



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN PET/CT
GÖRÜNTÜLEMELERİNDE F-18 FDG TUTULUMU İLE
SARKOPENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK/TEDAVİ SÜRECİ İLE
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

DR. BURAK IŞIK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN PET/CT
GÖRÜNTÜLEMELERİNDE F-18 FDG TUTULUMU İLE
SARKOPENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK/TEDAVİ SÜRECİ İLE
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

DR. BURAK IŞIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

İZMİR - 202

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış, sabrından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Şerife Solmaz hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Servet Akar ve diğer tüm hocalarıma,

Çalışmamıza olan önemli katkılarından dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent Turgut'a,

Hayatımın her anında bugünlere başarıyla gelmemi sağlayan, maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince birbirimize destek olduğumuz tüm çalışma arkadaşlarıma, sevincime ve üzüntüme her koşulda ortak olan Anıl Başçetin ve Doğu Işık'a özellikle teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Hastanemize son 6 yılda (Ocak 2015-Ocak 2022) başvurarak Multipl Myelom tanısı almış, PET/CT görüntülemesi yapılmış, 4 kür ilk sıra kemoterapi protokolü uygulanmış ve kontrol PET/CT görüntülemesi yapılmış hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında belirlenmiş bir kas grubuna göre kas kütlesi ve metabolizmasının karşılaştırmasını yapmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Son 6 yılda hastanemiz hematoloji kliniğine başvurmuş ayaktan veya yatarak kemoterapi almış, tedavi öncesi ve sonrası PET/CT görüntülemesi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hematoloji poliklinik muayene notları ve PET/CT görüntüleri kullanılmış, nükleer tıp anabilim dalı yardımıyla hastalarda 2 kas grubu belirlenerek kas hacmi ve metabolizmasının ölçümü ile sarkopeni miktarındaki değişim değerlendirilmiştir.

Bulgular: 30 hastada yapılan değerlendirmeler sonucunda tedavi öncesi sarkopeni saptanan hastalarda sağkalım süreleri 21 ay olup sarkopenisi olmayan hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha kısa bulundu ($p:0.031$). Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılan kas kitlesi MTV, TLG ölçümlerinde tüm hastalarda tedavi ile belirgin azalma olduğu saptandı. ($p:0.04$) Ayrıca 60 yaş altı ve üstü grupta tedavi sonrası kas kitlesinde azalma saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlam tespit edilmemiştir. BMI durumuna göre yapılan incelemelerde, $BMI \leq 30$ olan grupta L3 psoas kas kitlesi belirgin olarak tedavi ile azalmış olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber, $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ deki değişim miktarları ile sağkalım ve tedavi yanıtları incelenmiştir. Lomber $\Delta MTV\%$ ve femoral $\Delta TLG\%$ yüksek olan grupta sağkalım daha uzun olmakla beraber istatistiksel anlam saptanmamıştır.

Sonu: PET/BT ile bireylerin kas kitlesi ve metabolizması ile sarkopeni ile ilgili durumları değerlendirilebilmektedir ve sarkopeni tespit edilen hastalarımızın sağkalım süreleri, tedavi yanıtları ile ilgili sonuçları öngörmeye bu bilgiler yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myelom, Sarkopeni, PET/B

ABSTRACT

Objectives: The goal of this study is to do comparison of the muscle mass, a group of muscle of the patients diagnosed as Multiple Myeloma for the last 6 years (January 2015-January 2022) in our hospital, which had PET/CT imaging both during diagnosis and after 4 courses of first line chemotherapy curing.

Material and Method: In this study, the patients who were diagnosed as Multiple Myeloma that had chemotherapy and had PET/CT scanning were investigated for the last 6 years in our hospital. Hematology polyclinic examination informations, PET/CT images were used as data. Additionally, thanks to nuclear medicine 2 muscle groups were chosen, the amount of change in sarcopenia (muscle mass and metabolism of the those 2 muscle groups) was measured.

Results: As a result of the evaluations made in 30 patients, the survival time of patients with sarcopenia before treatment was 21 months, and it was found to be statistically significantly shorter than the patients without sarcopenia ($p:0.031$). In addition, there was a significant decrease in muscle mass MTV and TLG measurements, which were compared before and after treatment, in all patients with treatment. ($p:0.04$) Although there was a decrease in muscle mass after the treatment in the group below 60 years of age and above, it was not statistically significant. In the examinations made according to BMI status, L3 psoas muscle mass was found to be significantly reduced with treatment in the group with $BMI \leq 30$. In addition, the amounts of change in $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta MTV\%$, and $\Delta TLG\%$, as well as survival and treatment responses were examined. Although survival was longer in the group with high lumbar $\Delta MTV\%$ and femoral $\Delta TLG\%$, statistical significance was not found.

Conclusion: With PET/CT, the muscle mass and metabolism of the individuals and their conditions related to sarcopenia can be evaluated, and this information can be helpful in predicting the results of our patients with sarcopenia in terms of survival times and treatment responses.

Keywords: Multiple Myeloma, Sarcopenia, PET/CT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etyoloji	4
2.4 Patogenez	4
2.5 Klinik Bulgular	5
2.5.1 Anemi	6
2.5.2 Böbrek Yetmezliği	6
2.5.3 Hiperkalsemi	6
2.5.4 Nörolojik Semtomlar	7
2.6 Patolojik Özellikler	7
2.6.1 Monoklonal Proteinler	7
2.6.1.1 SPEP, UPEP, İmmunfiksasyon	7
2.6.1.2 Serbest Hafif Zincir Analizi	8
2.6.2 Alt Tiplerin Dağılımı	8
2.6.3 Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları	8
2.6.3.1 Hafif Zincir Myelomu	8
2.6.3.2 Oligosekretuar Myelom	9
2.6.3.3 Nonsekretuar Myelom	9

2.6.4 İdrar Tahlili	10
2.6.5 Periferik Yayma	10
2.6.6 Kemik İliği	10
2.6.7 Morfoloji ve İmmunofenotip	11
2.6.7.1 Morfoloji	12
2.6.7.2 İmmunofenotip	12
2.6.8 Sitogenetik	12
2.6.9 Görüntüleme	13
2.7 Teşhis	13
2.7.1 Tanı Kriterleri	14
2.8 Evreleme Sistemleri	14
2.9 Tedavi	15
2.10 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	16
2.11 Sarkopeni	18
2.12 PET/CT	19
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
IV.BULGULAR.....	23
V. TARTIŞMA.....	43
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

18F-FDG:	18F- Fluorodeoksiglukoz
AL:	Hafif zincir amiloidozu
B2M:	Beta-2 Mikroglobulin
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca:	Kalsiyum
CR:	Tam Yanıt
DS:	Durie Salmon
EWGSOP:	Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
FISH:	Floresan In Situ Hibridizasyon
FLC:	Serum Serbest Hafif Zincir
HU:	Hounsfield Unit
IgA:	Immunglobulin A
IgG:	Immunglobulin G
IgM:	Immunglobulin M
IMWG:	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu
ISS:	Uluslararası Evreleme Sistemi
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MM:	Multipl Myelom
MR:	Manyetik Rezonans
MTV:	Metabolik Tümör Volümü
OKHN:	Otolog Kök Hücre Nakli
OS:	Genel Sağkalım
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
PR:	Parsiyel yanıt
ROI:	İlgili Alan
SPEP:	Serum Protein Elektroforezi
SPSS:	Statistical Package for Social Science

SUV:	Standardize Edilmiş Alım Değeri
TLG:	Total Lezyon Glikozu
UPEP:	İdrar Protein Elektroforezi
VGPR:	Çok iyi kısmi yanıt
VOI:	İlgili Alan Hacmi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	14
Tablo 2: Durie Salmon Evreleme Sistemi.....	15
Tablo 3: Tedavi Yanıt Sınıflandırması.....	16
Tablo 4: Hastaların Özellikleri.....	24
Tablo 5: Yaş, Cinsiyet, BMI ‘e Göre Sağkalım.....	29
Tablo 6: Myelom Tedavisinin Kas Kitlesi ve Metabolizmasına Etkisi.....	32
Tablo 7: Tedavi Öncesi Lomber ve Femoral Alandan Alınan Ölçümlere Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastaların Sağkalım Verileri.....	33
Tablo 8: MTV, TLG, SUV _{Max} Değerlerindeki Değişim Yüzdelerine Göre Hastaların Sağkalım ve Tedavi Yanıt Durumları.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Toplam Sağkalım (OS) Durumu	26
Şekil 2: ISS Evresine Göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu.....	26
Şekil 3: Durie Salmon Evresine Göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu.....	27
Şekil 4: 65 yaş Altı ve Üstü Gruplarda Toplam Sağkalım (OS) Durumu	27
Şekil 5: BMI 24 Altı ve Üstü Gruplarda Toplam Sağkalım (OS) Durumu.....	28
Şekil 6: BMI 30 Altı ve Üstü Gruplarda Toplam Sağkalım (OS) Durumu.....	28
Şekil 7: L3 Psoas Kas Metabolik Tümör Volume Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım.....	36
Şekil 8: L3 Psoas Kas TLG Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım.....	36
Şekil 9: L3 Psoas Kas HU Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım.....	37
Şekil 10: Femoris Kasında Ölçülen Metabolik Tümör Volume Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım.....	37
Şekil 11: Femoris Kasında Ölçülen TLG Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım.....	38
Şekil 12: Femoris Kasında Ölçülen HU Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım.....	38
Şekil 13: L3 Psoas Kastaki MTV Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım.....	39
Şekil 14: L3 Psoas Kastaki TLG Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım.....	39
Şekil 15: L3 Psoas Kastaki SUV _{Max} Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım.....	40
Şekil 16: Femoris Kastaki MTV Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım.....	40
Şekil 17: Femoris Kastaki TLG Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım.....	41

I.GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) tipik olarak bir monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve osteolitik lezyonlar, osteopeni ve / veya patolojik kırıklarla iskelet yıkımına sebep olabilir. MM'dan genellikle şu klinik sunumlardan biri veya daha fazlası nedeniyle şüphelenilir; rutin iskelet görüntülemelerinde keşfedilen litik lezyon ve kemik ağrısı, artmış toplam serum protein düzeyi ve/veya idrarda veya serumda monoklonal protein varlığı açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündüren sistemik semptomlar, hiperkalsemi, akut böbrek yetmezliği veya nadiren eş zamanlı immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozuna bağlı nefrotik sendrom.

MM'li hastaların çoğu, plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu veya immünoglobülin birikiminden kaynaklanan böbrek hasarıyla ilgili semptomlarla başvurur. Klinik genellikle subakut olmakla birlikte, hastaların küçük bir kısmı, hızlı müdahale gerektiren bulgularla (örneğin, omurilik sıkışması, ileri evre böbrek yetmezliği, hiperviskozite) akut olarak başvurur. "CRAB" kısaltması MM tanısında kullanılan miyelomu tanımlayan olayları hatırlamak için kullanılır. (C:hiperkalsemi, R:böbrek yetmezliği, A:anemi, B:kemik hastalığı.) Tanıda altın standart; kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir. Klonal kemik iliği plazma hücreleri $\geq$ yüzde 10 olması MM tanısı için ana kriterdir. Görüntüleme, MM şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. MM'deki çoğu iskelet lezyonunun tespiti için kesitsel görüntüleme (yani CT, PET / CT, MRI) tercih edilir.

