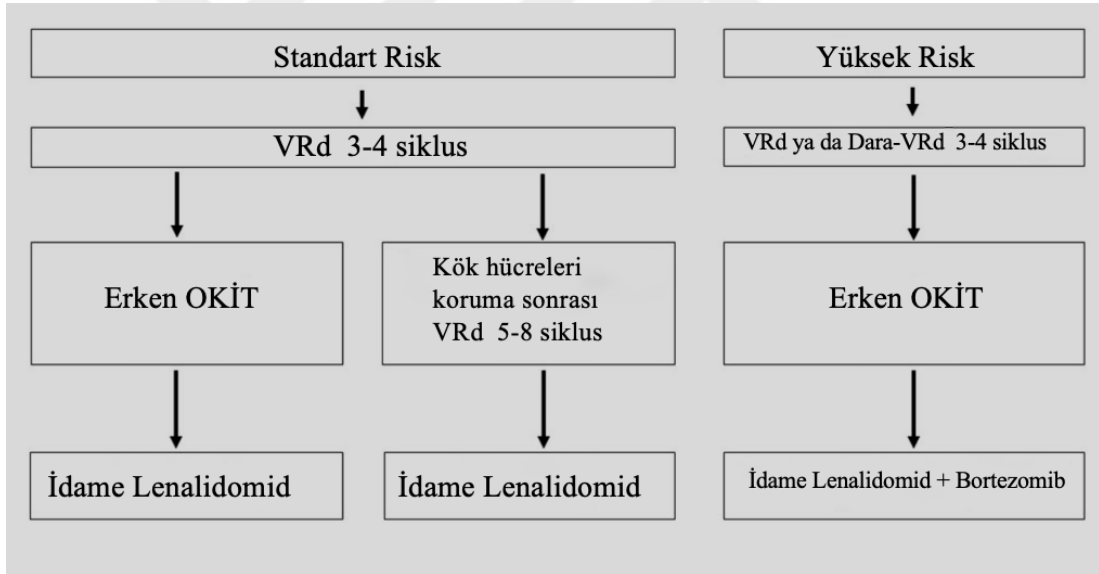
Multipl Myelom tansı için bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay (MDE: Myelom Tanımlayıcı Olay, *Myeloma Defining Event*) yanında kemik iliğinde %10 ve üzeri oranda klonal plazma hücre infiltrasyonu veya biyopsi tanılı plazmasitom olması gerekmektedir. MDE tanımı içerisinde başta “CRAB” şeklinde kısaltılan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları ile 3 spesifik biyobelirteç olarak kemik iliğinde %60 ve üzerinde klonal plazma hücresi infiltrasyonu, serum serbest hafif zincir oranının (FLC) 100 ve üzerinde olması ya da salgılanan hafif zincir türünün serumda 100 mg/L değeri ve üzerinde olması ve MRG’de birden fazla odaksal lezyon olması yer alır. Spesifik belirteçlerin her biri %80 oranında organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir. IMWG tarafından önerilen tanısal kriterler Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5 Plazma Hücre Diskrazileri Tanı Kriterleri

Hastalık	Tanım
Önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS)	3 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoklonal protein (IgM dışı) <3 g/dL • Klonal plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu <%10 • Organ hasarı olmaması
Smoldering Myelom	2 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoklonal protein (IgG veya IgA) \geq3 g/dL ya da üriner monoklonal protein \geq 500 mg/24 saat ve/veya klonal plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu %10-60 arasında olması • MDE ve amiloidoz olmaması
Multipl Myeloma	2 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Klonal plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu >%10 • 1 veya daha fazla MDE tanımlanması (organ hasarı) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hiperkalsemi; serum kalsiyum üst limitinin >1mg/dL üzerinde olması ○ Böbrek yetmezliği; kreatin klirensinin <40mL/dak. ya da serum kreatininin >2mg/dL olması ○ Anemi; hemoglobinin normal alt sınırdan >2g/dL daha düşük olması veya 10 g/dL'den daha düşük olması ○ Kemik lezyonları; görüntülemeye >1 litik kemik lezyonu olması <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kemik iliğinde %60 ve üzerinde klonal plazma hücresi infiltrasyonu, ▪ Serum serbest hafif zincir oranı (FLC) 100 ve üzerinde olması ya da salgılanan hafif zincir türünün serumda 100 mg/L değeri ve üzerinde olması ▪ MRG'de birden fazla odaksal lezyon olması
Plazma Hücreli Lösemi	2 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Myelom tanı kriterlerini sağlaması • Periferik yaymada %5 ve daha fazla plazma hücresi olması
IgM tipi Önemi belirsiz monoklonal gammopati (IgM MGUS)	3 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoklonal protein (IgM-dışı) <3 g/dL • Klonal plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu <%10 • Organ hasarı olmaması
Hafif zincir MGUS	Tüm kriterleri sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Anormal hafif zincir oranı (<0,26 ya da >1,65) • Kanda etkilenmiş serbest zincir düzeyinin artması (kappa > 1,65 ve lambda hafif zincir < 0,26) • İmmünfiksasyonda ağır zincir görülmemesi • Organ hasarı olmayışı • Klonal plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu <%10 • Üriner monoklonal protein < 500 mg/24 saat olması
Soliter Plazmasitom	4 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Biyopsi ile kanıtı klonal plazma hücresiyle infiltre olmuş kemik veya yumuşak doku lezyonu olması • Normal kemik iliği • Primer lezyon dışında normal görüntüleme • Organ hasarı olmayışı
Minimal kemik iliği infiltrasyonu ile giden soliter plazmasitom	4 kriteri de sağlamalıdır; <ul style="list-style-type: none"> • Biyopsi ile kanıtı klonal plazma hücresiyle infiltre olmuş kemik veya yumuşak doku lezyonu olması • Klonal plazma hücresi kemik iliği infiltrasyonu <%10 • Primer lezyon dışında normal görüntüleme • Organ hasarı olmayışı

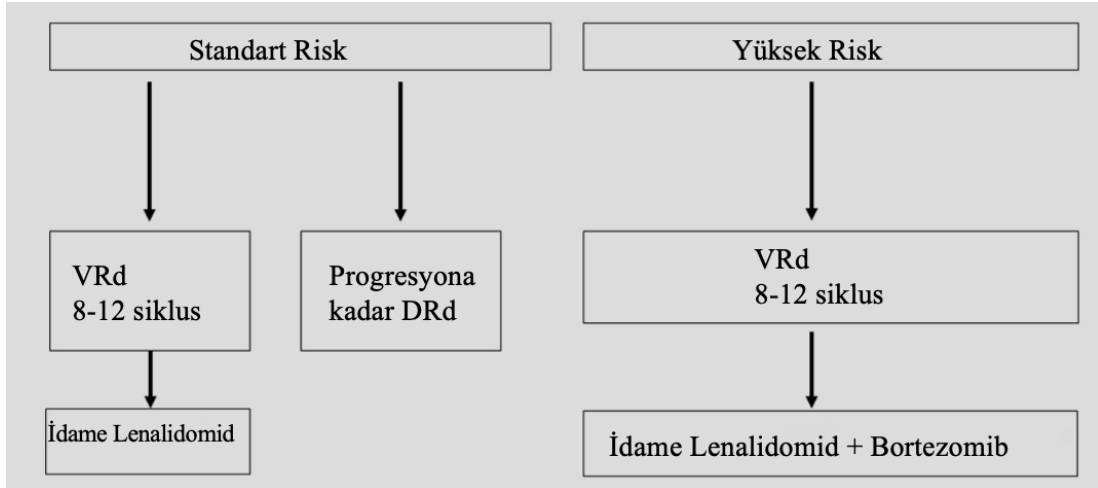
2.8 Tedavi Yöntemleri

Proteozom inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerin gelişimi ve kombine tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi ile myelomda sağ kalım son on yılda belirgin artmıştır. Myelomda kullanılan ilaç grupları arasında ilk sırada immünomodülatör ajanlar (talidomid, lenalidomid) yer alır ve bu ajanlar direkt sitotoksik ve dolaylı olarak serbest radikal oluşumu üzerinden plazma hücrelerinde hasara sebep olur. Bir diğer sık kullanılan ilaç grubu proteozom inhibitörleridir (bortezomib, carfilzomib, iksazomib). Hedefe yönelik tedaviler arasında başlıca CD38 inhibitörleri (daratumumab, isatuximab) ve SLAMF7 inhibitörleri (elotuzumab) yer alır. Hastanın kemik iliği transplantasyonuna aday olup olmamasına göre yeni tanı anında tedavi şeması 2 gruba ayrılabilir. Yeni tanı hastalarda tedavi algoritması Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'te gösterilmiştir.²¹



Şekil 2.2 Transplantasyona uygun yeni tanı hastalarda tedavi şeması

(VRd: Bortezomib, lenalidomide, deksametazon; Dara; Daratumumab; OKİT: Otolog kök hücre nakli)



Şekil 2.3 Transplantasyona uygun olmayan yeni tanı hastalarda tedavi şeması (VRd: Bortezomib, lenalidomide, deksametazon; Dara: Daratumumab; OKİT: Otolog kök hücre nakli)

2.8.1 Üçlü Rejimler

Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonudur (VRd). Bu rejim güncel standart tedavi yöntemidir. Lenalidomid alan hastalarda trombotik yan etkileri önlemek için antikoagülasyon profilaksisi başlanmalıdır. Akut böbrek yetmezliği gelişen olgularda lenalidomid yerine siklofosfamidli (VCd) rejim kullanılabilir. Bortezomib için periferik nöropati önemli bir yan etkidir, bunun önüne geçmek için haftada bir kez subkütan uygulama önerilmektedir.²¹

2.8.2 Dörtlü Rejimler

Daratumumab eklenmiş üçlü tedavilerdir (Dara-VRd). Dörtlü rejimleri standart risk yerine yüksek riskli veya genetik olarak “*double-hit* ve *triple hit* myelom” grubunda kullanılmaktadır.²¹

2.8.3 Çoklu Rejimler

Bortezomib, deksametazon, talidomid, sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid (VDT-PACE) içeren rejimlerdir. Genelde yumuşak doku lezyonları olan veya plazma hücreli lösemi haline gelmiş myelom hastalarında kullanılmaktadır.²¹

2.8.4 Otolog Kök Hücre Transplantasyonu (OK T)

Hastanın kendi kemik iliği kök hücrelerini topladıktan sonra yüksek doz kemoterapi vermeyi ve sonra transplantasyonu izleyen özellikli bir süreçtir. Kök hücre nakli myelom hastalarının sağ kalımını 12 ay civarında uzatmakta olan etkin bir tedavi yöntemidir. Transplantasyonun zamanı konusunda çalışmalar birbiriyle çelişen bulgular gösterse de genellikle merkezin ve hekimin uygun şartlarına göre uygulanmaktadır. Standart risk grubu hastada geciktirilebilir.²¹

Primer tedaviyle remisyon sağlanmış hastalar idame lenalidomid ile takip edilmektedir. İdame tedavi altında veya idame sonrası nüks gelişiminde ikinci nesil proteozom inhibitörleri (karfilzomib vb.), siklofosfamidli kombinasyonlar, elotuzumab, tekrar OK T gibi alternatifler değerlendirilir. Tedavi yöntemleri (  l , dörtlü ve çoklu-ilaçlı rejimler) yeni tanı almış ve nüks ile gelmiş myelom hastalarında farklılıklar gösterse de tedavi hedefi hastalığın sebep olacağı organ hasarından kaçınmaktır. Hastalığın günümüzde kemik iliğinden tamamen ortadan kaldırılmasından bahsedilmemektedir; bu sebeple minimal rezidüel hastalığı ve güncel konsept olarak içerisindeki ölçülebilir rezidüel hastalığı (MRD; *Measurable-Minimal Residual Disease*) tanımak ve onu da tedavi etmek tartışılagelmiştir. MRD varlığında prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Ancak MRD'ye göre tedavinin şekillendirildiği klinik çalışmaların yetersizliği nedeniyle bu alanda literatürde eksiklikler vardır.²¹

2.9 Minimal- l lebilir Rezidüel Hastalık

Myelom tedavisi sonrası remisyon halinin bir belirteci olarak MRD, myelomda en g cl  prognoz belirleyicilerinden biridir. MRD değerlendirme için klasik laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra ileri jenerasyon sekanslama (NGS), ileri jenerasyon akım sitometri (NGF), FISH yöntemleri ve FDG hatta yeni PET ajanları kullanılmaktadır. NGS; lenfoproliferatif süreçlerde kullanılan bir immün sekanslama yöntemidir. Periferik kandan NGF metoduyla da günümüzde çalışılmaktadır. FDG PET; rezidüel hastalığı değerlendirmede özellikle ekstramedüller tutulumu yansıtma da çok başarılı bir prognostik belirteçtir. Tedavi

sonrası üç veya daha fazla FDG tutan odaksal lezyon olması kötü prognoz göstergesidir. MRD pozitif olan hastalarda progresyonsuz sağ kalım kısa ve prognoz kötüdür. MRD negatifliğinin devamı tedavi amaçları arasındadır.^{11,21-24}