Multipl miyelomda asıl tedavi, kemik iliği transplantasyonudur, transplantasyona uygun olan hastalarda öncelikle indüksiyon tedavisi yapılmaktadır. En sık tercih edilen üçlü kemoterapi rejimi VCD rejimidir. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazonun (VCd, CyBorD olarak da adlandırılır) kombinasyonu, yeni MM teşhisi konmuş hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

Sarkopeni için birçok farklı tanım vardır. Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) sarkopeniyi “fiziksel engellilik, düşük hayat kalitesi ve ölüm gibi istenmeyen sonuçların riskini taşıyan, iskelet kas kütlelerinin ve gücünün ilerleyici ve jeneralize kaybı ile karakterize bir sendrom” olarak tanımlamıştır. Ayrıca sarkopeni tanısı için “düşük kas kütlesi + düşük kas fonksiyonu (güç veya

performans)” kullanımını önermektedir. İntrensek (yaşı bağı) nedenlerin yanında çeşitli ekstresek ve davranışsal faktörler de sarkopeni gelişimi ve/veya ilerlemesini etkiler.

Bu çalışmada Multipl Myelom tanısı almış, tanı anında PET/CT görüntülemesi yapılmış, 4 kür ilk sıra kemoterapi protokü uygulanmış ve kontrol PET/CT görüntülemesi yapılmış hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında belirlenmiş bir kas grubuna göre kas kütlesi ve metabolizmasının karşılaştırması yapılmıştır.



II-GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

MM, kemik iliğinde neoplastik plazma hücrelerinin büyümesi ve çoğalması ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Bu hücreler tarafından salgılanan monoklonal M proteini kanda ve idrarda artarak semptomlara yol açmaktadır. Anemi, hiperkalsemi, renal yetmezlik ve patolojik kırıkların eşlik ettiği kemik ağrıları MM 'da sıklıkla gözlenen bulgulardır(1).

2.2 Epidemiyoloji

MM, tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 2'sini, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık yüzde 18'ini oluşturan görece nadir bir malignitedir(2). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir ve Afro-Amerikan kökenli kişiler arasında daha yaygındır. ABD Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar veri tabanından elde edilen veriler ABD'de her yıl 32.000 yeni MM vakası ve MM'den 13.000 ölüm olduğunu göstermektedir. Dünya çapında, MM ile ilişkilendirilmiş yıllık yaklaşık 180.000 vaka mevcutken, yaklaşık 117.000 ölüm vardır(3).

MM büyük ölçüde ileri yaş yetişkinlerin hastalığıdır. Tanı anındaki medyan yaş 65 ila 74 olarak saptanmıştır. Hastaların yalnızca yüzde 10'u 50 yaşından küçük, yüzde 2'si ise 40 yaşından küçüktür. MM cinsiyet dağılımı olarak erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (yaklaşık 1.4:1) (4).

MM tüm ırklar ve coğrafi bölgelerde görülebilirken; insidans etnik kökene göre değişir. Yapılan çalışmalarda Afro Amerikalılar ve siyah popülasyonlardaki insidans, beyaz popülasyonlardakinin iki ila üç katı olarak görülmüştür. Buna karşılık, Uzak Doğu ülkelerinde ve Meksikalılarda riskin daha düşük olduğu saptanmıştır(5).

Proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör ilaçların MM'da kullanıma girmesi ile birlikte 5 yıllık sağkalım %25-34'ten %49-56'lara kadar yükselmiştir. Günümüzde multipl myelom tedavisi konusunda uzmanlaşmış klinisyenler hastalarında 7 yılı aşkın medyan sağkalım süreleri bildirebilmektedirler. Ancak

tedavide yaşanan pek çok ilerlemeye rağmen multipl myelom halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir(6).

2.3 Etiyoloji

MM etiyojisi net olarak bilinmemektedir. Bunun en önemli nedeni MM prevalansı görece düşük olması nedeniyle yeterli çalışma yapılmamasıdır. Etiyolojide çevre, diyet, obezite, hormonal faktörler, meslek, sigara, iyonize radyasyon, aile öyküsü ve genetik gibi faktörler rol oynamaktadır(7).

Meyve ve sebze tüketimi MM riskini düşürürken, obezite MM için bir risk faktörüdür. Tarım ilaçlarına maruz kalan kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıksa da petrol, kimya ve radyasyon maruziyeti olan işyerlerinde çalışanlarda yapılan çalışmalarda da MM için kesin bir risk oluşturduğu bulunamamıştır. Otoimmün hastalıklar ile MM arasında ilişki bulunamamıştır. AIDS'li hastalarda MM insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalar MM riskini genetik polimorfizm ile ilişkilendirilse de, bunun desteklenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır(8).

Vakaların küçük bir kısmı ailelidir. MM'li 1000 hasta başına tahmini aileli 3 vaka vardır. MM tanılı birinci derece akrabası olan kişilerde MM geliştirme riski yaklaşık 3,7 kat daha fazladır(9).

2.4 Patogenez

MM klonal plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu, monoklonal immünglobulin üretimi ile karakterize; kemiklerde litik lezyonlar, hiperkalsemi, böbrek hasarı, anemi ile karakterize plazma hücre diskrazisidir. MM olgularının %80-90'ında iskelet sistemi ile ilişkili komplikasyonlar görülmektedir. Osteolitik kemik hastalığı, MM hastaların yaşam kalitesini bozmakla beraber hastaların morbidite ve mortalite oranını da önemli ölçüde etkiler. MM ile ilişkili kemik hastalığının patogenezinin temeli, kemiğin remodeling sürecinin bozulmasıdır. Otonomi kazanmış olan plazma hücreleri ile kemik iliği mikroçevresinin etkileşmesi,

çeşitli sitokinlerin salınmasıyla osteoklastik aktivitenin artması ve osteoblastik aktivitenin azalması sonucunda myelom kemik hastalığı ortaya çıkmaktadır. Multipl myelom vakalarının büyük kısmında plazma hücreleri; sitoplazmik immünglobulin, CD38, CD138 ve PCA-1 eksprese ederler, olguların bazılarında ise CD10, HLA-DR, CD20 ekspresyonu gösterirler(10). Dolaşıma giren uzun ömürlü plazma hücreleri, adhezyon molekülleri aracılığıyla, uygun mikroçevre bulduklarında daha fazla diferansiye olmak ve büyümek için kemik iliğine yerleşirler. MM’de T hücreleri önemli rol oynamaktadır. MM tanılı hastalarda, CD4 T hücreleri büyük oranda azalmıştır. Kemik rezorbe edici aktiviteye sahip olan, makrofaj inflamatuvar protein-a, IL-1B, IL-6 ve TNF-alfa multiple myelomlu hastalarda normalden fazla üretilir. Litik kemik lezyonlarının oluşmasında başlıca etkenler; osteopeni, hiperkalsemi, patolojik fraktürler, osteoblast farklılaşmasının inhibisyonu ve neoplastik plazma hücreleri tarafından indüklenen anormal osteoklast aktivitesidir. Osteoklastlar TNF reseptör ailesine ait olan transmembran reseptör RANK tarafından stimüle edilir. Bu reseptörün ligandı olan RANKL, osteoprotegerin (OPG) denen bir reseptöre de sahiptir. RANK’ın stimülasyonu, RANKL/OPG tarafından kontrol edilir. Myelom hücreleri tarafından salgılanan makrofaj inhibitör protein-a, IL-1B, IL-6 ve TNF-a gibi sitokinler RANKL/OPG oranını arttırırlar. Böylece osteoklast aktivasyonu indüklenir ve bunun sonucunda kemik yıkımı gerçekleşir(11).

2.5 Klinik Bulgular

MM’li hastaların çoğu, plazma hücrelerinin kemiğe veya diğer organlara infiltrasyonu veya immünoglobulin birikimine bağlı böbrek hasarı ile ilgili semptomlarla kendini gösterir. Klinik tablo çoğunlukla subakut olmakla birlikte, hastaların küçük bir kısmı, akut bulgularla (örn., omurilik basısı, böbrek yetmezliği, hiperviskozite) başvurur.

“CRAB” kısaltması MM ön tanısı için önemli bir yere sahip olmakla birlikte hastalarda klinik ve laboratuvar olarak en sık görülen semptom ve bulgular için kullanılır (**c** kalsiyum yüksekliği; **r** böbrek yetmezliği, **a** anemi; **b** kemik semptomları) (12).

Tek bir kurumda MM tanısı konan 1027 ardışık hastanın retrospektif analizi, başvuru sırasında; anemi (%73), kemik ağrısı (%58), serum kreatinin artışı (%48),

yorgunluk ve ilerleyici güçsüzlük (%32), hiperkalsemi (%32), anlamlı kilo kaybı (%24) gibi semptom ve bulgular bildirilmiştir(4).

2.5.1. Anemi

Hastalığın tanı anında yüzde 73 oranında ve hastalığın seyri sırasında hastaların yüzde 97'sinde normositik normokromik anemi mevcuttur. Hastalarda anemi sebepleri kemik iliği invazyonu, göreceli eritropoietin eksikliği (kısmen böbrek hasarı nedeniyle), hemodilüsyon (büyük M proteini nedeniyle) olarak sıralanabilir(13).

2.5.2. Böbrek Yetmezliği

Serum kreatinin seviyesi, tanı anında hastaların neredeyse yarısında normalin üstünde olarak ölçülür; böbrek yetmezliği MM'nin ilk belirtisi olabilir. MM'li hastalarda böbrek yetmezliğinin majör iki nedeni hafif zincir nefropatisi (myelom böbreği olarak da isimlendirilir) ve hiperkalsemidir(14). Buna karşılık, böbrek hasarı mekanizması kesin olarak bilinmeyen ve böbrek yetmezliği için diğer potansiyel risk faktörlerine sahip hastalarda patolojik inceleme için böbrek biyopsisi yapılmalıdır. MM'li bir hastada böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri arasında hafif zincir (AL) amiloidozu, hafif zincir birikimi hastalığı ve ilaca bağlı böbrek hasarı yer alır(15).

2.5.3. Hiperkalsemi

MM'nin neden olduğu kemik yıkımının bir sonucu olarak hiperkalsemi oluşabilir. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada tanı sırasında MM'li hastaların yüzde 28'inde hiperkalsemi tespit edilmiştir ve hiperkalsemi teşhisi konulan hastaların yüzde 13 kadarında serum kalsiyum seviyeleri acil müdahale edilmesi gerekecek kadar yüksektir(4). Hastaların tanı anındaki kalsiyum seviyeleri evreleme sistemlerinde de kullanılmakta olup cut-off değerinin üstünde olması kötü prognostik faktördür.

2.5.4. Nörolojik Semptomlar

Ekstradural spinal kord kompresyonu, ekstrapedüller plazmositom veya vertebra korpus kırıklarına bağlı olarak hastaların yaklaşık yüzde 5'inde görülmüştür. Alt ekstremitelerde güçsüzlük, parestezi, idrar veya gaita inkontinansı ile birlikte şiddetli sırt ağrısı olan hastalarda şüphelenilmelidir. Nadir de olsa özellikle immünoglobulin M (IgM) MM ile ilişkili olarak hiperviskozite vakaları bildirilmiştir(16). Hiperviskozite sendromu oral veya burun mukozasından kaynaklanan kanama, bulanık görme, nörolojik semptomlar, konfüzyon ve/veya kalp yetmezliği ile karakterizedir. Spinal kord kompresyonu ve hiperviskozite dışında radikülopati, periferik nöropati, santral sinir sistemi tutulumu, myelom hücrelerinden üretilen yüksek amonyağa bağlı olarak gelişen ensefalopati MM hastalarında nadiren de olsa görülen nörolojik bulgulardır(17).