2.10 Risk Değerlendirmesi ve Evreleme

IMWG tarafından 2005 yılında 10750 hasta verisine göre uyarlanmış Uluslararası Evreleme Sistemi (*International Staging System, ISS*) gündeme getirilmiş ve yaygın kabul görmüştür. 2015 tarihinde FISH ve LDH bulgularına göre revize edilmiştir (*Revised-ISS*). ISS ve Revize ISS kriterleri Tablo 2.6 ve Tablo 2.7’de gösterilmiştir. R-ISS kriterlerin prognostik açıdan hastaları daha iyi gruplamakta ve evre arttıkça prognozun kötüleştiğini göstermede başarılıdır. R-ISS’nin öne sürüldüğü çalışmada evre I hastalarda ortalama sağ kalıma (OS) ulaşamazken, evre II hastalarda OS 88 ay, evre III hastalarda 40 ay olarak bildirilmiştir.^{25,26}

Tablo 2.6 ISS Kriterleri

Evre	Kriterler
I	<ul style="list-style-type: none"> Serum β2Mikroglobulin < 3,5 mg/L Serum albümin \geq 3,5 g/dL
II	Evre I ve III dışında kalan hastalar
III	<ul style="list-style-type: none"> Serum β2Mikroglobulin \geq 5,5 mg/L

Tablo 2.7 R-ISS Kriterleri

Evre	Kriterler
I	<ul style="list-style-type: none"> Serum β2Mikroglobulin < 3,5 mg/L Serum albümin \geq 3,5 g/dl Standart-risk kromozom anomalileri (FISH) Normal LDH
II	Evre I ve III dışında kalan hastalar
III	<ul style="list-style-type: none"> Serum β2Mikroglobulin \geq 5,5 mg/L ve Yüksek risk kromozom anomalileri (FISH) Ya da yüksek LDH

BİREYLER VE YÖNTEM

Araştırma; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan onay alınarak (Karar no: GO23/268) retrospektif biçimde yapılmıştır.

3.1 Hastalar

Hasta grubuna; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında takipli IMWG tanı kriterlerine göre kesin tanı almış; evreleme, yeniden evreleme veya tedavi yanıtı amaçlı FDG ve FCH PET-BT (en fazla 4 hafta aralıkla) görüntüleri olan, 18 yaşından büyük multipl myelom hastaları dahil edilmiştir. İkinci primer malignitesi olan, SMM olan veya diyabetik hastalar dışlanmıştır.

3.2 Yöntem ve Veri Toplama

3.2.1 Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bilgilerin Toplanması, Değerlendirilmesi

Hastane bilgi sistemi üzerinden demografik veriler toplanmış olup; hastaların tanı anındaki kemik iliği incelemesi ve laboratuvar değerleri ve görüntüleme çalışmalarını ile 4 haftalık bir zaman dilimi içerisinde olan laboratuvar verilerine erişilmiştir. Özellikle hemogram, immünfiksasyon-serum elektroforezi, biyokimyasal testler ve spesifik proteinler not edilmiştir. Bulgular IMWG önerilerine dayanılarak değerlendirilmeye alınmıştır.

3.2.2 Görüntülerin Seçimi

FDG ve FCH PET-BT'nin tanısız performanslarını karşılaştırmak amacıyla görüntüler hastane sisteminden elde edilip Tablo 3.1'de tarif edilen şartları sağlayan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır.

Tablo 3.1 Görüntü Seçim Kriterleri

Kriter	FDG	FCH
Açlık süresi	6 saat	6 saat
Enjeksiyon sonrası çekim zamanı	~ 60 dakika	10. dakika ve ~ 60. dakika
Rekonstrüksiyon	OSEM	OSEM
Plazma Glukozu	< 150 mg/dL	Şart yok
Görüntü alanı	Verteks – Ayak ucu	Verteks – Ayak ucu

3.2.3 Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görsel değerlendirmede hastaların aksiyel, koronal ve sagittal planda PET ve PET-BT füzyon görüntüleri, maksimum intensite projeksiyon görüntüleri *Advantage Workstation 4,6* (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) iş istasyonunda değerlendirilmiştir.

FDG PET-BT görüntüleri IMPeTUs önerilerine göre değerlendirilmiştir. Kemik iliği Deauville Skoru, odaksal tutulum sayıları, en yoğun odağın Deauville Skoru, kemik iliği dışında odak varlığı, varsa yeri ve patolojik kırık olup olmadığı not edilmiştir. Çevre kas veya kemik iliği tutulumundan daha yüksek odaksal tutulumlar not edilmiştir.

FCH PET-BT görüntüleri IMPeTUs önerilerine göre düzenlemeler yapılarak değerlendirilmiştir. Deauville Skoru için Tablo 3.2’de gösterilen skala kullanılmıştır. Kemik iliği Deauville Skoru, odaksal tutulum sayıları, en yoğun odağın Deauville Skoru, kemik iliği dışında odak varlığı, varsa yeri ve patolojik kırık olup olmadığı not edilmiştir. Çevre kas veya kemik iliği tutulumundan daha yüksek odaksal tutulumlar not edilmiştir.

Tablo 3.2 FCH için optimize edilmiş Deauville Skoru

DS-FCH	Açıklama
1	Tutulum yok
2	Tutulum kan havuzu aktivitesinden düşük
3	Tutulum kan havuzu aktivitesinden yüksek ancak dalak aktivitesinden düşük
4	Tutulum dalak aktivitesinden yüksek ancak karaciğer aktivitesinden düşük
5	Tutulum dalak aktivitesinden yüksek karaciğer aktivitesinden yüksek

Hem FCH hem de FDG için iskelet sistemi Tablo 3.3’te görülen kısımlara ayrılmış ve Tablo 3.4’te gösterildiği şekliyle ayrıca lenf nodları ve visseral organ

tutulmaları SIOPEN skoru benzeri şekilde Tablo 3.5'te gösterildiği haliyle puanlanmıştır.²⁷ Bu 10 bölgeden elde edilen puanlar aşağıda formülde gösterildiği gibi; o bölgedeki en yoğun odağın SUVmaks değeriyle çarpılıp her bölgenin değerlerinin toplanması ile yazarların oluşturduğu toplam metabolik skor (hTepe skoru) hesaplanmıştır. Ayrıca NETPET skoru benzeri yazarların oluşturduğu mPET skoru hesaplanmıştır²⁸. Skorlama şekli Tablo 3.6'da gösterilmiştir.

$$\text{Toplam Metabolik Skor (hTepe skoru)} = \sum_{1}^{10} \text{puan} \times \text{en yoğun lezyonun SUVmaks}'i$$

Tablo 3.3 Değerlendirilen Bölgeler

No	Bölge
1	Kraniyum (Kra.)
2	Vertebral kolon (Ver.)
3	Toraks (Tor.)
4	Proksimal üst ekstremitte (Pro. ÜE)
5	Distal üst ekstremitte (Dis. ÜE)
6	Pelvis (Pelv.)
7	Proksimal alt ekstremitte (Pro. AE)
8	Distal alt ekstremitte (Dis. AE)
9	Lenf nodları (LN)
10	Visseral organ (Vis.)

Tablo 3.4 Kemikteki Odakların Skorlanması

Puan	Kemikte Odaksal Tutulum
0	Odak yok
1	1 Odak
2	2 Odak
3	3 Odak
4	Bölgede %50'den daha az yaygın hastalık
5	Bölgede %50'den daha fazla yaygın hastalık

Tablo 3.5 Yumuşak Doku Odaklarının Skorlaması

Puan	Hastalık Tutulumu Olan Lenf Nodu veya Organ Varlığı
0	Odak yok
1	1 Odak
2	2 Odak
3	3 Odak
4	4 Odak
5	4'tan daha fazla sayıda odak

Tablo 3.6 mPET Skoru

Açıklama	Skor
Her iki test de negatif	0
FCH (+) ancak FDG (-)	1
FCH > FDG	2
FCH = FDG	3
FCH < FDG	4
FCH (-) ancak FDG (+)	5

3.3 İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen klinik ve laboratuvar bulgularının, FDG ve FCH PET-BT tetkiklerinin istatistiksel analizi IBM SPSS 29 (IBM, Armonk, New York, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için verilerin dağılım durumuna göre ortalama \pm standart sapma (SD) veya ortanca kullanılarak gösterilirken, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılımının değerlendirmesi *Shapiro Wilks* testi ile yapılmıştır.

İki tetkikin karşılaştırılmasında değişkenler sürekli ve normal dağılıyor ise bağımlı örneklem T-Testi; normal dağılmıyor ise *Wilcoxon Signed Rank* testi uygulanmıştır.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile PET-BT görüntüleme bulguları arasındaki ilişki değişkenlerin normal dağılıp/dağılmama durumuna göre *Pearson* veya *Spearman* Korelasyon analizleri ile araştırılmıştır.

FCH ve FDG odak tespiti açısından karşılaştırılması amacıyla; hassasiyet, doğruluk, iki test arasındaki uyumu gösteren kappa değerleri ve ROC analizleri yapılmıştır.

Bulgular *python* kodlama diliyle hazırlanan ısı haritaları, *Bland Altman* ve *Passing Bablok* grafikleri ile görselleştirilmiştir.

İstatiksel testlerde p değeri $< 0,05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Bilgileri

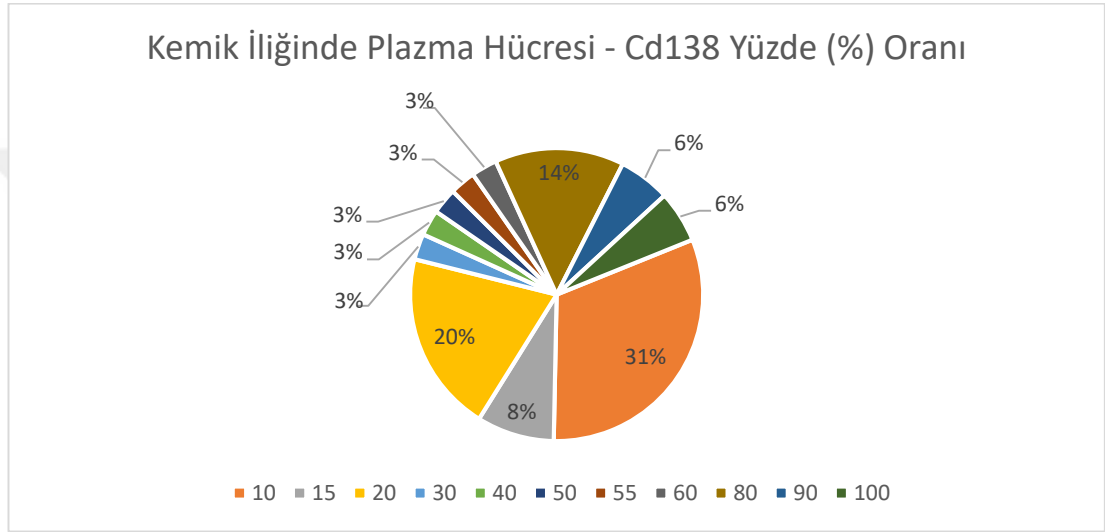
Kırk hastanın uygun görüntülerine ulaşılmış olup 5 hastada SMM veya ikinci primer metastatik olabilecek hastalık saptanması nedeniyle ilgili 5 hasta dışlanmış; toplam 35 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların 22'si erkek ve 13'ü kadındır. Ortalama yaş 62,2 yıl ($\pm 10,9$ yıl SD; min-maks. 33-82 yıl) olup 19 hasta (%54) yeni tanı evreleme endikasyonu ile başvurmuştur. Hastaların tetkik sırasında ve takip laboratuvar testleri sonuçları göz önüne alındığında; 35 hastanın 34'ü biyolojik konfirme hastalık olarak değerlendirilmiştir. Demografik bulgular, endikasyonlar ve hastaların biyokimyasal değerlerine göre yapılan prognostik ISS skoruna göre evreler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Demografik ve Klinik Bilgiler

Faktör	Değer
Yaş (yıl) [ortalama \pm SD]	62,2 \pm 10,9
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	22 (%63)
Kadın	13 (%37)
Klinik Endikasyon (n, %)	
Evreleme	19 (%54)
Yeniden evreleme	16 (%46)
<i>Biyokimyasal nüks</i>	8 (%16)
<i>Tedavi yanıtı</i>	5 (%14)
<i>Nüks Şüphesi</i>	3 (%9)
Kesinleşmiş aktif hastalık varlığı (n, %)	34 (%97)
ISS Skoru (n, %)	
Evre I	22 (%63)
Evre II	6 (%17)
Evre III	7 (%20)

4.2 Kemik İliği İncelemesi

Tüm hastalarda tanıda yapılan kemik iliği incelemesinde; kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu oranı %10 veya üzerinde olup kemik iliğinde ortalama plazma hücresi infiltrasyonu oranı %37,4 olarak hesaplanmıştır. Hastaların kemik iliği infiltrasyonu yüzdeler dilimleri Şekil 4.1’de özetlenmiştir.