2.6 Patolojik Özellikler

2.6.1.Monoklonal Proteinler

MM'li hastaların büyük bir kısmı, serum serbest hafif zincir (FLC) analizi, serumun protein elektroforezi (SPEP) ve/veya serum ve idrarın immünfiksasyonu ile birlikte 24 saatlik bir koleksiyondan elde edilen idrar (UPEP) ile tespit edilebilen, malign plazma hücreleri tarafından üretilen bir monoklonal (M) proteine sahiptir. SPEP, MM'li hastaların yaklaşık yüzde 80'inde lokalize bir bant veya tepe noktası gösterirken, serum proteini immünfiksasyonunun eklenmesi, duyarlılığı yüzde 90'ın üzerine, serum FLC testi veya idrar M proteini çalışmaları da eklenmesi duyarlılığı yüzde 97 üzerine çıkarır. SPEP, UPEP, immünfiksasyon ve FLC analizi ile saptanabilir M proteini olmayan hastalar "sekretuar olmayan miyelom" olarak kabul edilir(4).

2.6.1.1.SPEP, UPEP ve immünfiksasyon — Bir arada kullanıldığında, SPEP, UPEP ve serum ve idrarın immünfiksasyonu, MM'li hastaların yüzde 97'sinde bir M proteini saptayacaktır. Diğer immünoglobulinlerde azalma saptanacaktır(4).

•Bir monoklonal proteinin varlığı

M proteini, dansitometre analizinde gama, beta veya alfa-2 bölgesinde genellikle tek bir dar tepe noktası olarak veya agaroz jel üzerinde yoğun ayrı

bir bant olarak sunulur. Serum immünfiksasyonu, bir M proteininin varlığını doğrular ve tipini belirler.

●**Etkilenmemiş immünoglobulinlerin baskılanması (immünoparez)**

Diğer immünoglobulinlerden birinin veya her ikisinin (mesela IgG miyelom durumunda IgM ve IgA) seviyesi, genel olarak hastaların yüzde 91'inde azalır ve her ikisi de yüzde 73'te azalır(18).

2.6.1.2.Serbest hafif zincir testi

Serbest hafif zincir (FLC) testi, serumdaki ağır zincirlere bağlı olmayan kappa ve lambda hafif immünoglobulin zincirlerini ölçer. Normal kappa/lambda FLC oranı 0.26 ila 1.65'tir. Normal aralıkta olmayan FLC oranları, kappa veya lambda aşırı üretiminin olduğu klonal plazma hücre bozukluklarında görülür. MM'li hastaların yaklaşık yüzde 90'ında normal aralık dışı FLC oranları görülür(19).

2.6.2 Alt tiplerin dağılımı

Bir 2003 analizi, çeşitli MM alt tiplerinin prevalansını şu şekilde göstermiştir:

- IgG % 52
- IgA % 21
- Yalnızca Kappa veya lambda hafif zinciri (Bence Jones) % 16
- IgD % 2
- Biklonal % 2
- IgM % 0,5
- Negatif (sekretuar olmayan veya oligo-sekretuar MM) %6,5 (4).

2.6.3. Ölçülebilir Hastalık Kriterlerini Karşılamayan Multipl Myelom Hastalık Tanımları

2.6.3.1. Hafif zincir miyelom

MM'nin yüzde 20'ye kadarı, serum veya idrarda immünoglobulin ağır zincirinin ekspresyonundan yoksun bir hafif zincir ile karakterize edilir. Bu hastalar serum FLC ve UPEP ile idrar immünfiksasyonu ile kolayca saptanabilir. FLC'ler nadiren total proteini etkileyen bir düzeye yükseldiğinden ve hafif zincir hastalığı

olan hastalarda immünoglobulin ağır zincirlerinin seviyeleri baskılandığından, bu hastalarda toplam serum proteini genellikle normal düzeyde veya azalmış olarak görülür. Başvuru esnasında bu hastaların yaklaşık üçte birinde serum kreatinin ≥ 2 mg/dL olduğundan, hafif zincir MM'de böbrek yetmezliği insidansı daha yüksek saptanır.

2.6.3.2. Oligo-sekretuar miyelom

MM'li hastaların yaklaşık yüzde 5 ila 10'u, aşağıdaki kriterlere sağlamak koşulu ile, serum veya idrarda ölçülebilir hastalık olmaması olarak tanımlanan oligo-sekretuar miyelom tanısı alırlar(20).

- Serum M proteini <1 g/dL ve
- İdrar M proteini <200 mg/24 saat

Minimal değişikliklerin gerçek olup olmadığını veya beklenen laboratuvar değişkenliğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını tespit etmek güç olduğundan, oligo-sekretuar MM'nin izlemi SPEP ve UPEP kullanılarak zor olabilir. Oligo-sekretuar MM'li hastalarda FLC oranı genellikle anormal olması nedeniyle FLC testi hastalığı değerlendirme ve izlemde önemli bir yöntemdir. Ayrıca başlangıç FLC seviyeleri normal veya yalnızca minimum düzeyde yüksek (<10 mg/dL) olan hastalar görüntüleme ve kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi kullanılarak da izlenebilir.

2.6.3.3. Non-sekretuar miyelom

Nonsekretuar MM, MM'nin yüzde 3'ünü temsil eder ve aşağıdaki kriterlerle tanımlanır:

- Normal serum ve idrar immünfiksasyonu
- Normal serum FLC oranı

Salgısal olmayan MM'nin büyük bir kısmı (yaklaşık %85), neoplastik plazma hücrelerinin sitoplazmasında immünokimya ile saptanabilen, ancak bu proteinin salgılanmasında bozulma olan M proteinine sahip olacaktır(21). Diğer yüzde 15 plazma hücrelerinde saptanabilir, immünoglobulin içermez. Gerçek nonsekretuar MM'li hastaların görüntüleme testleri ve kemik iliği değerlendirmesi ile izlenmesi gerekir. Nonsekretuar MM'li hastalarda miyelom böbreği görülmez, ancak

hiperkalsemi gibi diğer mekanizmalara bağlı olarak böbrek yetmezliği ve diğer komplikasyonlar için risk altındadırlar(22).

2.6.4. İdrar tahlili

MM'li hastalar sıklıkla böbrek yetmezliği ile başvururlar. MM'de idrar tahlili bulguları böbrek hasarının etiyolojisine bağlı olarak değişir(4).

Miyelom dökme nefropatisi, distal ve toplayıcı tübüllerde büyük, mumsu, kalıpların varlığı ile karakterize edilir; dökümler esas olarak çöktürülmüş monoklonal hafif zincirlerden oluşur. Proteinürinin büyük kısmı albümin yerine idrar M proteininden (Bence Jones proteinüri) oluştuğu için idrar stripinde tipik olarak protein için negatiftir.

AL amiloidozu ve hafif zincir birikimi hastalığı ile ilgili diğer plazma hücre bozukluklarında böbrek tutulumunda, idrar proteininin çoğu albüminden oluştuğundan, tipik olarak idrar stripinde protein için belirgin bir pozitif seviyesi görülür. Bence Jones proteinürisi minimaldir.

2.6.5. Periferik yayma

En sık görülen bulgular(4):

- Rulo formasyonu (> %50)
- Lökopeni (% 20)
- Trombositopeni (% 5)

Rulo oluşumu, eritrositlerin periferik yaymada bozuk para yığını görünümü alması durumudur ve yüksek serum protein seviyeleri olan hastalarda görülür. MM'li hastalarda periferik yaymada klonal plazma hücreleri görülmesi çok nadirdir. Plazma hücreli lösemi, periferik kanda dolaşan yüksek seviyelerde plazma hücreleri ile karakterize edilen nadir ancak agresif bir MM formudur.

2.6.6. Kemik iliği

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, şüpheli MM durumunda tanısal değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Klonal kemik iliği plazma hücrelerinin yüzde 10'dan fazla olması MM tanısı için ana kriterdir(19).

Kemik iliği plazma hücreleri; Hematoksilen ve eozin boyası ile kemik iliği biyopsisinden, Wright boyası ile aspirasyon örneklerinden tespit edilebilir.

Kemik iliği biyopsisi örnekleri tercih edilmesi önerilmekle birlikte, aspirat ve biyopsideki plazma hücre yüzdesi farklıysa daha yüksek olan değer kullanılmalıdır.

Akış sitometrisi, immünohistokimya veya immünofloresan üzerinde bir kappa/lambda hafif zincir kısıtlaması gösterilerek klonalite oluşturulmalıdır. Tanımlanan klonal plazma hücrelerinin yüzdesi, teşhis olasılığını etkiler:

- $\geq$ yüzde 60 – Diğer bulgulardan bağımsız olarak MM teşhisi koydurur. Asemptomatik hastalar, iki yıl içinde yüzde 80'den fazla uç organ hasarına ilerleme ve yaklaşık yedi aylık medyan ilerlemesiz sağkalım riskine sahiptir.
- >10 ila <60 - MM'li hastaların büyük çoğunluğunda bulunur, ancak ilgili organ veya doku bozukluğu veya bir biyobelirteç tanımlaması olmadığında aşikar miyelomun teşhisinde yer almaz.
- <10 – Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi hastaların yaklaşık yüzde 4'ünde yüzde 10'un altında plazma hücresi gösterebilir.

Biyopside yüzde 10'dan az klonal plazma hücresi olan hastalarda, diğer tanı kriterleri karşılanırsa ve bir yumuşak doku veya kemik plazmasitomunun histopatolojik olarak doğrulanması ardından MM tanısı konulabilir. Kemik iliği tutulumu diffüz tutulumdan daha ziyade fokal olabileceğinden, bazı hastalarda tanı koymak için birkaç farklı bölgeden kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi veya fokal lezyonun görüntü eşliğinde biyopsisi gerekebilir(23).

2.6.7.Morfoloji ve İmmünofenotip

Plazma hücreleri, kemik iliğinde morfoloji ve immünofenotipe göre tanımlanır. Altı veya daha fazla antijeni (genellikle CD38, CD45, CD56, CD19, kappa ve lambda) aynı anda tespit edebilen akış sitometrisi, miyelomdaki plazma hücrelerinin klonalitesini belirlemek için kullanılır.

2.6.7.1.Morfoloji

Plazma hücrelerinin morfolojik özellikleri, olgunluklarına göre farklılık gösterebilir ve bazen morfolojik olarak miyeloblastlardan ayrımı zor olabilir. Olgun plazma hücreleri, bol bazofilik sitoplazma ile ovaldir. Çekirdek yuvarlak ve eksantrik olarak işaretlenmiş bir perinükleer hof veya sitoplazmik açıklık ile yerleştirilmiştir. Olgunlaşmamış plazma hücreleri, dağılmış nükleer kromatine, belirgin nükleollere ve yüksek nükleer/sitoplazmik orana sahiptir.

Myelom hücrelerinin sitoplazması aşağıdaki anormal bulgulara yol açan yoğun veya kristalize sitoplazmik immünoglobulin içerebilir:

- Soluk mavimsi beyaz, üzüm benzeri birikimler (Mott hücreleri, Morula hücreleri)
- Kiraz kırmızısı refraktif yuvarlak cisimler (Russell cisimleri)
- Glikojen açısından zengin IgA (Alev hücreleri)
- Aşırı doldurulmuş fibriller (örneğin, Gaucher benzeri hücreler)
- Kristal çubuklar

2.6.7.2. İmmünofenotip

İmmünohistokimyasal boyama, immünofloresan çalışmaları ve akış sitometrisi, MM'li hastalarda kemik iliğindeki plazma hücrelerinin immünofenotipini belirlemek amacıyla kullanılabilir. Temel özellikler şunları içerir:

- Kappa veya lambda hafif zincirlerinden yalnızca birinin varlığı
- Yüzey immünoglobulin yokluğu
- Bazı normal plazma hücre belirteçleri (örneğin, CD79a, VS38c, CD138 ve CD38)
- Çoğu durumda CD19'un yokluğu
- CD45'in (genellikle negatif), CD56'nın (genellikle pozitif) değişken ifadesi

Kemik iliğindeki kappa/lambda oranı 2:1'dir. 4:1'den fazla veya 1:2'den küçük bir oranın sırasıyla kappa veya lambda monoklonalite tanımını karşılar.

2.6.8. Sitogenetik

MM için tipik veya tanısal olan bir sitogenetik anormallik yoktur. Miyelom tümörlerinin çoğu, interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler genetik tekniklerle saptanabilen genetik anormalliklere sahiptir(24).

2.6.9. Görüntüleme

Görüntülemenin, şüpheli MM'li hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır. MM'de çoğu iskelet lezyonunun saptanması için kesitsel görüntüleme (yani CT, PET/CT, MRI) tercih edilir. Bu görüntüleme yöntemleri, hastalık yanıtını izlemek için yoğun tedaviler alan hastalarda da uygundur(25).

Kemik tutulumu için MRG, ekstramedüller tutulum için PET/BT en duyarlı yöntemdir, Daha düşük duyarlılığı olmasına rağmen BT, kolay ulaşılabilirlik ve düşük maliyeti nedeniyle daha sık tercih edilir.

2.7. Teşhis

MM sıklıkla şu klinik sunumların biri (veya daha fazla) şüphelinilmesi ile tetkik edilir(26):

- İskelet görüntülemelerinde saptanan litik lezyonlarla birlikte kemik ağrısı
- Artmış toplam serum protein miktarı
- Açıklanamayan anemi gibi maligniteyi düşündüren sistemik belirtiler
- Semptomatik veya tesadüfen keşfedilen hiperkalsemi
- Akut böbrek yetmezliği veya eş zamanlı primer amiloidoza bağlı nefrotik sendrom

MM şüphesinde başlangıç olarak aşağıdaki laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri değerlendirilmelir(27):

- Tam kan sayımı ve periferik kan yayması
- Serum kalsiyum, kreatinin, albümin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin (B2M) ölçümlerini içeren biyokimya tahlili
- Rutin bir idrar tahlili
- Serum protein elektroforezi (SPEP)
- Serumsuz hafif zincir (FLC) testi ile M proteinini ve toplam idrar protein konsantrasyonunu ölçmek için elektroforez (UPEP) ve immünfiksasyon için 24 saatlik idrar

- İmmünofenotipleme, konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi. Tanı anında MM'li tüm hastalar için bir kemik iliği değerlendirmesi gerekmektedir.
- Kemik tutulumunun tespiti için düz radyografilere göre kesitsel görüntüleme (CT, MRI, PET/CT) .

2.7.1. Tanı kriterleri

MM tanısı için Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterleri şu şekildedir(19):

Klonal kemik iliği plazma hücreleri $\geq$ yüzde 10 veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya yumuşak doku plazmasitomu ile birlikte ilgili organ veya doku hasarı varlığını gösteren aşağıdaki parametrelerden biri:

- Anemi: Hemoglobin <10 g/dL veya >2 g/dL normalin altında olması.
- Hiperkalsemi: Serum kalsiyumu >11 mg/dL
- Böbrek yetmezliği: eGFR <40 mL/dak veya serum kreatinin >2 mg/dL
- Kemik lezyonları: Görüntüleme yöntemlerinde bir veya daha fazla ≥ 5 mm boyutunda osteolitik lezyon.

CRAB dışı son organ hasarının belirtileri (hiperviskozite, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, AL amiloidozu, periferik nöropati) MM için tanısız değildir.

2.8. Evreleme Sistemleri

MM hastalarının prognozunun öngörülmesinde en sık Uluslararası Evrelendirme Sistemi (ISS) ve Durie Salmon Evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	
Evre 1	Serum B2 Mikroglobulin düzeyi $< 3,5$ mg/L ve Serum Albumin Düzeyi $\geq 3,5$ g/dL
Evre 2	ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
Evre 3	Serum B2 Mikroglobulin düzeyi $\geq 5,5$ mg/L

Tablo 2: Durie Salmon Evreleme Sistemi

Durie Salmon Evreleme Sistemi	
Evre 1	Hb > 10 g/dl Ca < 12 mg/dl Osteolitik lezyon yok ya da soliter plazmastom mevcut Düşük paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, idrarda hafif zincirler < 4 g/gün
Evre 2	Evre I ve III arası bulgular
Evre 3	Hb < 8.5 g/dl Ca > 12 mg /dl İleri düzeyde kemik lezyonları Yüksek paraprotein konsantrasyonları: Serum IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, idrarda hafif zincirler > 4 g/gün
A Serum Kreatinini < 2 mg/dl, B Serum Kreatinini ≥ 2 mg/dl	

2.9 Tedavi

MM tanısı doğrulandıktan sonra tedavi seçimi hastanın otolog kök hücre nakline (OKHN) uygunluğu ve komorbiditelerin olup olmamasına göre seçilir(28). Hastaların genetik özelliklerinin ilk tespiti, hastalığın seyri ve prognozu için önemli olup tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Yeni tanı konmuş 65 yaş altındaki MM hastalarda indüksiyon tedavisi sonrasında otolog kök hücre nakli standart tedavi kabul edilir. Bundan dolayı otolog kök hücre nakli adayı hastalarında ilk kemoterapide kök hücrelere zarar verebilecek ajanlardan kaçınılmalıdır. Genellikle ilk tedavi mümkün olan en az toksisiteyle, hızlı ve etkin şekilde hastalığı kontrol altına almak, hastalık ilişkili yan etkileri önlemek, erken ölüm riskini azaltmak olmalıdır(29). Ülkemizde indüksiyon tedavisi için en çok VCD (bortezomib + siklofosfamid + deksametazon): rejimi kullanılmaktadır. Yeni teşhis edilmiş Multipl Myelomda önemli etkiye sahiptir ve diğer rejimlerden daha ucuzdur. Yeni ajanlar sağ kalım süresini uzatmıştır fakat hastalık nüksünü engelleyememektedir. Son 5 yıl içerisinde karfilzomib, pomalidomid, panobinostat, iksazomib, elotuzumab ve daratumumab Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)

tarafından tekrarlayan Multipl Myelom tedavisi için onaylanmıştır. Yeni ajanlar kür sağlanamayan hastalarda umut vaat ediyor görünse de, OKİT tedavideki yerini korumaktadır(30).

2.10. Tedaviye Yanıt Değerlendirme

2014 yılında tedaviye yanıt ve hastalık nüksünü saptamak için IMWG (International Myeloma Working Group) tarafından belirlenen yanıt kriterleri ile birlikte tedavi yanıtları standardize edilmiştir. Her tedavi küründen sonra hastalığın tedaviye nasıl cevap verdiğini değerlendirmek gerekmektedir. Tercih edilen yöntemler serum ve idrarda monoklonal (M) proteinine, tam yanıtı belirlemek için kemik iliği değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.

Tablo 3: Tedavi Yanıt Sınıflandırması

Sıkı Tam Yanıt (sTY):	Aşağıda bahsedilen tam yanıt (TY) kriterlerine uymakla birlikte normal serum serbest zincir oranı ve kemik iliğinde klonal plazma hücresinin yokluğu
Tam Yanıt(TY)	İmmünfiksasyon ile serumda ve idrarda monoklonal protein olmaması, plazmasitom bulunmaması ve kemik iliği biyopsisinde %5'ten az klonal plazma hücresinin bulunması. (Ek olarak serum ve idrarda FLC'nin de normal olması)
Çok İyi Parsiyel Yanıt (VGPR)	Serum ve idrar M-proteini immünofiksasyonla saptanabilir düzeyde olması ancak elektroforezde normal veya Serum M-proteininde düzeyinde %90'dan fazla azalma veya 24 saatte <100 mg idrar M-protein seviyesi olması

Parsiyel Yanıt (PY)	Serum M-proteini düzeyinin $\geq$ %50 azalması ve 24 saatlik idrar Mproteini düzeyinin %90 oranında azalması veya < 200 mg/24 saat olmasıdır. Ölçülebilir M-proteini olmayan hastalarda serum ve idrar FLC ölçümlerinde etkilenen serbest zincirin etkilenmeyen serbest zincire oranının $\geq$ %50 azalmış olması gerekmektedir. FLC oranları ölçülemiyorsa kemik iliği biyopsisinde klonal plazma hücre sayısında en az %50 oranında azalma izlenmeli, Plazmasitomlu hastalarda kısmi yanıt denmesi için plazmasitom boyutlarının en az %50 oranında azalmış olması gerekmektedir
Minimal Yanıt (MY)	Serum M proteinin $>$ %25-49 oranında ve 24 saatlik idrarda M proteinin %50-89 oranında azalması, yumuşak doku plazmasitom boyutlarının $>$ %50 oranında küçülmesi
Stabil Hastalık (SH)	TY, VGPR, PR veya progresif hastalık için kriterleri karşılamıyor
Progresif Hastalık (PH) Tüm hastalarda (Tam yanıt olanlar dahil) progresyon ve progresyonsuz sağkalım son noktalarını hesaplamak için kullanılır (primer progresif hastalık ve tedavinin başlangıç ve bitişi dahil)	Aşağıdakilerden herhangi birini veya daha fazlasını gerektirir •Serum M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış >0.5 g / dl olmalıdır) •İdrar M bileşeni artışı ve/veya (mutlak artış >200 mg / 24 saat olmalıdır) •Ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyi olmayan hastalarda: Serbest ve çözülmemiş hafif zincir seviyeleri arasındaki fark >10mg mutlak artış •Kemik iliği plazma hücre yüzdesi $\geq$%10 mutlak artış •Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişimi veya mevcut kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının boyutunda artış •Hiperkalsemi gelişmesi (düzeltilmiş serum kalsiyum $>11,5$mg/dl)

Klinik Relaps	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; •Yeni gelişen plazmasitom veya kemik lezyonu (osteoporotik kırıklar hariç) •Daha önceden var olan plazmasitom boyutlarında %50 artış (ve ≥ 1 cm) • Hiperkalsemi (>11 mg/dL) •Hemoglobin düzeyinde ≥ 2 mg/dL azalma (kemoterapiye sekonder olmayacak veya MM harici nedenlerden bağımsız olacak) •Tedavi başlangıcından sonra serum kreatinin düzeyinde >2 mg/dL artış •Serum paraproteinlerine bağlı hiperviskozite
Komplet Yanıttan Relaps	Aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlası: •Serum veya idrar M-proteininin immünofiksasyon veya elektroforez ile yeniden ortaya çıkması •Kemik iliğinde $\geq 5\%$ plazma hücrelerinin gelişimi ve başka bir ilerleme belirtisinin ortaya çıkması (yeni plazmasitom, litik kemik) lezyon •Hiperkalsemi

2.11. Sarkopeni

Sarkopeni, Yunanca'dan gelen "sarcos" (et) ve "penia" (kayıp) sözcüklerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Sarkopeni kas kütlesi, fonksiyonu ve kuvvetinde ilerleyici, yaygın kaybın olmasıdır. Sarkopeni terimi ilk olarak 1989'da Irwin H. Rosenberg tarafından kullanılmıştır. Rosberg, sarkopeniyi yaşlanmayla ilişkili olarak kas kütlesindeki azalma şeklinde tanımlamıştır(31). Başlangıçta araştırmacılar kas kuvveti, kas kütlesi, fiziksel fonksiyonunun birleşimi yerine bunlara ayrı ayrı yönelmişlerdir. Ancak son yıllarda uluslararası alanda sarkopeni tanımını standardize

etmek için çalışmalar olmuştur. Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu olarak bilinen EWGSOP, 2010 yılında sarkopeniyi fiziksel engellilik, kötü yaşam kalitesi, ölüm gibi risklerle ilişkili, iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunda ilerleyici ve yaygın kaybıyla giden karakterize bir sendrom olarak tanımlamıştır. Sarkopeni tanısı için kas kütlesinin, kas kuvvetinin ve fiziksel performansının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir(32).