Şekil 4.1 Kemik İliği Malign İnfiltrasyon Oranı (%) Dağılımı Grafiği

4.3 Laboratuvar

4.3.1 Hemogram Parametreleri

Kemik iliği fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla tüm hastaların görüntüleme ile yakın zamandaki (4 hafta) kan sayımı parametrelerine ulaşılmıştır. Erkek hastaların %72’sinde ve kadın hastaların %62’sinde anemi olduğu görülmüştür. Altı (%17) hastada lökopeni saptanmış; 5 (%14) hasta nötropenik olup 11(%31) hastanın ise lenfopenik olduğu görülmüştür. Ortalama trombosit sayısı 247.103/ μ L olup, 5 (%14) hastada trombositopeni saptanmıştır.

Ortalama nötrofil/lenfosit oranı 2,1 (\pm 1,2) olarak hesaplanmış olup; 2 (%6) hastada düşük, 28 (%80) hastada normal, 5 (%14) hastada ise yüksek olarak saptanmıştır.

Hastaların görüntüleme öncesi hemogloblin değeri, lökosit ve trombosit sayıları Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2 Tam Kan Sayımı ve Sedimentasyon Değerleri

	Ortalama \pm SD	Referans Değer, Birim
Hemogloblin		
Erkek	12,2 \pm 1,9	13,5 - 16,9 g/dL
Kadın	11 \pm 1,7	11,9 - 14,6 g/dL
Lökosit	6 \pm 1,9	3,91 - 10,9 $10^3/\mu\text{L}$
Nötrofil	3,5 \pm 1,4	1,8 - 6,98 $*10^3/\mu\text{L}$
Lenfosit	1,8 \pm 0,8	1,26 - 3,35 $*10^3/\mu\text{L}$
Trombosit	247 \pm 76	166 - 308 $*10^3/\mu\text{L}$
Sedimentasyon (ESR)	34 \pm 27	0 - 20 mm/saat

4.3.2 Biyokimyasal Parametreler

Tüm hastaların görüntüleme çalışmaları ile yakın zamanlarda; paraproteinemi durumlarını, böbrek fonksiyonlarını, hiperkalsemi varlığını değerlendirme yanı sıra prognostik amaçlarla albümin değerlerine ulaşılmıştır. On (%29) hastada düşük albümin değerleri saptanmış olup, 9 (%26) hastada yüksek globulin değerlerine rastlanmıştır. Tetkik esnasında 2 (%6) hastada hiperkalsemi izlenmiştir. Tanı anındaki β 2 mikroglobulin ve albumin değerlerine göre ISS evreleri belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1).

Hastaların 10’unda (%29) kreatinin yüksekliği izlenmiş olup bu hastalarda medyan GFR değeri 47 ml/dak./1,73m²’dir.

Hastaların görüntüleme öncesi ve tanı alırken B2 mikroglobulin değeri dahil önemli biyokimyasal parametreleri Tablo 4.3’te özetlenmiştir.

Tablo 4.3 Biyokimyasal Değerler

	Medyan (Ranj)	Referans Değer, Birim
β2 mikroglobulin (<i>tanı esnasında</i>)	2848 (1146 - 12481)	609 - 2366 ng/mL
β2 mikroglobulin (<i>görüntüleme esnasında</i>)	2558 (1119 - 11021)	609 - 2366 ng/mL
Albümin	4 (2,1 - 5,1)	3,5 - 5,2 g/dL
Globulin	3,5 (2 - 10,4)	1,5 - 4,6 g/dL
Kreatinin	0,8 (0,4 - 4,2)	0,67 - 1,17 mg/dL
LDH	197,5 (72 - 441)	<248 U/L
Kalsiyum	9,6 (8,4 - 11,4)	8,8 - 10,6 mg/dL

G*k

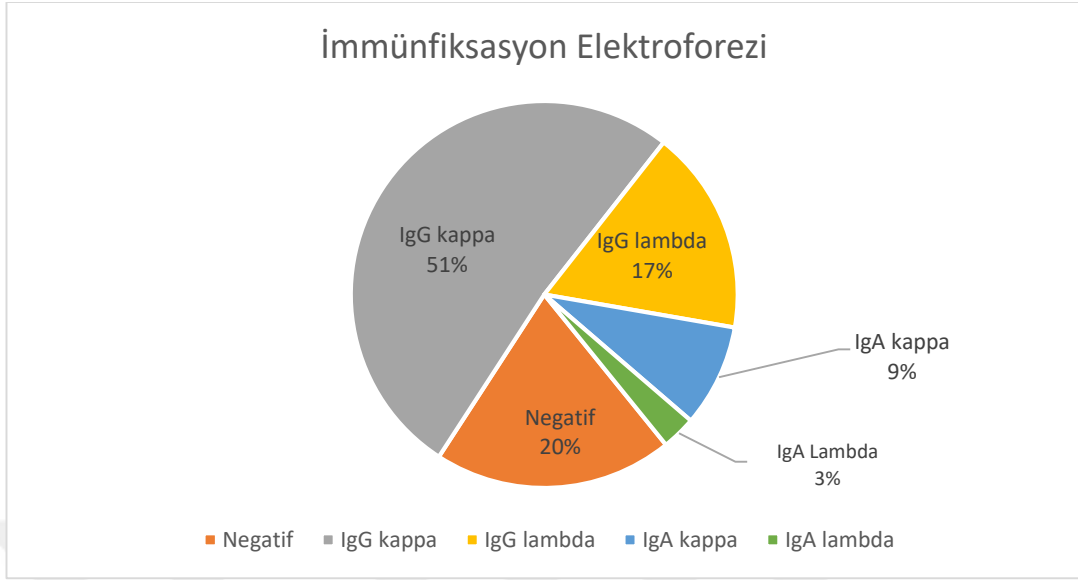
4.3.3 Elektroforez-İmmünfiksasyon ve İmmüoglobulinler

Görüntüleme çalışmaları ile yakın tarihli olarak, tanıların alt tiplendirme amacıyla, hastaların elektroforez-immünfiksasyon ve immüoglobulin değerlerine ulaşılmıştır. İmmünfiksasyon değerlendirilmede tetkik esnasında en belirgin izlenen immüoglobulin-hafif zincir tipinin 18 hasta ile IgG-kappa alt tipi olduğu görülmüştür. 23 hastada (%66) tetkik sırasında herhangi bir serum immüoglobulin değeri (Ig- A, G veya M) yüksekliği saptanmış olup IgG tipi immüoglobulin yüksekliği %54 hasta ile en sık rastlanan alt tip olarak görülmüştür.

Kappa/Lambda oranının görüntüleme çalışmaları ile yakın zamanlı, 26 hastada (%75) bozulmuş olduğu görülmüştür. Hastaların görüntüleme öncesi elektroforez ve spesifik serum protein bulguları Tablo 4.4'te ve Şekil 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4 İmmüoglobulinler ve Hafif Zincir Değerleri

	Medyan - Ranj	Referans Değer - Birim
IgA	76 (0,3 - 5500)	82 - 453 mg/dL
IgG	1770 (410 - 6250)	751 - 1560 mg/dL
IgM	50,8 (0,4 - 404)	46 - 304 mg/dL
Kappa	50,7 (3 - 1718)	629 - 1350 mg/dL
Lambda	18,3 (0,4 - 4003)	313 - 723 mg/dL
Kappa/Lambda	1,98 (0,0001 - 350)	0,26 < K/L <1,65



Şekil 4.2 İmmünfiksasyon Elektroforezi Oransal (%) Dağılım Grafiği

4.3.4 Akım Sitometri

Hastaların rezidüel hastalık açısından değerlendirilmesi için akım sitometri tetkikleri taranmış ve tetkik ile eş zamanlı elde edilmiş 10 hastanın verilerine ulaşılabilmektedir. Hastaların tümünde MRD pozitif olarak saptanmıştır. Bu grupta medyan hücre ortaklığının $2,865/10^4$ ($0,63/10^4$ - $178/10^4$) olduğu görülmüştür.

4.3.5 24 Saatlik İdrar Tetkiki

Hastalarda böbrek tutulumunun ve proteinürinin değerlendirilmesi amacıyla görüntüleme çalışmaları ile yakın zamanlı olan 24 saatlik idrar tetkikleri taranmıştır. Yirmi sekiz hastada 24 saatlik idrarda protein çalışılmış olup 24 (%69) hastada proteinüri saptanmıştır. Ek olarak 21 hastada, 24 saatlik idrar hafif zincir incelemesine ulaşılabilmek olup 13 (%37) hastada kappa ve 3 hastada (%9) lambda hafif zincir idrar değerlerinde yükseklik olduğu görülmüştür. Medyan proteinüri ve idrarda hafif zincir değerleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5 İdrar Biyokimyası Sonuçları

	Test Yapılmış Hasta (n)	Medyan - Ranj	Referans Değerler - Birim
Proteinüri	28	204,9 (64 - 6920)	<80 mg/gün
İdrarda Kappa	21	79,7 (2 - 37984)	<18,5 mg/gün
İdrarda Lamda	21	10 (0,3 - 7373)	<50 mg/gün

4.4 Görüntüleme

4.4.1 Düşük Doz BT

PET-BT çekimleri sırasında elde edilen düşük doz BT verileri IMPeTUs önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Hastaların 8'inde (%23) herhangi bir litik lezyona rastlanmamıştır. Litik lezyon frekans ve oranları Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Sadece yeni tanı hastalar değerlendirildiğinde işbu 8 hastanın 7'sinin yeni tanı grubunda olduğu görülmüştür.

Tablo 4.6 Düşük Doz BT Değerlendirme Sonuçları

Litik Lezyon	n	%	Kümülatif %
Lezyon Yok	8	23	23
1 - 3 Lezyon	5	14	37
4 -10 Lezyon	8	23	60
10+ Lezyon/Yaygın Hastalık	14	40	100
Toplam	35	100	

Myelomda uç organ hasarının en sık rastlandığı yerler arasında kemiklerin olması ve bu hasarın kırık ile sonuçlanması senaryosunu araştırma amacıyla, tüm hastaların düşük doz BT görüntüleri patolojik kırıklar yönünden incelenmiştir; 10 (%29) hastada patolojik kırığa rastlanmıştır. Yeni tanı hastalarda evreleme amaçlı olan alt grupta ise 5 hastada patolojik kırık olduğu saptanmıştır.

4.4.2 FDG PET-BT

Yeni tanıda evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla elde edilen 35 hastanın FDG PET-BT verileri IMPeTUs önerilerine göre sınıflandırılmıştır. 17 (%49) hasta metabolik aktif hastalık açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir.

FDG’de hastaların kemik iliği Deauville Skorlarına göre değerlendirilmiş olup Tablo 4.7’de sunulmuştur. Hastaların %86’sında kemik iliği aktivitesi DS 3 veya daha düşük olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.7 FDG: Kemik İliği Deauville Skorları

DS	Açıklama	n	%	Kümülatif %
1	Tutulmuş yok	0	0	0
2	< Kan havuzu aktivitesi	13	37	37
3	< Karaciğer aktivitesi	17	49	86
4	Karaciğer aktivitesi <	2	6	92
5	Karaciğer aktivitesi x2 <	3	8	100
Toplam		35	100	-

Dokuz hastada, kemiklerde litik lezyon varlığından bağımsız olarak myelom ilişkili metabolik aktif odak saptanmamıştır. Hastaların 8’inde (%23) ise kemiklerde yaygın hastalık saptanmıştır. Bir hasta sadece visceral organ tutulumuyla başvurmuştur. Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10’da FDG PET-BT değerlendirme sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.8 FDG: Tüm Vücut Kemik Tutulumu Değerlendirmesi

Kemikte Odaksal Tutulum	n	%	Kümülatif %
Odak Yok	19	54	54
1 - 3 Odak	3	9	63
4 -10 Odak	5	14	77
10+ Odak/Yaygın Hastalık	8	23	100
Toplam	35	100	-

Tablo 4.9 FDG: İskelet Sisteminde Bölge Bazlı Odak Saptanan Hasta Sayıları

	Kra. (n)	Ver. (n)	Tor. (n)	Pro. ÜE (n)	Dis. ÜE (n)	Pelv. (n)	Pro. AE (n)	Dis. AE (n)
Odak Yok	30	24	21	27	34	25	27	34
1 Odak	2	1	6	0	1	1	0	0
2 Odak	1	1	0	2	0	2	1	0
3 Odak	2	0	2	3	0	0	1	0
Diffüz <%50	0	4	4	4	0	2	2	1
Diffüz >%50	0	5	2	0	0	5	4	0
Toplam	35	35	35	35	35	35	35	35

Tablo 4.10 FDG: Yumuşak Dokuda Odak Saptanan Hasta Sayısı

Odak Sayısı	Lenf Nodu	Visseral
Odak Yok	31	33
1 Odak	1	1
2 Odak	0	0
3 Odak	1	0
4 Odak	0	0
4+ Odak	2	1
Toplam	35	35

4.4.3 FCH PET-BT

Yeni tanıda evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtı amacıyla elde edilen 35 hastanın onuncu ve altmışıncı dakikalarda elde edilen FCH PET-BT verileri IMPeTUs önerilerine göre değerlendirilmiştir. Hem 10. hem de 60. dakikalarda alınan görüntülerde lezyon sayıları bire bir örtüştüğü için, iki çekim arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p = 1$). Bu nedenle değerlendirmeler tek zamanlı olarak 10. dakikada alınan görüntüler üzerinden sunulmuştur. 32 (%91) hasta FCH PET-BT ile metabolik aktif hastalık açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların kemik iliği aktiviteleri; yoğun karaciğer aktivitesine kıyasla, nispeten stabil olan ve görsel olarak daha doğru sonuçlar verebileceği öngörülerek dalak aktivitesine göre düzenlenmiş Deauville Skorları ile değerlendirilmiş olup Tablo 4.11’de sunulmuştur. Hastaların %69’unda kemik iliği aktivitesi DS 3 veya daha düşük olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.11 FCH: Kemik İliği Deauville Skorları

DS	Açıklama	n	%	Kümülatif %
1	<i>Tutulum yok</i>	0	0	0
2	<i>< Kan havuzu aktivitesi</i>	3	9	9
3	<i>< Dalak aktivitesi</i>	21	60	69
4	<i>Dalak aktivitesi <</i>	9	25	94
5	<i>Karaciğer aktivitesi <</i>	2	6	100
Toplam		35	100	-

Otuz bir (%89) hasta kemik-kemik iliğinde metabolik aktif hastalık açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir. Dört (%11) hastada kemiklerde myelom ilişkili metabolik aktif lezyon saptanmamıştır. %75 hastada yaygın hastalık saptanmıştır. Dört hastada distal alt ekstremite kemiklerinde tutulum saptanmış olup bu hastaların hepsinde yaygın hastalık saptanmıştır. Bir hastada sadece visseral organ tutulumu olduğu görülmüştür. Tablo 4.12, Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’ FCH PET-BT değerlendirme sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.12 FCH: Tüm Vücut Kemik Tutulumu Değerlendirmesi

Kemikte Odaksal Tutulum	n	%	Kümülatif %
Odak Yok	4	11	11
1 - 3 Odak	1	3	14
4 -10 Odak	4	11	25
10+ Odak/Yaygın Hastalık	26	75	100
Toplam	35	100	-

Tablo 4.13 FCH: İskelet Sisteminde Bölge Bazlı Odak Saptanan Hasta Sayıları

	Kra. (n)	Ver. (n)	Tor. (n)	Pro. ÜE (n)	Dis. ÜE (n)	Pelv. (n)	Pro. AE (n)	Dis. AE (n)
Odak Yok	17	5	15	23	34	9	16	31
1 Odak	2	0	4	1	1	1	0	0
2 Odak	0	1	3	0	0	2	1	0
3 Odak	4	0	4	1	0	3	1	2
Diffüz <%50	5	9	4	8	0	2	8	2
Diffüz >%50	7	20	5	2	0	18	9	0
Toplam	35	35	35	35	35	35	35	35

Tablo 4.14 FCH: Yumuşak Dokuda Odak Saptanan Hasta Sayısı

Odak Sayısı	Lenf Nodu	Visseral
Odak Yok	31	33
1 Odak	1	1
2 Odak	0	0
3 Odak	1	0
4 Odak	0	0
4+ Odak	2	1
Toplam	35	35

4.5 Görüntüleme Bulguları: Karşılaştırmalı Değerlendirilme

4.5.1 FDG PET-BT ve FCH PET-BT

Hem FCH hem de FDG için medyan kemik iliği DS 3 olarak hesaplanmıştır. Medyan hipermetabolik odak skoru FCH için 4 (10 odaktan fazla veya yaygın hastalık), FDG için ise 1 (odak yok) olduğu görülmüştür. BT’de medyan litik lezyon sayısı ise 3 (4-10 lezyon) olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmalı IMPeTUs bazlı bulgular Tablo 4.15’te özetlenmiştir.

Tablo 4.15 BT, FDG ve FCH: IMPeTUs Bazlı Karşılaştırma

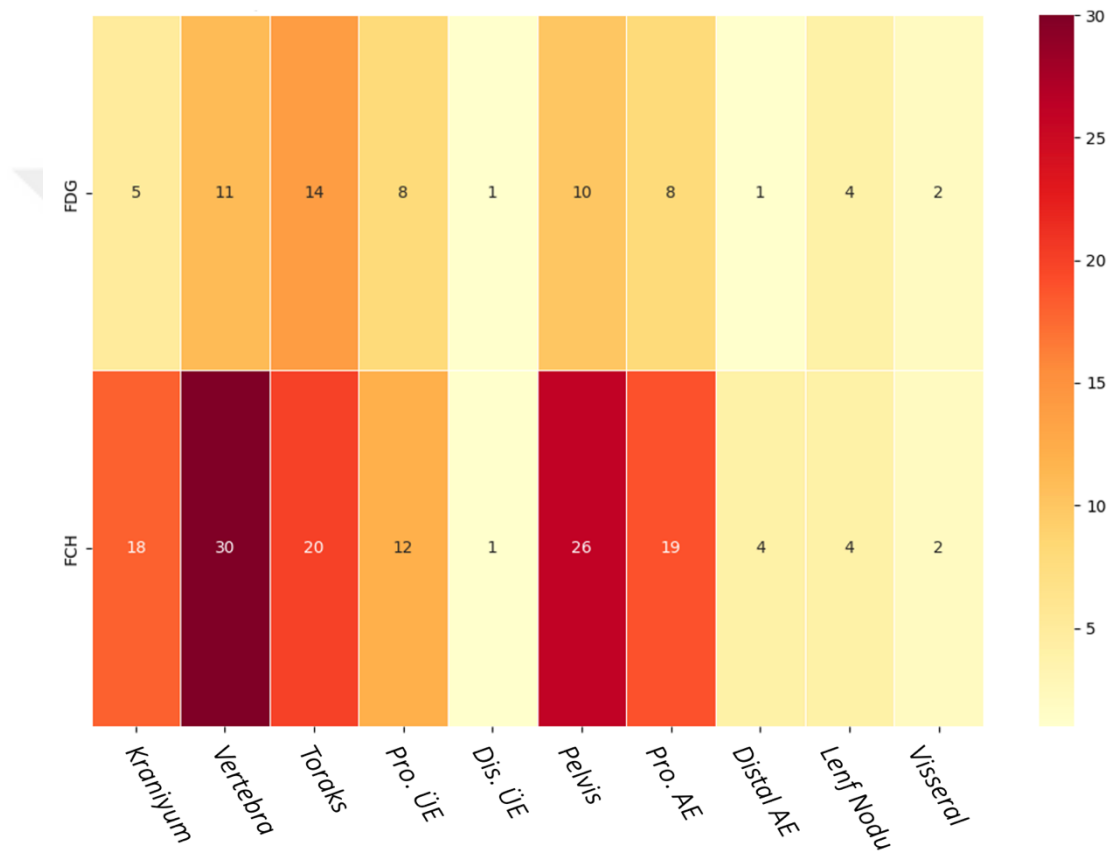
IMPeTUs	Kemik İliği DS	Hipermetabolik Odak Skoru	En Yoğun Odakta DS	BT'de Litik Lezyon Skoru
FDG <i>Medyan (Ranj)</i>	3 (2-5)	1 (1-4)	5 (2-5)	3 (1-4)
FCH <i>Medyan (Ranj)</i>	3 (3-4)	4 (1-4)	4 (3-5)	

Her iki tetkikte saptanan odakların iskelet sistemi, lenf nodu ve yumuşak doku bölge bazlı karşılaştırılması ve “negatif rank” temelli Z skorları Tablo 4.16’da sunulmuştur. FDG>FCH olan bölge saptanmamıştır. Distal üst ekstremitte dışında iskelet sisteminde FCH>FDG olan birçok hasta olduğu görülmüş olup kraniyumda, vertebralarda, toraksta, proksimal üst ekstremitelerde, pelviste ve proksimal alt ekstremitede Wilcoxon Rank testine göre iki test arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Lenf nodu ve visseral organ tutulumunu tespit etme açısından iki test arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 1$).

Tablo 4.16 FCH ve FDG: İskelet ve Yumuşak Doku Tutulumu Karşılaştırması

Wilcoxon Rank Testi	FCH > FDG Hasta Sayısı	FDG > FCH Hasta Sayısı	FDG = FCH Hasta Sayısı	Z Skoru	p Değeri
Kraniyum	18	0	17	-3,745	<0,001*
Vertebra	24	0	11	-4,356	<0,001*
Toraks	9	0	24	-2,680	0,007*
Proksimal ÜE	8	0	27	-2,565	0,01*
Distal ÜE	0	0	35	0	1
Pelvis	19	0	16	-3,893	<0,001*
Proksimal AE	12	0	23	-3,109	0,002*
Distal AE	3	0	32	-1,633	0,1
Lenf Nodu	0	0	35	0	1
Visseral Organ	0	0	35	0	1

Bölge bazlı FDG ile FCH için hipermetabolik odak saptanan toplam hasta sayılarından türetilmiş karşılaştırmalı ısı haritası Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Ör. vertebral kolonda en az 1 odak saptanabilen hasta sayısı FDG’de 11 iken, FCH’de 30’dur.



Şekil 4.3 FDG ve FCH’de Bölge Bazlı Odak Saptanan Hasta Sayısı Isı Haritası

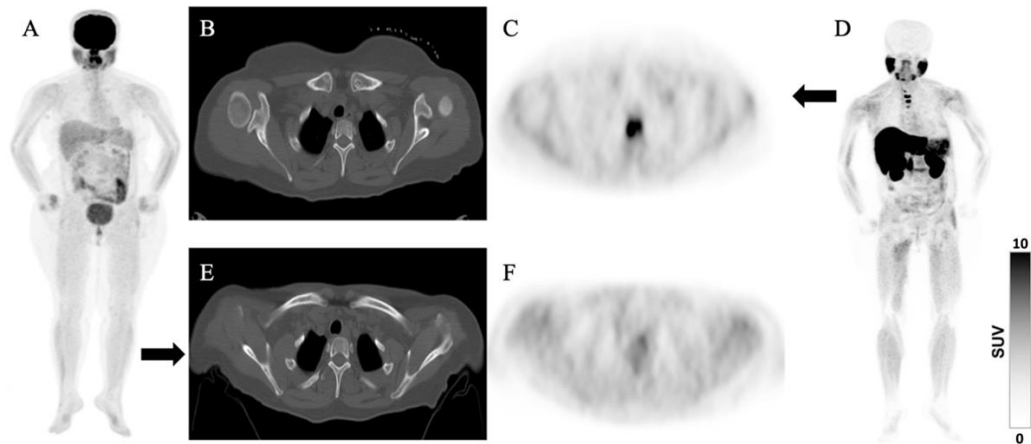
Bölge bazlı karşılaştırma yanında tüm vücut görsel değerlendirmede hesaplanan mPET skor dağılımı Tablo 4.17’de özetlenmiştir. Değerlendirmede mPET4 veya mPET5 hasta saptanmamıştır.