2.12. PET/CT

Tarihsel olarak, ilk PET cihazı 1973 yılında Michael E. Phelps tarafından ABD’de Washington Üniversitesi’nde icat edilmiştir. PET’in BT ile kombine edilmesi ise 1990 yılında düşünülmüş, 1991 yılında University of Geneva’da Townsend ve arkadaşlarınca tasarlanmıştır(33). Ülkemizde ise ilk PET görüntüleme yöntemi Ekim 2000’de International Hospital’da kullanılmıştır.

PET, pozitron bozunumuna uğrayan radyonüklidlerin 511 keV enerjili anihilasyon fotonlarını tespit ederek vücut içinde dağılımını farklı uzaysal düzlemlerde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntüler elde edilebilen bir görüntüleme yöntemidir. PET, uzaysal çözünürlüğü az olmasından dolayı anatomik özelliklerden daha çok fonksiyonel ve metabolik olarak bilgi vermektedir(34).

PET’te kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Başlıca kullanılan pozitron yayan radyonüklidler; karbon, nitrojen, oksijen ve florudur. Flor (18F) elementinin yarı ömrü 110 dakikadır ve iki adet 511 keV’lik gama ışını yaymaktadır. Dünyada ve ülkemizde en sık uygulanan radyofarmasötik ajan 18F-FDG’dir. 18F ile işaretli FDG, glukoz gibi sodyum bağımlı glukoz taşıyıcı proteinleri aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyonla hücre içine girmektedir. Birçok malign hücrelerin membranında, glukoz transporter (GLUT)’ların artmış ekspresyonu ve glikolitik yolda ilk basamak enzimi olan heksokinaz aktivitesinde belirgin artış nedeniyle artmış glukoz kullanımı vardır. Malign hücrelerin normal hücrelere göre artmış glikoliz hızı, tümör hücrelerinde 18F-FDG birikimi sağlamaktadır(35). 18F-FDG, glukoz analogu olup, dokudaki birikimi glukoz kullanımı ile orantılıdır. 18F-FDG birikimi sadece malign hücrelerde olmayıp beyin, karaciğer, gastrointestinal sistem, böbrekler, üreterler, mesane,

laringeal kaslar gibi vücudun diğer alanlarında fizyolojik olarak birikebilir. Bu nedenle hasta PET/CT çekimi öncesinde uygun bir şekilde hazırlanmalıdır. Miyokard, iskelet kası, böbrekler, mesane, kahverengi yağ dokusu gibi normal dokularda radyofarmasötik tutulumunu azaltmak ve hedef dokuda görüntüleme için uygun tutulumu sağlamak temel prensiptir. 18F-FDG uygulamasından önce, hastalarda en az 6 saatlik açlık süresi sağlanmalı, yine en az 6 saat öncesinden aşırı egzersizden kaçınmalı, görüntülemeden 5 dakika önce tuvalete gönderilmelidir. Kahverengi yağ dokusu tutulumunu azaltmak için hastalar soğuk olmayan bir odada dinlendirilmelidir. Tümör tutulumu hiperglisemik durumlarda azalmakta olduğundan 18F-FDG verilmeden önce kan glukoz seviyesi kontrol edilmeli, kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'den yüksek ise çekim ertelenmelidir.

PET/CT görüntüleri öncelikle vizüel olarak, daha sonra semikantitatif olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede; arka plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar değerlendirilir. Semi-kantitatif değerlendirme yöntemi olarak en yaygın “standardized uptake value” (SUV) kullanılmaktadır. SUV, tüm vücutta homojen dağılım gösterdiği varsayılarak, vücudun belirli bir alanındaki radyobileşiğin konsantrasyonu ile tüm vücuttaki konsantrasyonunun oranıdır. SUV, “volume of interest” (VOİ) çizilerek belirlenen hacim içerisinde radyobileşiğin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen miktarına bölünmesi ile hesaplanır. Bir dokunun SUV değeri, belirlenen “region of interest” (ROİ) ‘in minimum, maksimum veya ortalama değeri olarak ele alınabilir. İnflamatuvar durumlarda ve fizyolojik olarak glukozun düzenli bir kullanıcısı olan beyin dokusu ile 18F-FDG atılımını sağlayan böbreklerde SUV yüksek hesaplanır. SUV değerleri içerisinde rutin klinik pratikte en çok kullanılan SUV_{max} hesaplanmasında tümör lezyonuna çizilen VOİ içinde yer alan ve maksimum aktivite taşıyan voksel ölçülür. SUV_{max}, tümör metabolik aktivitesinin en yüksek değerini temsil ederken, metabolik tümör volumü (MTV) ile total lezyon glikoliz (TLG) tüm tümör volumündeki metabolik aktiviteyi temsil etmektedir. MTV, metabolik aktif doku etrafına çizilen VOİ içerisinde, eşik değerin üzerinde metabolik aktivite gösteren doku hacmi olarak tanımlanmakta olup, bu eşik değer en yüksek SUV’un %40’ı olarak alınmaktadır. TLG, hem metabolik aktiviteyi hem de tümör yükünü göz önünde bulundurarak SUV_{mean} ve MTV çarpımından elde edilmektedir(36).

III- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi: Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli tedavi öncesi ve sonrası PET/CT görüntülemesi yapılmış olan Multipl Myelom tanısı olan hastalar dahil edildi. Gebe ve laktasyon döneminde olan, tedavi öncesi ve sonrası PET/CT çekilmemiş olan, 4 kür 1. Basamak kemoterapi tedavisini tamamlayamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma Tasarımı: Hastanemiz hasta kayıt sisteminden Ocak 2015- Ocak 2022 arası Hematoloji servisinde yatan hastalar ve Hematoloji poliklinğine başvuran 30 hasta geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların başvuru sebepleri, anamnez, laboratuvar (hemogram, serum kalsiyum düzeyi, laktat dehidrojenz (LDH), total protein, albümin, paraprotein düzeyleri, litik lezyon varlığı ve ulaşılabilenlerde $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri), görüntüleme, klinik takip, PET/CT görüntüleri hastane probel – HSYS sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. PET/CT raporlarında rutin olarak belirtilmeyen sarkopeni derecesi için PET/CT görüntüleri geriye dönük olarak değerlendirildi. L3 vertebra seviyesinden psoas kasta ve uyluk bölgesinde quadriceps femoris medial vastus kası üzerinden ilgi alanları çizildi. (R.O.I) Standart uptake değeri metabolik volüm (MTV) ve total lezyon glikozu (TLG), SUV (max) ve CT yoğunluğu HU (Hounsfield birimi) ölçümleri sağ ve solda yapılarak aritmetik ortalaması hesaplandı. Tedavi öncesi yapılan ölçümler PET1' e göre; MTV1, TLG1, SUV_{max} 1, HU1 ve PET2 ' de yapılan tedavi sonrası ölçümler ise MTV2, TLG2, SUV_{max} 2, HU2 olarak not edildi. Bu ölçümler kullanılarak $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\% = (\text{SUV}_{\text{max}1} - \text{SUV}_{\text{max}2}) / \text{SUV}_{\text{max}1} \times 100\%$, $\Delta\text{MTV}\%$ ve $\Delta\text{TLG}\%$ sıra ile hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası görüntülerden elde edilen bu sonuçların sarkopeni değerlendirilmesine etkisi ile sağkalım ve hastalık remisyon durumu araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun

karşılaştırılmasında Person ki kare testi ve Sperman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student T testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizi değerlendirmede Kaplan Meier analizi yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı: Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı (18.02.2021 tarih ve 51 karar numaralı) ve çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.



IV-BULGULAR

Çalışmaya dahil edilmiş olan 30 hastanın ortanca yaşı 64 olup (39-84), cinsiyet dağılımı 16'sı (%53.3) erkek, 14'ü (%46.7) kadın olarak görüldü. M protein atılımına göre tanı tipleri incelendiğinde; 15 hasta IgG tipinde (%50), 6 hasta IgA (%20), 3 hasta Kappa hafif zincir (%10), 2 hasta Lambda hafif zincir (%6,7), 4 hasta multipl plasmositom (%13.3) şeklinde dağılıma sahipti. Hastaların %46.7'si (n=14) tanıda Durie-Salmon Evre 1, %20'si (n=6) Evre 2 ve %33.3'si (n=10) Evre 3 hastalığa sahipti. Ayrıca 30 hastanın 11'i (%36.7) ISS Evre 1, 6'sı (%20) ISS Evre 2, 13'ü (%43.3) ISS Evre 3 hastalığa sahipti. Hastaların tümü birinci sıra tedavi olarak VCD (Bortezomib, Siklofosfomid ve Deksametazon) tedavisi almıştı. Kliniğimizde 65 yaş altı ya da otolog nakil için uygun performansa sahip 18 hastamıza (%60) yüksek doz kemoterapi destekli periferik otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Hastalarımızın tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; otolog nakile giden 18 hastanın nakil öncesi yanıtları; %61.1'inde (n=11) CR, %33.3'ünde (n=6) VGPR, %5.6'sı (n=1) PR olarak değerlendirilmişti. Otolog nakil 100. gün yanıt değerlendirilmesi ise, nakil işlemi dış merkezde yapıldığı için değerlendirilemedi. Otolog nakile gitmeyen 12 hastanın tedavi yanıtlarına bakıldığında; %25 hastada (n=3) CR, %33.3 hastada (n= 4) VGPR, %33.3 hastada (n= 4) PR, %8.4 hastada (n= 1) refrakter hastalık mevcuttu. 26 hastada (%86.7) litik kemik lezyonu vardı. Hastaların tümünde bifosfonat tedavisi olarak zoledronik asit uygulanmıştı. 6 hastanın Diabetes Mellitus tanısı vardı.

Hastalarımızın laboratuvar verileri ile karakteristik özellikleri tablo 4' de sunulmuştur.