Tablo 4.17 mPET Skorlarına Göre Hasta Sayıları

Açıklama	mPET Skoru	n	%
Her iki test de negatif	0	3	9
FCH (+) ancak FDG (-)	1	15	43
FCH > FDG	2	15	43
FCH = FDG	3	2	5
FCH < FDG	4	0	0
FCH (-) ancak FDG (+)	5	0	0
Toplam	-	35	100

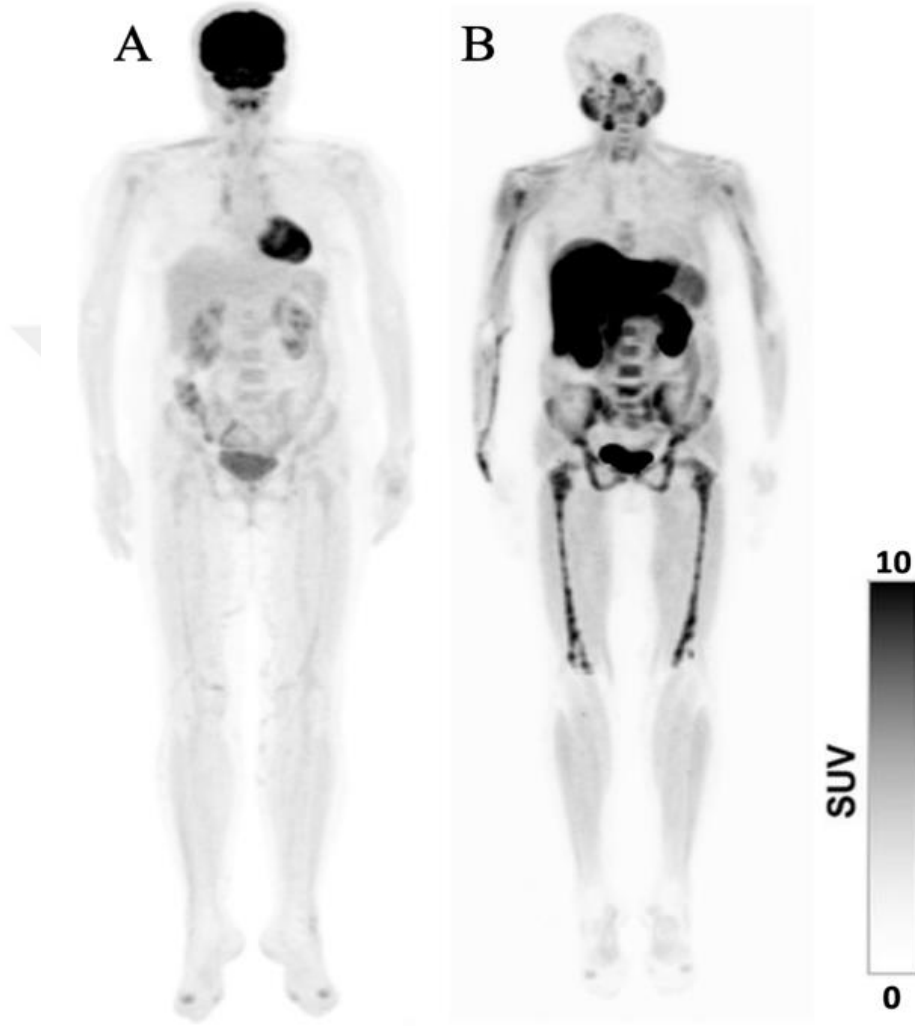
4.5.2 Vaka Örnekleri ve Bölge Bazlı Değerlendirme

Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.'te; tanı anında bilinen litik lezyonları olan, takipte biyokimyasal nüks olup FDG negatif olarak değerlendirilen (A - MIP, E ve F - aksiyel BT ve PET) ancak FCH'de torakal vertebralarda lokal metabolik aktif hastalık saptanan (B ve C - aksiyel BT ve PET, D - MIP) vaka görüntüleri gösterilmiştir.



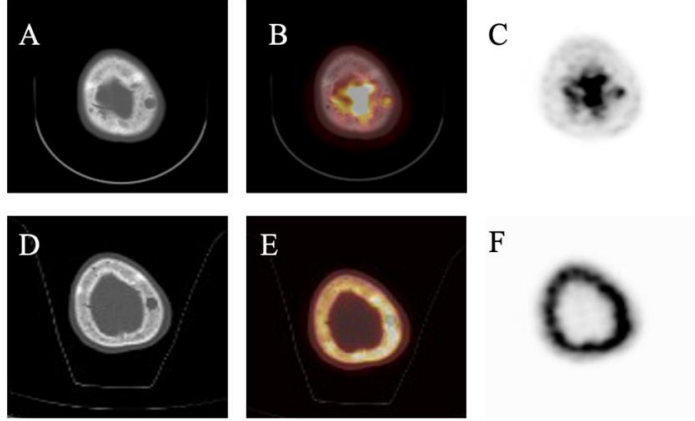
Şekil 4.4 mPET1, Diskordan Lokal Hastalık Vaka Örneği, Biyokimyasal Nüks

Şekil 4.5'te biyokimyasal nüks olan, BT'de litik lezyon saptanmayan, FDG'de (A) kemik iliği DS2 olan ve negatif olarak değerlendirilen; FCH'de (B) is yaygın hastalığın gösterildiği vakanın görüntüleri sunulmuştur.



Şekil 4.5 mPET1, Diskordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Biyokimyasal Nüks

Şekil 4.6’da yeni tanıda evreleme amaçlı değerlendirilmede, sadece kraniyumda sol parietal kemikteki MRG’de rapor edilmiş litik lezyonda FDG tutulumu izlenirken (A - aksiyel BT, B - füzyon ve C - aksiyel PET), FCH’de kraniyel litik lezyon dahil olmak üzere tüm kraniyumda ve aksiyel ve apendiküler iskelet sisteminde (Bkz. Şekil 4.7) yaygın hastalık saptanmıştır

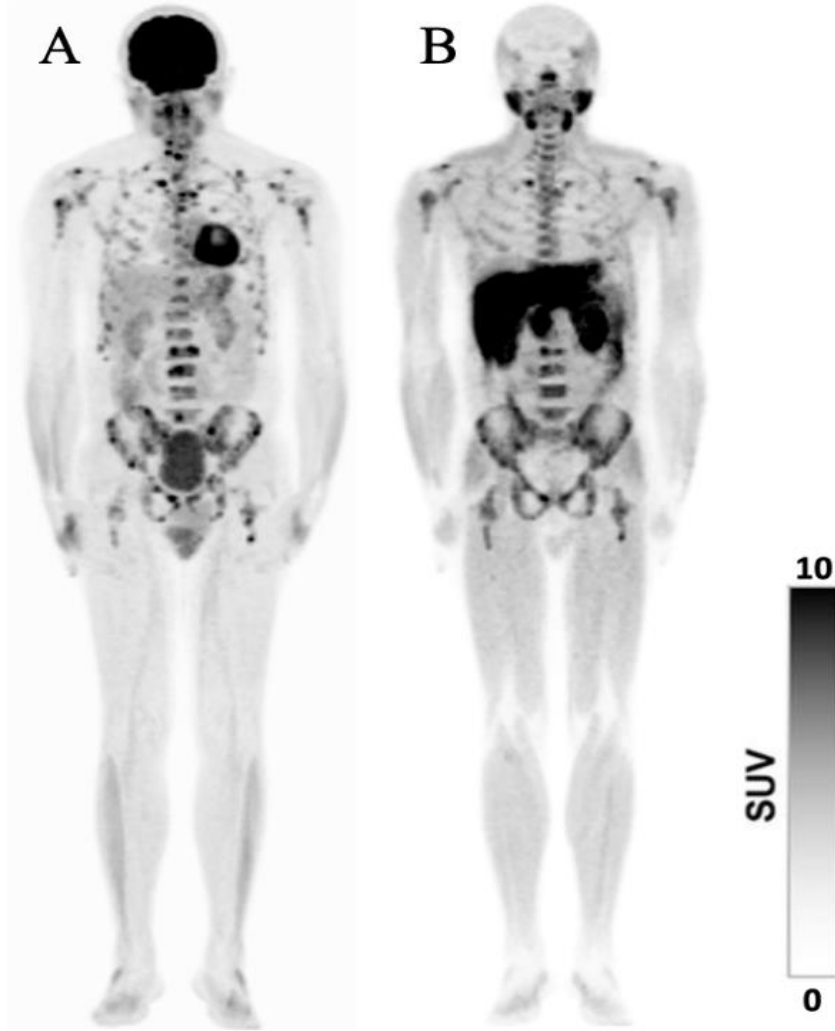


Şekil 4.6 mPET2, Diskordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Yeni Tanı



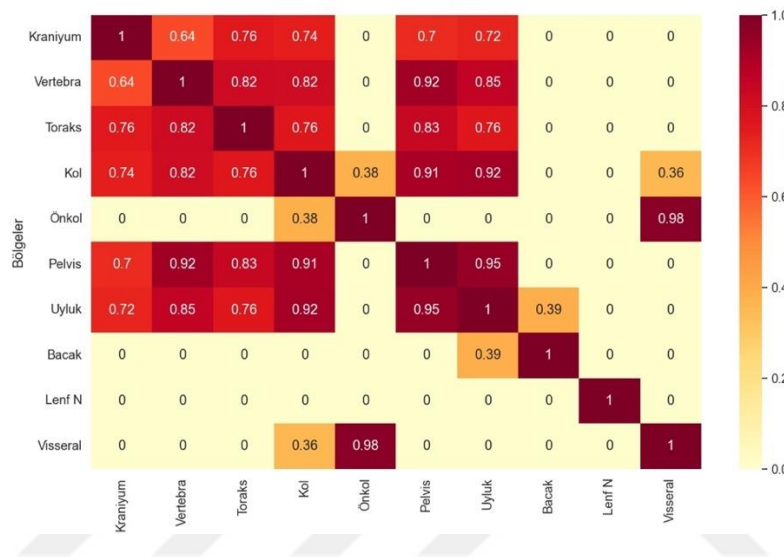
Şekil 4.7 mPET2, Diskordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Yeni Tanı

Şekil 4.8’da yeni tanı almış hastada evreleme amaçlı değerlendirmelerde, hem FDG (A) hem de FCH (B) için yaygın pozitif hastalık olarak değerlendirilmiş hastanın görüntüleri gösterilmiştir.



Şekil 4.8 mPET3, Konkordan Yaygın Hastalık Vaka Örneği, Yeni Tanı

Şekil 4.9’da FDG’de saptanan lezyonların bölgelerarası birlikteliğini gösteren korelasyonlara dair ısı haritası verilmiş olup odakların genellikle kırmızı kemik iliği alanlarında yer aldığı izlenmiştir. Şekil 4.10’da ise aynı korelasyon değerleri FCH için verilmiş olup korelasyonları daha zayıf olsa da benzer paterni takip etmektedir. Her iki tetkik için ön kol kemiklerinde odak saptanması ile yumuşak dokuda odak saptanması arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.



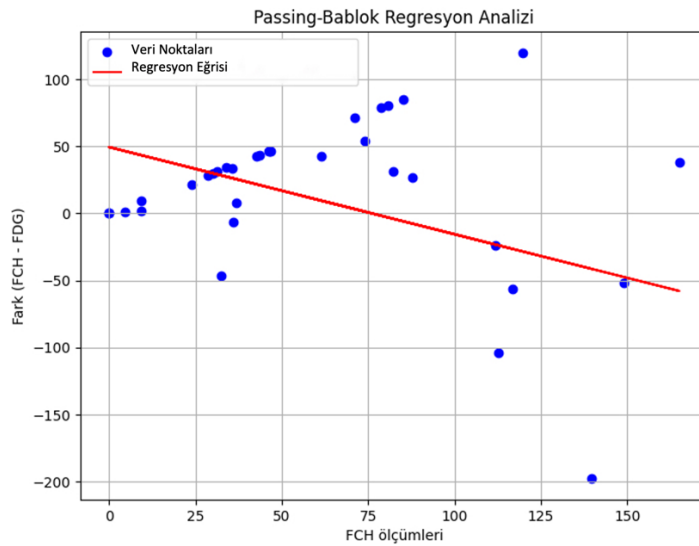
Şekil 4.9 FDG PET-BT Bölge Bazlı İlişki Isı Haritası



Şekil 4.10 FCH PET-BT Bölge Bazlı İlişki Isı Haritası

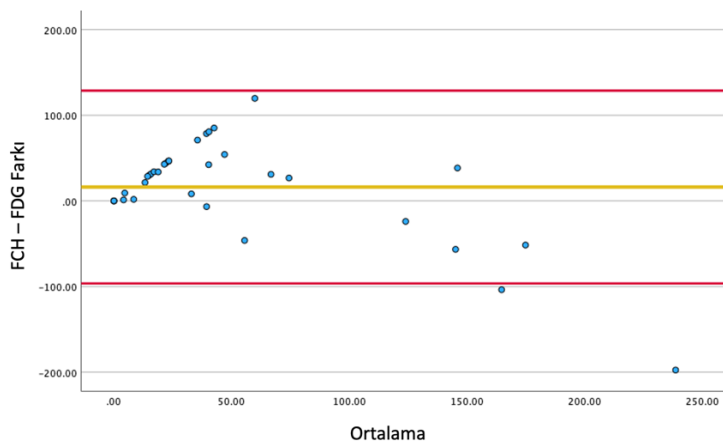
4.5.3 Karşılaştırmalı Değerlendirme

Ortalama hTepe skoru FCH’de daha yüksektir ancak FDG’de izlenen yüksek skorlarda (yüksek toplam SUVmaks değerlerinde) FCH’de hesaplanan skorların FDG’ye kıyasla daha düşük olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bulgular Passing-Bablok Regresyon Analizi yöntemiyle Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



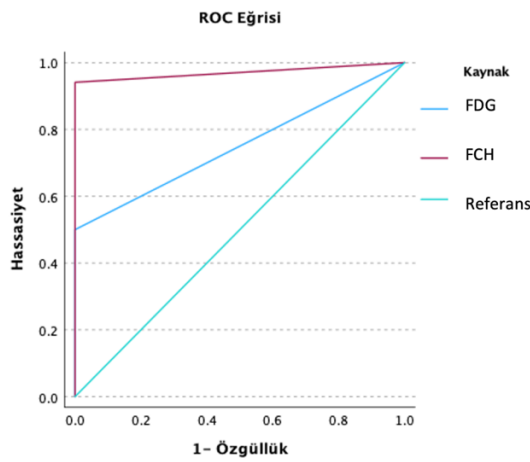
Şekil 4.11 Passing Bablok Regresyon Analizi

FCH ve FDG toplam SUVmaks skoru (hTepe Skoru) karşılaştırıldığında; ortalama fark (FCH - FDG) 16,19 (CI: -96,39; +128,77) olarak hesaplanmıştır. Bulgular Bland-Altman yöntemiyle gösterilmiştir.