Tablo 4: Hastaların Özellikleri

Özellikler	Hasta N: 30 (%)
Ortanca Yaş	64 ±11 (39-84)
Cinsiyet Erkek/ Kadın	16 (53.3) / 14 (46.7)
Hb (g/dl)	11±2
WBC (mm³)	8±4
Nötrofil (mm³)	4.7±2.4
Lökosit (mm³)	2.5±2
Platelet (x10³/ mm³)	260,00±11,00
Median LDH (U/L)	203±75
Sedimentasyon (mm/h)	80 ±34
Serum albumin (g/dL)	3,5±0,75
Serum β2 mg(mg/L)	6,5±7,6
Ig type	
Ig G	15 (50)
Ig A	6 (20)
Hafif zincir	5 (16.7)
Plasmasitom	4 (13.3)
ISS stage	
I	11 (36.7)
II	6 (20)
II	13 (43.3)
Otolog nakil	18 (60)
Ölüm	5 (16.7)

Çalışmamızdaki hastaların 25 tanesi (%83,3) sağ olup, 5 tanesi (%16,7) kaybedilmişti. Hastaların ölüm sebepleri 2 hastada kardiyak neden, 3 hastada ise pulmoner enfeksiyondü. Hastaların ortanca toplam sağkalım süresi 20 aydı (4-44 ay). Öngörülen ortanca sağkalım süresi 38 ay olarak saptandı (32-43 ay). 1 yıllık sağkalım %95 olarak görüldü. Sağkalım eğrisi şekil 1' de verildi.

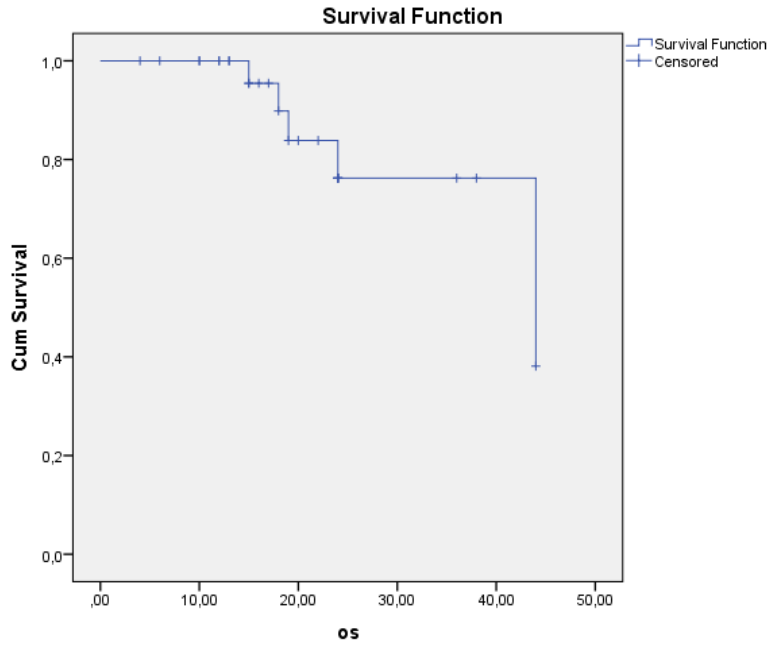
ISS evre 1 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 44 ay (15-44 ay), ISS evre 2 olan hastaların ortanca sağkalımı 35 ay (22-49 ay), ISS evre 3 olan hastaların ise 22 ay (19-25 ay) olarak gözlendi. Hastalarda ISS evresine göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı ($p=0.18$) (Şekil 2).

Durie Salmon (DS) Evre 1 olan hastaların ortanca sağkalım süresi 44 ay (40-44 ay), DS evre 2 olan hastaların ortanca sağkalımı 22 ay (19-25 ay), DS evre 3 olan hastaların ise 35 ay (25-45 ay) olarak gözlendi. Hastalarda DS evresine göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı ($p=0.35$) (Şekil 3).

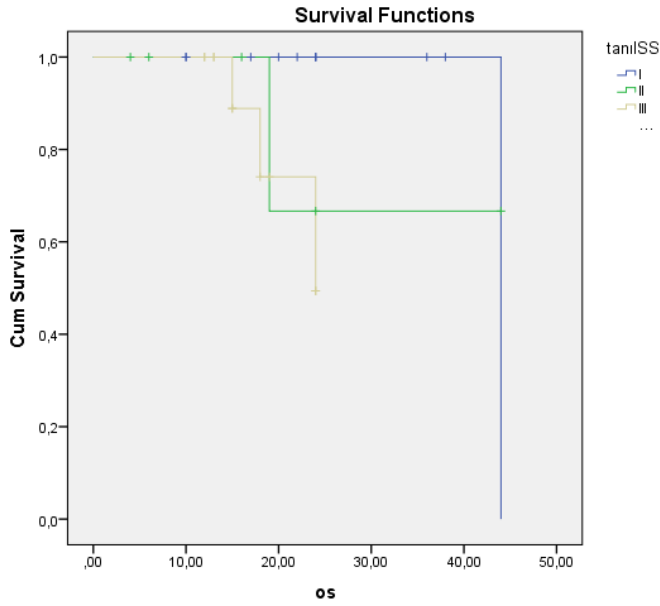
Cinsiyete göre sağkalım durumu değerlendirildi. İstatistiksel açıdan anlam saptanmadı (E;41 ay, K;33 ay, $p= 0.40$).

Yaşa göre sağkalım durumu incelendiğinde sağkalım ile yaş arası istatistiksel anlam gözlendi ($p=0.016$). Ancak 65 yaş altı ve üstü değerlendirildiğinde de; ortanca sağkalım süresi 32 ile 38 ay olup istatistiksel fark yoktu ($p=0.78$) (Şekil 4).

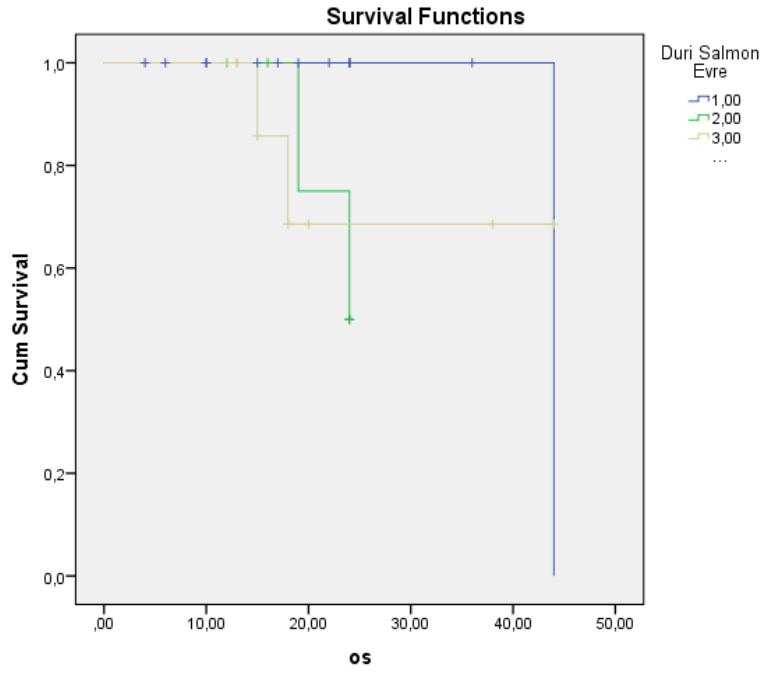
BMI ≤ 24 ($n=7$) ve >24 ($n=23$) iki gruba ayrılarak sağkalımları açısından karşılaştırıldığında ortanca sağkalım süresi 18 ile 23 ay olup istatistiksel fark yoktu ($p=0.31$) (Şekil 5). Ayrıca BMI ≤ 30 ($n:24$), >30 ($n:6$) bakıldığında da sağkalımlar 39 ile 24 ay saptandı, ancak istatistiki anlamlılığı yoktu ($p=0.68$) (Şekil 6). BMI <25 11 hasta, BMI 20-29 arası 13 hasta ve BMI >30 6 hasta olarak gruplandırıldığında da sağkalımların sırası ile 36 ay, 40 ay ve 24 ay olduğu görüldü. BMI >30 olan obez hastalarda sağkalım daha kısaydı ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p=0.9$). Cinsiyet, yaş, BMI ile sağkalım durumu için yapılan multivariet analizde istatistiksel anlam görülmedi (Tablo 5).



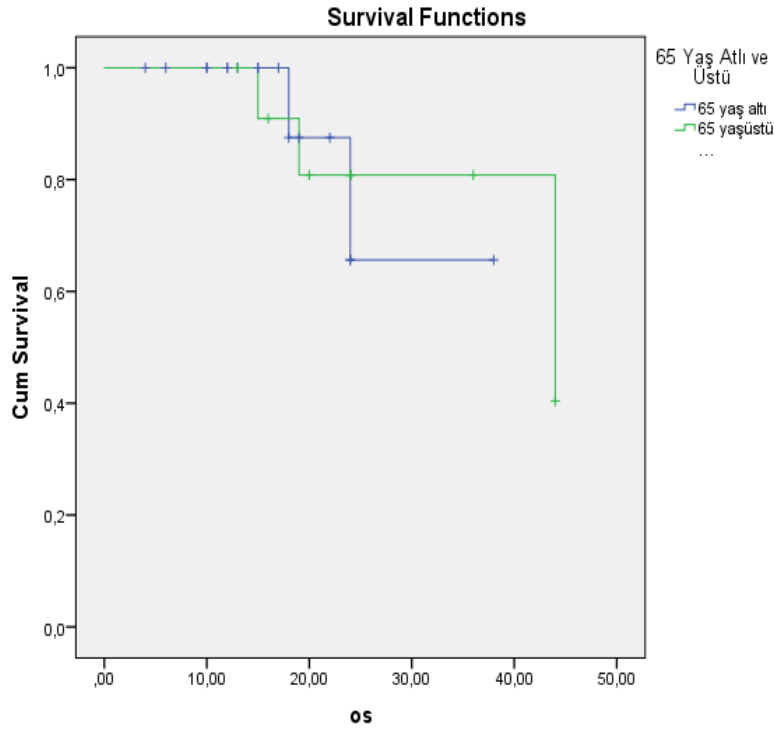
Şekil 1: Toplam Sağkalım (OS) Durumu



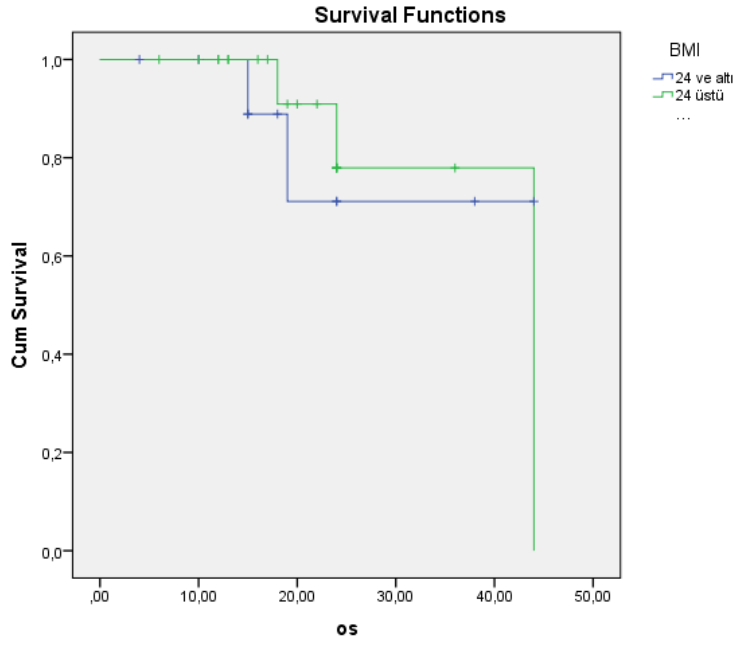
Şekil 2: ISS Evresine Göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu



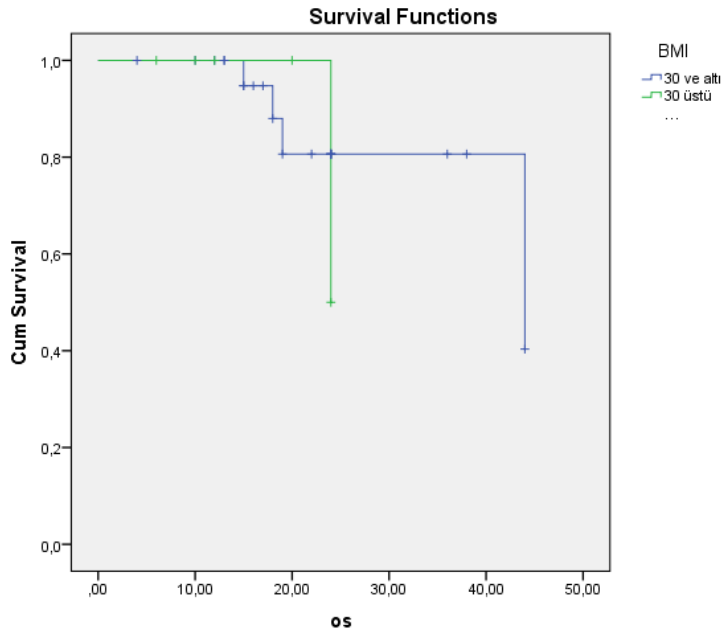
Şekil 3: Duri Salmon Evresine göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu



Şekil 4: 65 yaş Altı ve Üstü Gruplarda Toplam Sağkalım (OS) Durumu



Şekil 5: BMI 24 Altı ve Üstü Gruplarda Toplam Sağkalım (OS) Durumu



Şekil 6: BMI 30 Altı ve Üstü Gruplarda Toplam Sağkalım (OS) Durumu

Tablo 5: Yaş, Cinsiyet, BMI ‘e göre Sağkalım

Özellikler	Hasta N: 30 (%)	OS (ay)	P değeri
Yaş			0.78
≤ 65 yaş	18(%60)	19.2±12 (5-51)	
>65 yaş	12(%40)	21±13(6-44)	
Cinsiyet			0.40
Erkek	16(%53.3)	19±12(6-44)	
Kadın	14(%46.7)	21±13(5-51)	
BMI			0.31
≤24	7(%23.3)	21±13(6-51)	
>24	23(%76.7)	19±12(5-44)	

30 hastamızın PET1’de L3 vertebra seviyesinden psoas kasta ölçülen ortalama MTV1 değeri 3.56 (SD 1.34) ve PET2’ deki ortalama MTV2 değeri 3.14 (SD 1.11) olup tedavi ile azaldığı görülmüştü(p=0.04). L3 vertebra seviyesinden psoas kasdan tedavi öncesi ölçülen TLG1 3.76 (SD 1.70) ve TLG2 3.26 (SD 1.37) olup tedavi sonrasında azalmış olduğu bulundu(p=0.039). SUV_{max1} ; 1.94 (SD 0.45) ve SUV_{max2} ; 1.91 (SD 0.39) olup benzerdi(p=0.71). Tedavi öncesi psoas kasdan ölçülen HU1 21.85 (SD 17.14) ve HU2 22.24 (SD 244) olarak ölçüldü ve tedavi öncesi ve sonrası değerler benzerdi (p=0.32).

PET1’de uyluk bölgesinde quadriceps femoris medial vastus kası üzerinden ölçülen ortalama MTV1 değeri 5.90 (SD 2.79) ve PET2’ deki ortalama MTV2 değeri 5.81 (SD 2.81) olup tedavi ile azaldığı görülmüştü. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlam taşıymıyordu(p= 0.85). Bu bölgeden ölçülen TLG1 5.66 (SD 3.00) ve

TLG2 5.29 (SD 2.31) olup tedavi sonrası azalmış izlenmekle beraber istatistiksel anlamı yoktu($p=0.32$). SUV_{max1} ; 1.76 (SD 0.4) ve SUV_{max2} ; 1.74 (SD:0.4) benzerdi ($p=0.81$). Tedavi öncesi femoral kasdan ölçülen HU1 36.99 (SD 12.97) ve HU2 35.55 (SD 12.5) di ($p=0.27$).

Hastalar 60 yaş altı ve üstü iki gruba ayrıldı. PET1 ve PET2 deki MTV, TLG, SUV_{max} ve HU değerleri karşılaştırıldı.

≤ 60 yaş 12 hastanın PET1 psoas kastan ölçülen MTV1 değeri 3.17 (SD 1.31) ve PET2'deki ortalama MTV2 değeri 2.76 (SD 1.167) olup tedavi ile azaldığı ancak anlamsız olduğu görülmüştü($p=0.21$). Bu bölgede ölçülen TLG1 3.46 (SD 2.08) ve TLG2 2.61 (SD 1.29) olup ($p=0.21$), SUV_{max1} ; 1.94 (SD 0.5) ve SUV_{max2} ; 1.76 (0.4) benzerdi ($p=0.37$). Ayrıca HU1, 26.66 (SD 15.97) ve HU2 23,50 (SD 13.6) du ($p=0.3$). Femoris kasından yapılan ölçümler ise; MTV1 değeri 6.22 (SD 2.97) ve PET2' deki ortalama MTV2 değeri 6.02 (SD 3.43) olup tedavi ile azaldığı ancak anlamsız olduğu görülmüştü($p=0.83$). Bu bölgede ölçülen TLG1 6.05 (SD 3.73) ve TLG2 5.55 (SD 2.518.80) olup ($p=0.58$), SUV_{max1} ; 1.75 (SD 0.4) ve SUV_{max2} ; 1.66 (0.35) benzerdi ($p=0.37$). Ayrıca HU1, 38.12 (SD 11.88) ve HU2 37.16 (SD 12.11) du ($p=0.7$).

>60 yaş olan 18 hastada PET1 psoas kasdan ölçülen MTV1 değeri 3.8260.00 (SD 1.336) ve PET2' deki ortalama MTV2 değeri 3.3957.00 (SD 1.039.20) olup tedavi ile azaldığı ancak anlamsız olduğu görülmüştü ($p=0.12$). Bu bölgede ölçülen TLG1 3.95 (SD 1.42) ve TLG2 3.69 (SD 1.29) olup ($p=0.28$), SUV_{max1} ; 1.9 (SD 0.4) ve SUV_{max2} ; 1.72 (0.2) benzerdi ($p=0.49$). Ayrıca HU1, 36.23 (SD 13.94) ve HU2 34.40 (SD 13.1)di ($p=0.34$). Femoris kasından yapılan ölçümler ise; MTV1 değeri 5.69 (SD 2.73) ve PET2' deki ortalama MTV2 değeri 5.65 (SD 2.406) olduğu görülmüştü($p=0.9$). Bu bölgede ölçülen TLG1 5.46 (SD 2.42) ve TLG2 5.11 (SD 2.2) olup ($p=0.62$), SUV_{max1} ; 1.7 (SD 0.4) ve SUV_{max2} ; 1.79 (0.3) benzerdi ($p=0.8$). Ayrıca HU1, 36.23 (SD 13.94) ve HU2 34.42 (SD 13.11) idi ($p=0.22$). Hasta yaşının bu değerler üzerine anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü.

BMI'e göre PET1 ve PET2 ölçümleri değerlendirildiğinde MTV, TLG, HU ölçümleri arasında bir korelasyon saptanmadı, SUV_{max1} ve SUV_{max2} değerleri ile BMI arasında anlamlılık mevcuttu ($p=0.001$, $p=0.04$). BMI >30 ve ≤ 30 olarak iki grup oluşturuldu. BMI ≤ 30 24 hasta ve >30 6 hasta bulunmaktaydı.

BMI ≤ 30 24 hastada yapılan alt analizde L3 seviyesi psoas kasından alınan MTV1 3.80 (SD 1.37) ve MTV2 3.30 (SD 1.09) ölçülmüş ve istatistiksel anlamlı olarak tedavi sonrası kas kitlesi azalmış saptandı($p=0.038$). Ayrıca BMI düşük olan grupta L3 psoas kas kitlesi belirgin olarak, BMI yüksek olan obez hastalardakinden daha yüksek bulundu($p=0.04$). BMI yüksek olan grupta; MTV1 2.62 (SD 07.05) ve MTV2 2.51 (SD 1.06) ölçülmüş tedavi öncesi ve sonrasında benzerdi($p=0.81$). Femoris kas grubunda yapılan ölçümlerde ise MTV1 4.49 (SD 1.79) ve MTV2 6.4231 (SD 3.29) ölçülmüş fark yoktu($p=0.18$). Diğer parametrelerde de tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerde fark görülmedi.

Cinsiyet açısından ölçümler arasındaki fark değerlendirildi. PET1 de L3 psoas kas kitlesinden ölçülen MTV1 erkeklerde 4.05 (SD 1.18) ve kadınlarda 2.99 (SD 1.32), olup erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kas kitlesi daha fazlaydı($p=0.028$). Tedavi sonrasında ise erkeklerde MTV2 3.49 (SD 09.81) ve kadınlarda MTV2 2.75 (SD 1.16) saptandı($p=0.05$). Bu bölgede hesaplanan TLG1 erkeklerde 4.47 (SD 1.74), kadınlarda ise 2.94 (SD 1.26) olup anlamlı şekilde daha fazlaydı($p= 0.011$). Diğer parametreler arasında fark yoktu. Ayrıca femorisden yapılan ölçümlerde de cinsiyetten kaynaklı bir fark saptanmadı.

Hastalarımızın PET1 ölçümlerinde L3 Psoas alanından ölçülen MTV1 değerine göre ROC curve analiz yapılarak MTV1 ≤ 3.6785 ve >3.6785 (AUC 0.51, sensitivite %48, spesifite%50) cut-off değer belirlendi. Psoas kas metabolik volümüne göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. MTV1 düşük olan 16 hastadan 4'ünün öldüğü, MTV1 yüksek olan 14 hastadan ise 1'nin öldüğü görüldü. Sağkalım durumları değerlendirildiğinde düşük MTV1 olan grupta ortalama sağkalım süresi ortalama 16 (4-24 ay) ve öngörülen ortalama sağkalım 21ay (19-24ay), MTV yüksek olan grupta ise ortalama sağkalım 24 ay (12-44 ay) ve öngörülen ortalama sağkalım 44 ay (40-44 ay) saptandı. Tedavi öncesi görülen PET-BT de L3 psoas kastan elde edilen MTV ölçümüne göre belirlenmiş düşük ve yüksek MTV1' e göre sağkalım süreleri arasında belirgin istatistiksel anlam mevcuttu ($p=0.031$)(Şekil 7).

Ayrıca TLG1 için de ROC curva analiz ile bir cut-off değer belirlendi. TLG1 ≤ 3.1795 ve >3.1795 (AUC 0.59, sensitivite %56, spesifite %40). Düşük TLG1' e sahip 14 hastanın 3'ü ve Yüksek TLG1' e sahip 16 hastanın 2' si ölmüştü. Düşük ve yüksek TLG1 gruplarının sağkalım durumları incelendi. Tedavi öncesi görülen PET-

BT de L3 psoas kastan elde edilen TLG ölçümüne göre belirlenmiş düşük ve yüksek TLG' ye göre sağkalım süreleri arasında fark olmakla beraber istatistiksel anlamı yoktu. (Düşük TLG1 grubu n:14 OS: 22 ay, Yüksek TLG1 grubu n:16, OS:41 ay p= 0.2) (Şekil 8).