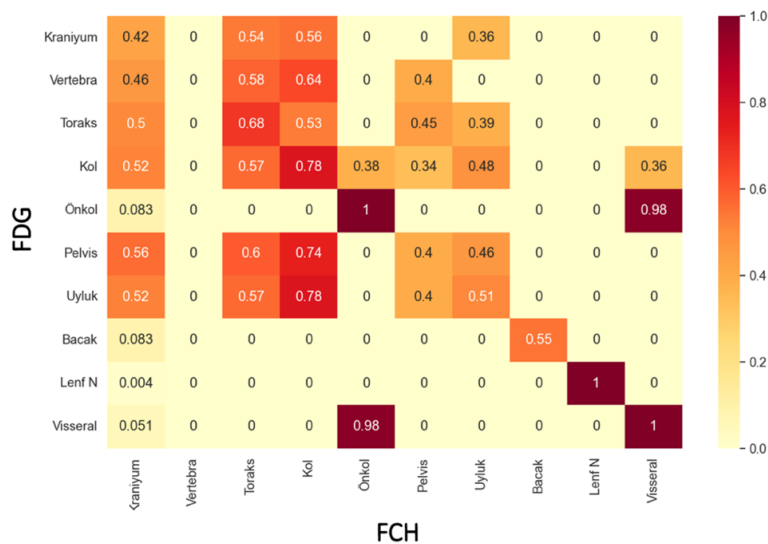
Şekil 4.12 Bland Altman: Toplam SUVmaks Skorları Arasında FCH - FDG Farkı

ROC analizinde (Bkz: Şekil 4.13) FDG PET-BT için eğri altında kalan alan (*AUC: Area Under Curve*) 0,750 iken FCH PET-BT için 0,971 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.13 ROC Analizi

Şekil 4.14'te FDG ve FCH çalışmalarının bölgelerarası lezyon saptama durumlarının korelasyonu verilmiş olup en belirgin korelasyon lenf nodu ve yumuşak dokuda izlenmiştir. İskelet sisteminde ise distal (önkol) ve proksimal üst ekstremite (kol) ile toraksta saptanan lezyonlar arasında korelasyon saptanmıştır. Kırmızı kemik iliğin yoğun olarak yerleştiği vertebra, pelvis gibi alanlarda ise odak saptama açısından iki test arasında korelasyon oldukça düşük bulunmuştur.



Şekil 4.14 FDG ve FCH Çalışmalarının Bölge Bazlı Korelasyonu

Biyolojik kesin hastalık varlığı durumu ile FDG PET-BT ve FCH PET-BT çalışmalarının kapa değerleri sırasıyla 0,054 ve 0,478 olarak hesaplanmıştır. Her iki görüntüleme yönteminin biyolojik kesin kanıtlı hastalığı tespit etmedeki hassasiyeti, doğruluk ve kapa değerleri Tablo 4.18’de verilmiştir. Her lezyondan biyopsi yapılmadığı için özgüllük değeri verilmemiştir.

Tablo 4.18 Görüntüleme Yöntemlerinin Performansları

	Hassasiyet (%95 CI)	Doğruluk (%95 CI)	kapa
FDG PET-BT	%50 (32,4 - 67,6)	%51,4 (34 - 68,6)	0,054
FCH PET-BT	%94,1 (80,3 - 99,3)	%94,3 (80,8 - 99,3)	0,478

FDG’den elde edilen hTepe skorunun hemoglobin değeri ile ilişkisi bulunmazken FCH’den elde edilen hTepe skorunun anemi ile negatif yönde minimal bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Laboratuvar değerleri ve hTepe skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan alanlar Tablo 4.19’da ve görüntüleme bulgularıyla anlamlı ilişkisi bulunamayan parametreler Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.19 hTepe Skoru ve Laboratuvar

	FDG hTepe İlişkisi	FCH hTepe İlişkisi
Hemoglobin	.	- 0,369
Albumin (<i>yeni tanı</i>)	.	- 0,646
Globulin (<i>yeni tanı</i>)	0,670	0,616
İlgili Hafif Zincir	.	0,354
Lambda Hafif Zincir	.	0,358
IgA	.	0,383
Tanıdaki Kemik İliği Plazma Hücresi	.	0,433
<i>Yeni Tanı Alt Grubu: Kemik İliği Plazma Hücresi</i>	0,544	0,601
<i>Yeni Tanı Alt grubu: 24 s. İdrarda Kapa</i>	0,564	0,604

Tablo 4.20 Görüntüleme Bulguları ile İlişkili Bulunamayan Parametreler

Hemogram	Biyokimya	Proteinler	Diğer
Lökosit	CRP	IgG	Proteinüri
Trombosit	Kreatinin	IgM	İdrarda hafif zincir
Nötrofil	Kalsiyum	K/L oranı	Canlı hücre oranı
Lenfosit	Protein	Kappa	
Sedimantasyon	LDH		
N/L oranı	B2Mikroglobulin		

TARTIŞMA

5.1 Klinik-Laboratuvar ve Görüntüleme ile İlişkisi

5.1.1 Demografik Bilgiler ve Kemik İliği

Hastaların demografik verileri incelendiğinde; çalışmamızdaki hasta kohortunun literatürle uyumlu olarak altıncı dekad yaş aralığında ve erkek cinsiyet ağırlıklı olduğu görülmüştür.⁶ Yaygın hastalığın görece fazla olduğu çalışmamızda; MRG ile yaygın hastalığın gösterilmesi üzerine yapılan bir çalışmada, benzer şekilde kemik iliğinde yüksek plazma hücre infiltrasyonu olduğu saptanmıştır.²⁹ Literatürde FDG ile tanıdaki kemik iliği infiltrasyonu arasında orta düzeyde ilişki gösterilmişken, çalışmamızda yeni tanı alt grubunda hem FDG hem FCH ile; tüm çalışma kohortunda ise yalnızca FCH ile tanı sırasındaki kemik iliği plazma hücre infiltrasyon oranı arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.19). Bulgunun FDG ile negatif olarak değerlendirilen ve nüks ile gelen hasta sayısının fazla olmasına ve/veya düşük infiltrasyon oranlarına ikincil olduğu söylenebilir.³⁰ Çalışmamız, literatürde FCH ile kemik iliği infiltrasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bilginiz dahilindeki ilk çalışmadır.

5.1.2 Hemogram

Kemik iliği fonksiyonları araştırılması amacıyla hemogram parametreleri incelendiğinde anemisi olan hasta yüzdesi; literatürde 1027 plazma hücre diskrazisi olan hastayla yapılan bir analizle benzer oranda, yüksek bulunmuş olup lökopeni ve trombositopeni de benzer şekilde daha nadirdir. Literatürde anemi ile FDG bulguları arasında ilişki olduğu gösterilen bazı çalışmaların aksine bizim çalışmamızda FDG ile hemogram parametreleri arasında ilişki saptanamamıştır. FCH'de ise hemoglobinin düzeyleri ile arasında orta düzeyde negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.2 ve Tablo 4.19).^{31,32} Bu sayede FCH'de gösterilen hastalık yükü ile kemik iliği tutulumunun öngörülebileceği çıkarımı yapılabilir. Çalışmamız, literatürde FCH ile hemoglobinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bildiğimiz ilk çalışmadır.

Kırılganlığın (“*Frailty*”) ve enflamasyonun bir belirteci olan, bu sayede prognoz hakkında *-kemik iliği infiltrasyonundan bağımsız olarak-* bilgi veren nötrofil/lenfosit oranı ortalaması; 10731 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, bizim çalışmamızdaki 2,1 sonucuyla eş düzeyde bulunmuştur ancak görüntüleme bulgularıyla ilişkilendirilememiştir.³³⁻³⁵ Plazma hücre infiltrasyonundan ve kemik tutulumundan bağımsız bir belirteç olması sebep gösterilebilir ancak literatürde MM’de nötrofil/lenfosit oranı ve görüntüleme bulgularını kıyaslayan çalışmaya rastlanmamış olup bildiğimiz kadarıyla; çalışmamız her iki görüntüleme yöntemi için de bu ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

5.1.3 Biyokimyasal Parametreler

Organ tutulumu değerlendirme ve prognostik bilgi edinme amaçlı biyokimyasal belirteçlere erişilmiştir. Literatüre benzer oranlarda kreatinin düzeyleri, hipokalsemi, hipoalbüminemi ve $\beta 2$ mikroglobulin düzeylerine rastlanmış olup tüm çalışma kohortu baz alındığında bu parametrelerle görüntüleme bulguları arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu ilişkiyi gösteren ve göstermeyen heterojen çalışmalar bildirilmiştir.^{31,36,37} Bu sebeple alt grup analizi yapıldığında; daha homojen olan yeni tanı grubunda albumin düzeyleri ile FCH arasında orta-yüksek düzeyde negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde yeni tanıda globulin düzeyleriyle hem FDG hem de FCH arasında pozitif yönde orta-yüksek düzeyde bir ilişki ortaya konmuştur. Çalışmamız bilginiz dahilinde yeni tanıda hipoalbüminemi ve artmış serum globulin değerleri ile FCH’de tümör yükü arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmadır.

ISS risk değerlendirmesinde önemli yeri olan albümin değerleri gibi FCH’deki tümör yükünün de prognostik önemi araştırılabilir bir konu olabilir.²⁵ Literatürde FDG ile $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri arasında ilişkinin gösterildiği ve gösterilemediği çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda ne FDG ile ne de FCH ile $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilebilmiştir (Bkz. Tablo 4.3 ve Tablo 4.20).^{32,37,38}

5.1.4 Elektroforez, İmmünfiksasyon ve İmmünoglobulinler

Serum elektroforezi, immünfiksasyon ve immünoglobulin seviyeleri ile hastalığın sekretuar durumunu değerlendirme ve alt tipini bulma amaçlanmıştır. Çalışmamızda en sık rastlanan tip, literatür ile uyumlu olarak IgG tipi MM'dir.³¹ İmmünoglobulin/hafif zincir tipi ve düzeylerinden bağımsız olarak FDG'nin bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiş olup çalışmamızda FDG pozitifliği ve başka radyofarmasötikler ile immünoglobulin değerleri arasında bir ilişki saptanmamış; ikisinin birbirinden bağımsız prognostik belirteçler olduğu sonuçlar bildirilmiştir.³⁹⁻⁴¹ FCH ile ise immünoglobulin yüksekliği -*özellikle lambda hafifi zincir yüksekliği*- ve hastalık yükü arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde FCH ile yapılan ve immünoglobulin-hafif zincir ilişkisini araştıran ilk çalışmadır (Bkz. Tablo 4.19). İlişkinin saptanmasında FCH'nin yüksek hassasiyeti rol oynuyor olabilir.

Kappa/lambda hafif zincir oranı ile FDG'nin hastalığı evrelemede ve tedavi yanıtında uyumlu olabileceğinin öne sürüldüğü bir vaka raporu bildirilmiştir ancak çalışmamızda ne FDG ne de FCH için kappa/lambda oranı arasında bir ilişki gösterebilmiştir.⁴²

5.1.5 Akım Sitometri ve MRD

Akım sitometri ile yapılan MRD değerlendirmesi hem tedavi sürecini yönetmede hem de prognostik açıdan önemli olup çalışmamızda kısıtlı bir hasta grubuna yapılmıştır. Literatürde FDG ve sitometrinin uyumlu bulgular gösterdiği ve yanı sıra prognostik bilgi sağlama ve MRD değerlendirme açısından her iki yöntemin birbirini tamamlayıcı olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamız FCH ile sitometriyi karşılaştıran bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. FCH ile pozitif saptanmış tüm hastalarda sitometrinin de pozitif olması FCH'nin yüksek hassasiyeti ile uyumlu olabilir ancak sitometriden elde edilen canlı hücre değeriyle ne FDG ne de FCH'deki

tümör yükü arasında ilişki bulunabilmiştir (Bkz. Tablo 4.20). Bu sebeple güncel kılavuzlarla uyumlu olarak; MRD değerlendirme amaçlı olarak birlikte kullanılması gerektiği söylenebilir.⁴³⁻⁴⁵

5.1.6 İdrar Proteinleri

İdrarda toplam hafif zincir düzeyleri ile FDG bulguları arasında ilişki araştırıldığı geniş vaka serili bir çalışmanın sonuçlarına ek olarak bizim çalışmamızda daha homojen olan yeni tanı alt grubunda hem FDG hem de FCH bulguları ile idrar kappa hafif zincir düzeyleri arasında orta-yüksek düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.19).³⁶ FCH'de görece daha yüksek saptanan ilişkinin FCH'nin daha yüksek hassasiyetine bağlı olduğu söylenebilir.

5.2 Görüntüleme Bulguları ve Karşılaştırılması

5.2.1 Düşük Doz BT

BT'de; moleküler olarak odaksal lezyonu olduğu bilinen ve 7'sinin yeni tanı olduğu 8 hastada litik lezyon gösterilememiş olup literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da hassasiyetinin moleküler görüntülemelere kıyasla düşük olduğu söylenebilir.¹² Prognostik önemi olduğu bilinen patolojik kırıklar BT görüntüleri üzerinden değerlendirilmiş olup kırık saptanan hasta oranı, literatürde bildirilen 14013 vaka içeren geniş serili bir çalışmayla örtüşmektedir.⁴⁶

5.2.2 FDG PET-BT ve FCH PET-BT

Literatürde FDG PET-BT'nin MM'de hassasiyetini düşük ve yüksek bildiren pek çok çalışma vardır. Çalışmamızda; metabolik aktif hastalık açısından 17/34 hasta ile FDG'nin hassasiyeti, literatürde bildirilen düşük hassasiyet gösteren çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (Bkz: Tablo 4.18). Ayrıca biyolojik kesin kanıtlı hastalık durumuyla kappa korelasyon değeri oldukça düşük bulunmuştur ancak biyolojik kesin kanıtlı hastalığı olmayan sadece tek vaka olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. FDG açısından bu denli düşük hassasiyet ve kappa değerlerinin saptanmasının; çalışmanın

halihazırda, normal MM popülasyonuna göre sayıca daha fazla FCH'ye yönlendirilmiş FDG negatif hasta içermesine bağlı olduğu düşünülmüştür.^{3,5,47-56}

Kolin bazlı PET ajanlarıyla yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da FCH'nin MM'de hem vaka hem de bölge bazlı analizlerde metabolik aktif odak saptama oranı yüksek bulunmuştur (Bkz: Tablo 4.18). Kappa korelasyon değerinin orta düzeyde bulunmasının sebebi olarak; çalışmada biyolojik kanıtı hastalığı olmayan sadece tek bir vaka olması öne sürülebilir. FCH, FDG'ye kıyasla literatür ile uyumlu şekilde ROC analizinde eğri altında kalan, hassasiyet ve doğruluk açısından oldukça üstün bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.13). Ayrıca literatürde C11 ile yapılan çalışmalarda beşinci dakikada görüntüleme yapılmış, F18 ile yapılan çalışmalarda altmışıncı dakikada görüntüleme yapılmış olup çalışmamızda hem onuncu hem de altmışıncı dakikada görüntüleme yapılmıştır. Görsel ve semikantitatif değerlendirme iki grup arasında anlamlı fark saptanmaması üzerine görüntülemenin daha erken olan onuncu dakikada yapılmasının yeterli olabileceği öne sürülebilir. Güncel kılavuzlarda görüntüleme sahasının verteksten ayak ucuna kadar alınması önerilmekte olup çalışmamızda alt ekstremitede odak saptanan hastaların tamamının halihazırda yaygın kemik iliği infiltrasyonu gösterdiği görülmüş, hiçbir hastada sadece alt ekstremitte kemiklerine lokalize metabolik aktif odak saptanmamıştır. Bu sebeple FCH için rutin görüntüleme alanına alt ekstremitenin dahil edilmesinin şart olmadığı söylenebilir. Bilgimiz dahilinde çalışmamız; FCH PET-BT'de onuncu ve altmışıncı dakikalardaki görüntüleri ve görüntüleme alanını kıyaslayan literatürdeki ilk çalışmadır.^{5,57-59}

IMPeTUs tabanlı değerlendirme özelinde FDG'de hastaların %86'sının FCH'de ise %69'unun DS3 ve daha düşük olduğu görülmüş; literatürde bildirildiği üzere bizim çalışmamızda da ne FDG ne de FCH için Deauville Skor 3 başarılı bir kestirim değeri olarak değerlendirilmemiştir (Bkz. Tablo 4.7 ve Tablo 4.11).^{3,58}

Bölge bazlı analizde hem FDG'de hem de FCH'de korelasyon katsayılarına göre düzenlenmiş ısı haritalarındaki patern örtüşmekte olup (Bkz. Şekil 4.9 ve Şekil 4.10) genellikle kırmızı kemik iliği bölgelerinde hastalığın tespit edildiği söylenebilir. Yapay zekâ ile hastalık yerleşim alanlarının değerlendirildiği bir çalışmada en başarılı bulunan yöntemin ilgi alanlarıyla çalışmamızda ilişkinin gösterildiği korelasyon alanları benzer bulunmuştur.⁶⁰

Korelasyonların FCH’de daha düşük olması daha fazla lokal hastalık saptanmasıyla ilişkili olabilir (Bkz. Şekil 4.4). Tutulumun özellikle önkol ve kol bölgelerinde saptanmasının; yaygın hastalığa ikincil olarak ekstramedüller hastalık varlığıyla ilişkisi olduğu görülmüştür. Yumuşak dokuda lezyon saptama açısından her iki yöntem de oldukça başarılı bulunmuştur. Ekstramedüller hastalık varlığının kötü prognostik özelliği nedeniyle kol ve önkolda metabolik aktif odak saptanmasının da hastalığın daha ileri seviyede ve daha yaygın olduğunu gösterdiği öne sürülebilir. (Bkz. Şekil 4.9 ve Şekil 4.10).⁶¹ Literatürle uyumlu olarak; kraniyumda FDG’de yoğun beyin aktivitesi yüzünden yanlış negatif olduğu izlenmiş beklendiği üzere FCH ile daha fazla odak saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.6).⁶² Ancak özellikle vertebral kolonda diffüz kemik iliği tutulumu olan vakalarda FDG’nin tamamıyla normal olduğu olgular saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.9 ve Tablo 4.13: Vertebrada Skor 4 ve 5 Lezyon olan hasta; “9 hasta” FDG – “29 hasta” FCH). En belirgin FDG ve FCH farkı bu bölgede izlenmiş olup vertebrayı yine kırmızı kemik iliği bölgeleri olan pelvis ve proksimal alt ekstremitte kemikleri izlemektedir. (Bkz. Tablo 4.16, Şekil 4.5). Her iki tetkikin lezyon göstermede birbiriyle en uyumsuz olduğu yerler kırmızı kemik iliği alanları, en uyumlu olduğu bölgeler ise lenf nodu ve yumuşak doku alanlarını takiben üst ekstremitte ve torakstaki alanlardır (Bkz. Şekil 4.14). Bulguya literatürle uyumlu olarak FDG’nin yaygın hastalığı göstermedeki düşük hassasiyetine ikincil olarak ulaşıldığı söylenebilir.³

İki tetkiki birbiriyle kıyaslayıp sınıflandırmanın kolay olmasını sağlamak için, nöroendokrin tümörlerde iki radyofarmasötiğe göre sınıflamayı mümkün kılan NETPET benzeri mPET skorlaması bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez yapılmış; FCH’nin yüksek hassasiyetiyle uyumlu olarak mPET1 ve mPET2 hastaların yoğun olduğu çalışma grubumuzda mPET4 ve mPET5 hastaya rastlanmamıştır (Tablo 4.17).²⁸

Hastalık yükünün semikantitatif olarak değerlendirilmesi için yaygın kemik iliği infiltrasyonu ile giden nöroblastomda kullanılan SIOPEN skorlaması benzeri bir yöntem ile hem FDG hem de FCH için hTepe skorları hesaplanmış olup çalışmamız literatürde bu şekilde bir skorlama yapan bilginiz dahilinde ilk çalışmadır. FDG’de tümör yükünün yüksek olarak saptandığı hastalarda FCH’de görece daha düşük hTepe skorları elde edilme eğilimi olduğu görülmüştür (Bkz. Şekil 4.11). Bulgunun FCH ile

hastalık yaygınlığının daha iyi gösterilmesine rağmen FDG’de daha yüksek SUVmaks değerlerinin daha agresif hücreler içermesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup, bu nedenle prognostik değeri olacağı öne sürülebilir. Hastaların her iki tetkikten hesaplanan ortalama skorları birbiriyle kıyaslandığında gösterilen hastalık yükünün FCH’nin beklenen yüksek hassasiyetiyle uyumlu olarak daha yüksek olduğu ve FDG’den oldukça farklı sonuçlar gösterdiği görülmüştür (Bkz Şekil 4.12).²⁷

5.3 Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

FCH PET-BT gibi günümüzde her merkezin kolay erişemeyeceği bir radyofarmasotik ile öncü olması ve önceki sayıca az olan, düşük vaka sayılı çalışmalara kıyasla daha geniş bir hasta grubu içermesi çalışmamızın güçlü yanları arasındadır. Geri ödeme problemleri çözüldükten sonra çeşitli endikasyonlarla MM hastalarında kullanılacak olması açısından literatüre önemli katkı sunacağı söylenebilir. Ayrıca görüntüleme, laboratuvar ve klinik verilerinin oldukça geniş ve çeşitli bir repertuar üzerinden araştırılmış olması da çalışmanın güçlü yanları arasındadır.

Çalışmanın doğası gereği retrospektif oluşu, biyokimyasal veriler ile zamanlamanın görece daha aralıklı olmasına sebep olmuştur. Bu sebeple biyokimyasal parametreler ile görüntüleme bulguları arasındaki ilişkiyi göstermek güçleşmiş olabilir. Ancak daha homojen olan ve görüntüleme - klinik değerlendirme aralığı oldukça kısa olan yeni tanı alt grup analizi yapıldığında ilişkilerin daha kuvvetli olduğu görülmüş olup bu alt grupta çalışmanın daha kuvvetli veriler sunduğu öne sürülebilir. Saptanan her lezyona ve odağa histopatolojik değerlendirme yapmak mümkün olmadığından yöntemlerin özgüllüğü hakkında bilgi vermek mümkün olmamıştır. Ayrıca çalışmanın retrospektif oluşu yanı sıra; FCH görüntüleme amacıyla, ağırlıklı olarak FDG negatif veya FDG bulgularının klinik ile tam olarak uymadığı hastalar yönlendirildiği için FDG PET-BT’nin performansı tüm MM popülasyonuna kıyasla daha düşük bulunmuş olabilir. Çalışma her ne kadar metabolik açıdan değerlendirme için tasarlansa da kılavuzlarda eşit düzeyde önerilen fonksiyonel bilgi de sağlayabilen tüm vücut MRG ile kıyaslama yapılmamış olup çalışmanın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl Myelom hastalarında hem yeni tanı hem de nüks hastalık değerlendirmesinde, FCH PET-BT oldukça hassas bir görüntüleme yöntemi olup FDG PET-BT'ye kıyasla FCH PET-BT'nin hem lezyon hem de hasta bazında daha üstün tanısal performans göstermesi önemli bir bulgudur. Non-sekretuar hastalarda, klinik ile FDG PET-BT bulgularının uyuşmadığı hastalarda, biyokimyasal nüks şüphesi olan ve FDG PET-BT'de hastalık ilişkili tutulum gösterilememiş olgularda; hastalığın organ tutulumu değerlendirmede FCH PET-BT problem çözücü olarak kullanılabilir. Bu sayede MRD'nin tanınmasında ve tedavi sürecini takip etmede iyi bir alternatif olabilir.

FCH PET-BT için yapılan iki zamanlı analizden elde edilen bulgulara dayanarak, ideal çekim zamanının enjeksiyondan 10 dakika sonra olduğu çıkarımı yapılabilir; görüntüleme alanının diz eklemine içine alacak kadar olmasının yeterli olup olmadığı ile ilgili daha geniş çalışmalar tasarlanabilir.

FCH PET-BT'de gösterilen hastalık yükünden türetilen hTepe skoru ile hastanın klinik ve laboratuvar verileri arasında orta düzeyde ilişki gösterilmiş olup FCH PET-BT ile gösterilen hastalık yükünün prognostik bir belirteç olabileceği öne sürülebilir. Ayrıca FDG PET-BT ve FCH PET-BT'nin birlikte değerlendirilmesinden türetilen mPET skorunun da prognostik öneminin olabileceği öngörülmekte olup bu alanda geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kullandığımız yöntemin başarısına dayanarak, FCH PET-BT değerlendirmesinde tıpkı FDG PET-BT'de olduğu gibi IMPeTUs kriterleri kullanılabilir. Ancak kemik iliği Deauville skorunun iyi bir kestirim değeri olmadığı bulgusuna dayanarak, ileride yapılacak çalışmalarda tüm vücut kemik iliği toplam lezyon metabolik aktivitesi gibi PET verisinden elde edilecek metabolik belirteçlerin kullanılması daha yüksek tanısal performans elde etme ve belki de prognoz belirleme açısından anlamlı olabilir.

Çalışmamızda gösterildiği gibi FDG PET-BT ve FCH PET-BT sonuçlarındaki uyumsuzluğa sebep olabilecek; heksokinaz ve kolinkinaz mutasyonu gibi altta yatan etiyopatolojik faktörleri ortaya koymak adına ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Malin Hultcrantz GJM ve Ola Landgren. *Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms (2018, Springer)*. Springer; 2018. SS: 1-177
2. Fend F, Dogan A, Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities- evolution in diagnosis and classification. *Virchows Arch*. 2023 doi:10.1007/s00428-022-03431-3
3. Nanni C, Versari A, Chauvie S ve ark. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 doi:10.1007/s00259-017-3909-8
4. Matteucci F, Paganelli G, Martinelli G, Cerchione C. PET/CT in Multiple Myeloma: Beyond FDG. *Front Oncol*. 2020 doi:10.3389/fonc.2020.622501
5. Cassou-Mounat T, Balogova S, Nataf V ve ark. 18F-fluorocholine versus 18F-fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 doi:10.1007/s00259-016-3392-7
6. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A ve ark. Epidemiology, Staging and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 doi:10.3390/medsci9010003
7. A. Victor Hoffbrand Dps. *Hoffbrand's Essential Haematology*. 8. Baskı. 2019. SS: 255-272
8. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 doi:10.1016/j.jaci.2009.09.046
9. Wei X, Zhang Y, Wang Z, He Y, Ju S, Fu J. Bone marrow adipocytes is a new player in supporting myeloma cells proliferation and survival in myeloma microenvironment. *Transl Oncol*. 2024 doi:10.1016/j.tranon.2023.101856
10. Atrash S, Zhang Q, Papanikolaou X, Stein C, Abdallah AO, Barlogie B. Clinical Presentation and Gene Expression Profiling of Immunoglobulin M Multiple Myeloma Compared With Other Myeloma Subtypes and Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Glob Oncol*. 2018 doi:10.1200/JGO.2016.008003

11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A ve ark. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
12. Guha A, Vijan A, Agarwal U ve ark. Imaging for Plasma Cell Dyscrasias: What, When and How? *Front Oncol.* 2022 doi:10.3389/fonc.2022.825394
13. Pierro A, Posa A, Astore C ve ark. Whole-Body Low-Dose Multidetector-Row CT in Multiple Myeloma: Guidance in Performing, Observing and Interpreting the Imaging Findings. *Life (Basel).* 2021 doi:10.3390/life11121320
14. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S ve ark. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015 doi:10.1200/JCO.2014.57.9961
15. Messiou C, Hillengass J, Delorme S ve ark. Guidelines for Acquisition, Interpretation and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology.* 2019. doi:10.1148/radiol.2019181949
16. Vakili Sadeghi M, Sedaghat S. Is 99m Tc-methylene diphosphonate bone scintigraphy a sensitive method for detecting bone lesions in multiple myeloma? *Caspian J Intern Med.* 2018 doi:10.22088/cjim.9.2.140
17. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ ve ark. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 doi:10.1007/s00259-014-2961-x
18. Nanni C. PET-FDG: Impetus. *Cancers (Basel).* 2020 doi:10.3390/cancers12041030
19. Gokhale S, Xie P. ChoK-Full of Potential: Choline Kinase in B Cell and T Cell Malignancies. *Pharmaceutics.* 2021 doi:10.3390/pharmaceutics13060911
20. Calabria F, Chiaravalloti A, Ciccio C ve ark. PET/CT with (18)F-choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients: (18)F-choline PET/CT bio-distribution and pitfalls. A southern Italian experience. *Nucl Med Biol.* 2017.doi:10.1016/j.nucmedbio.2017.04.004
21. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2022. doi:10.1002/ajh.26590

22. Medina-Herrera A, Sarasquete ME, Jimenez C, Puig N, Garcia-Sanz R. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present and Future. *Cancers (Basel)*. 2023 doi:10.3390/cancers15143687
23. Liu J, Yan W, Fan H ve ark. Clinical Benefit of Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma Achieving Undetectable Minimal Residual Disease after Induction Treatment. *Cancer Res Commun*. 2023 doi:10.1158/2767-9764.CRC-23-0185
24. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E ve ark. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023 doi:10.1016/S2352-3026(23)00236-3
25. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG ve ark. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 doi:10.1200/jco.2005.04.242
26. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S ve ark. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 doi:10.1200/jco.2015.61.2267
27. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U ve ark. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 doi:10.1007/s00259-017-3829-7
28. Chan DL, Hayes AR, Karfis I ve ark. Dual [(68)Ga]DOTATATE and [(18)F]FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicentre validation of the NETPET score. *Br J Cancer*. 2023 doi:10.1038/s41416-022-02061-5
29. Sun M, Cheng J, Ren C ve ark. Differentiation of Diffuse Infiltration Pattern in Multiple Myeloma From Hyperplastic Hematopoietic Bone Marrow: Qualitative and Quantitative Analysis Using Whole-Body MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2022 doi:10.1002/jmri.27934
30. Sachpekidis C. 18F-FDG Dynamic PET/CT in Patients with Multiple Myeloma. *Clin Nucl Med* 2015
31. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE ve ark. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 doi:10.4065/78.1.21

32. Cengiz A, Arda H, Döğer F, Yavaşoğlu İ, Yürekli Y, Bolaman AZ. Correlation Between Baseline 18F-FDG PET/CT Findings and CD38- and CD138-Expressing Myeloma Cells in Bone Marrow and Clinical Parameters in Patients with Multiple Myeloma. *Turk J Haematol.* 2018 doi:10.4274/tjh.2017.0372
33. Giri S, Dahal S, Bal S ve ark. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a biomarker of frailty and predictor of survival among older adults with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol.* 2022 doi:10.1016/j.jgo.2021.12.004
34. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies - A Narrative Review. *Cancer Manag Res.* 2020 doi:10.2147/cmar.S245928
35. Yang WH, Sun YQ, Zhang QK, Wei XF, Li G. Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Monocyte/Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2021 doi:10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.01.020
36. Pan Q, Cao X, Luo Y, Li J, Feng J, Li F. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with (68)Ga-Pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: comparison to (18)F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 doi:10.1007/s00259-019-04605-z
37. Ak I, Gulbas Z. F-18 FDG uptake of bone marrow on PET/CT scan: it's correlation with CD38/CD138 expressing myeloma cells in bone marrow of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2011 doi:10.1007/s00277-010-1037-7
38. Kuyumcu S, Isik EG, Tiryaki TO ve ark. Prognostic significance of 68Ga-Pentixafor PET/CT in multiple myeloma recurrence: a comparison to 18F-FDG PET/CT and laboratory results. *Annals of Nuclear Medicine.* 2021 doi:10.1007/s12149-021-01652-1
39. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C ve ark. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 15 2014 doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2910

40. Lapa C, Schreder M, Schirbel A ve ark. (68)Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma - Comparison to [(18)F]FDG and laboratory values. *Theranostics*. 2017 doi:10.7150/thno.16576
41. Morales-Lozano MI, Viering O, Samnick S ve ark. (18)F-FDG and (11)C-Methionine PET/CT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Comparison of Volume-Based PET Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2020 doi:10.3390/cancers12041042
42. Inoue T, Nagai K, Momoi A, Isahai N, Sakai T, Sekiya M. Efficacy of serum immunoglobulin free light chain and 18F-FDG PET/CT for therapeutic evaluation in a case with multiple plasmacytoma of bone. *Rinsho Ketsueki*. 2015 doi:10.11406/rinketsu.56.418
43. Mookerjee A, Gupta R, Kumar R, Sharma A, Pandey RM, Kumar L. Dual assessment with multiparameter flow cytometry and (18)F-FDG PET/CT scan provides enhanced prediction of measurable residual disease after autologous haemopoietic stem cell transplant in myeloma-a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2023 doi:10.1038/s41409-023-02017-0
44. Zamagni E ve ark. Impact of minimal residual disease standardised assessment by FDG-PET/CT in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma enrolled in the imaging sub-study of the FORTE trial. *EClinicalMedicine*. 2023 doi:10.1016/j.eclinm.2023.102017
45. Nanni C, Kobe C, Baeßler B ve ark. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Focus 4 consensus recommendations: molecular imaging and therapy in haematological tumours. *Lancet Haematol*. 2023 doi:10.1016/s2352-3026(23)00030-3
46. Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T ve ark. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica*. Apr 2020 doi:10.3324/haematol.2019.230011
47. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 doi:10.2214/ajr.184.4.01841199
48. Hung GU, Tsai CC, Tsai SC, Lin WY. Comparison of Tc-99m sestamibi and F-18 FDG-PET in the assessment of multiple myeloma. *Anticancer Res*. 2005

49. Breyer RJ, 3rd, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol.* 2006 doi:10.1007/s00256-006-0127-z
50. Nanni C, Zamagni E, Farsad M ve ark. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 doi:10.1007/s00259-005-0004-3
51. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F ve ark. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007 doi:10.3324/haematol.10554
52. Sager S, Ergül N, Ciftci H, Cetin G, Güner SI, Cermik TF. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol.* 2011 doi:10.1007/s00256-010-1088-9
53. Hur J, Yoon CS, Ryu YH, Yun MJ, Suh JS. Comparative study of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection of spinal bone marrow infiltration in untreated patients with multiple myeloma. *Acta Radiol.* 2008;49(4) doi:10.1080/02841850801898625
54. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M ve ark. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI ve MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med.* 2008 doi:10.2967/jnumed.107.045641
55. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA ve ark. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol.* Apr 2009;192(4):980-6. doi:10.2214/ajr.08.1633
56. Chen J, Li C, Tian Y ve ark. Comparison of Whole-Body DWI and (18)F-FDG PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 doi:10.2214/ajr.18.20989
57. Nanni C, Zamagni E, Cavo M ve ark. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Oncol.* 2007 doi:10.1186/1477-7819-5-68
58. Garrastachu Zumarán P, García Megías I, Mangas Losada M ve ark. Multitracer PET/CT with [(18)F]Fluorodeoxyglucose and [(18)F]Fluorocholine in the

Initial Staging of Multiple Myeloma Patients Applying the IMPeTus Criteria: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023 doi:10.3390/diagnostics13091570

59. Barwick T, Bretszajn L, Wallitt K, Amiras D, Rockall A, Messiou C. Imaging in myeloma with focus on advanced imaging techniques. *Br J Radiol*. 2019 doi:10.1259/bjr.20180768

60. Sachpekidis C, Enqvist O, Ulén J ve ark. Application of an artificial intelligence-based tool in [(18)F]FDG PET/CT for the assessment of bone marrow involvement in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 doi:10.1007/s00259-023-06339-5

61. Yanamandra U, Reddy Gorla AK, Agrawal K ve ark. Prognostic significance of extramedullary disease (EMD) detected on pre-transplant (18)F-FDG PET/CT in patients with multiple myeloma: Results of PIPET-M trial. *Med J Armed Forces India*. 2023 doi:10.1016/j.mjafi.2023.08.007

62. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, Becker CD, Ratib O, Becker M. FDG-PET/CT pitfalls in oncological head and neck imaging. *Insights into Imaging*. 2014 doi:10.1007/s13244-014-0349-x