Femoris kasından yapılan MTV1 için ROC curve analiz yapılarak $MTV1 \leq 4.8735$ ve >4.8735 (AUC 0.58, sensivite % 60, spesifite %40) cut-off değer belirlendi. Düşük femoris MTV1 (n:13, OS 39 ay) ve yüksek olan grup (n:17, os:38 ay) arasında sağkalım açısından fark saptanmadı(p=0.92)(Şekil 10). Aynı şekilde femoris kasından elde edilen TLG1 ölçümü ile ayrılan iki grupta da sağkalım açısından fark gözlenmedi (Düşük TLG n:13 os: 39 ay, Yüksek TLG n:17 OS:38 ay p=0.98) (Şekil 11). Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların sağkalım verileri Tablo 7'de sunuldu.

Ayrıca SUV_{Max} değerlerine göre de düşük ve yüksek gruplara ayrılarak hem psoas bölgesinde hem de femoral bölgede değerler karşılaştırıldı. Sağkalım süreleri açısından fark belirlenmedi.

BT den yararlanılarak alınan HU kas dansitesi miktarlarına göre değerlendirme yapıldı. Ancak tedavi öncesi çekilen tetkiklirte L3 psoas bölgesinde düşük ve yüksek HU grupları arasında sağkalım farkı yoktu (Şekil 9) (p=0.5). Femoris alanından yapılan ölçümlerde de anlam yoktu (p=0.67) (Şekil 12). Tablo 6'da multipl myelom tedavisi ile kas kitlesi ve metabolizmasına etkisi sunulmuştur.

Tablo 6: Myelom Tedavisinin Kas Kitlesi ve Metabolizmasına Etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
BT Bazlı (HU)			
L3 Psoas	21.85	22.24	0.32
Femoral	36.99	35.50	0.27

Metabolik Tumor Volum			
L3 Psoas	3.564.73	3.148.90	0.04
Femoral	5.906.73	5.818.08	0.85
Total Lezyon Glikoliz			
L3 Psoas	3.762.57	3.261.17	0.039
Femoral	5.662.80	5.293.47	0.39
SUV_{Max}			
L3 Psoas	1.94	1.91	0.71
Femoral	1.76	1.74	0.4

Tablo 7, Tedavi Öncesi Lomber ve Femoral Alandan Alınan Ölçümlere Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastaların Sağkalım Verileri

Tedavi Öncesi PET/BT	Toplam Sağkalım	P değeri
Lomber Alan		
MTV1		0.031
Sarkopenik (n:16)	21ay	
Nonsarkopenik(n:14)	44 ay	
TLG1		0.2
Sarkopenik(n:14)	22 ay	
Nonsarkopenik(n:16)	41 ay	
SUV_{Max1}		0.31
Sarkopenik(n:16)	39 ay	
Nonsarkopenik(n:14)	35 ay	

HU1		0.5
Sarkopenik (n:14)	36 ay	
Nonsarkopenik(n:16)	35 ay	
Femoral Alan		
MTV1		0.92
Sarkopenik(n:13)	39 ay	
Nonsarkopenik(n:17)	37 ay	
TLG1		0.98
Sarkopenik(n:13)	39 ay	
Nonsarkopenik(n:17)	38 ay	
SUV_{Max1}		0.85
Sarkopenik(n:13)	39 ay	
Nonsarkopenik(n:17)	35 ay	
HU1		0.67
Sarkopenik(n:13)	37 ay	
Nonsarkopenik(n:17)	38 ay	

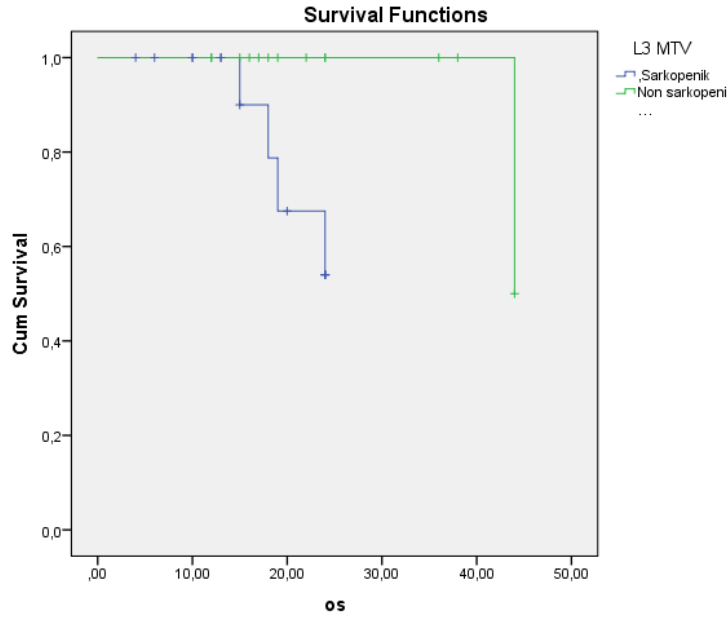
MTV; Metabolik tumor volumu, TLG; Tumor lizis Glikoliz, SUV; Standart uptake value, HU; Hounsfield birimi

Hastaların L3 Psoas kas kitlesinde yapılan PET1 ve 2 ölçümleri arasında değişimin yüzdeleri $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$, $\Delta\text{MTV}\%$, $\Delta\text{TLG}\%$ sıra ile hesaplandı. $\Delta\text{MTV}\%$ ROC curve ile bulunan cut-off %19 olup, bu değerin altındaki grupta (n:18) sağkalım 31 ay (27-35 ay) ve $\Delta\text{MTV}\%$ 19 üzerinde (n:12) sağkalım 41 aydı (33-49) (p=0.6) (Şekil 13). Tedavi yanıtların bakıldığında da $\Delta\text{MTV}\%$ 19 üzerinde olanların %91.7 'si CR, %8.3 PR yanıtında olup, $\Delta\text{MTV}\%$ 19 altındakilerde ise, %72,2 CR+VGPR, %27.8 PR durumundaydı (p=0.09).

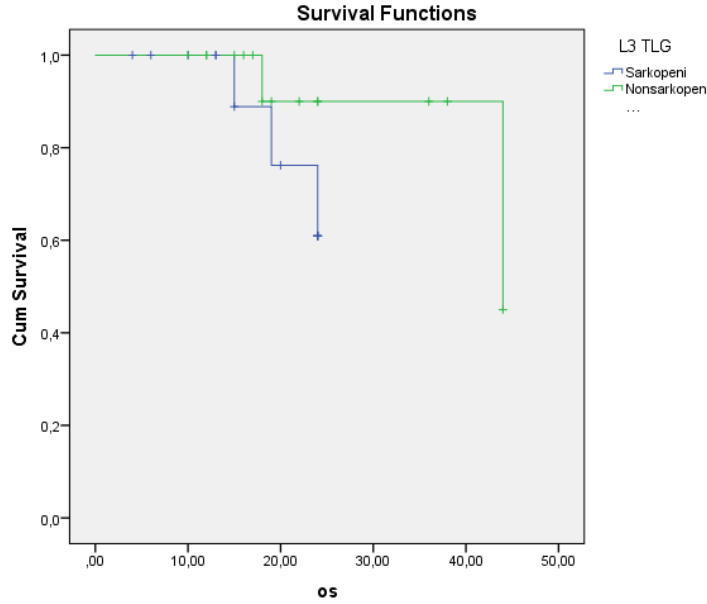
$\Delta\text{TLG}\%$ ROC curve ile bulunan cut-off %11 olup, bu değerin altındaki grupta (n:17) sağkalım 39 ay (34-45 ay) ve $\Delta\text{TLG}\%$ 11 üzerinde (n:13) sağkalım daha az 35 ay (23-47 ay) olmakla beraber istatistiki kaşılığı yoktu(p=0.31)(Şekil 14).

Δ SUVmax % ROC curve ile bulunan cut-off %5 olup, bu değerin altındaki grupta (n:15) sağkalım 23 ay (17-29 ay) ve Δ SUVmax%5 üzerinde (n:15) sağkalım daha az tespit edildi, 20 aydı(15-27 ay)(p=0.94) (Şekil 15). Δ TLG % 11 altında olan grupta tedavi durumlarına bakıldığında %64.7 CR-VGPR, %35.3 PR/Ref saptandı ve Δ TLG% 11 üzerindekiilerin CR %53, VGPR %47 idi (p= 0,016). Δ SUVmax% ile tedavi yanıtları değerlendirildiğinde de; düşük olan grupta %73,3 CR+VGPR, %26.7 PR+Refrakter ve Δ SUVmax%5 üstü olanlarda %86.7 CR+VGPR, %13.3 PR yanıtlıydı (p=0.37).

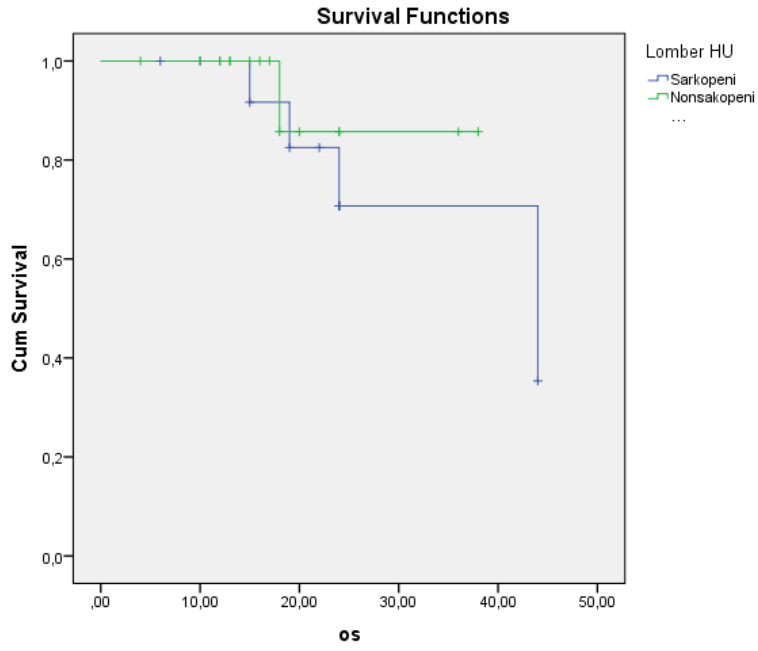
Hastaların femoris kas kitlesinde yapılan PET1 ve 2 ölçümleri arasında Δ MTV% ve Δ TLG% sıra ile hesaplandı. Δ MTV% ROC curve ile bulunan cut-off %7 olup, bu değerin altındaki grupta (n:17) sağkalım 20 ay (15-25 ay) ve Δ MTV%7 üzerinde (n:13) sağkalım 23 aydı (15-30)(p=0.39)(Şekil 16). Tedavi yanıt durumlarına bakıldığında, Δ MTV% düşük olan grupun %70,6' sı CR+VGPR, %29'u PR+Refrakterdi. Femoral alanda Δ MTV% düşük olan grupun % 92.3 CR+VGPR ve % 7.7 PR'dı (p=0.15). Femoral alandan 2 PET arası TLG değişimi hesaplandı. Δ TLG% ROC curve ile bulunan cut-off %5 olup, bu değerin altındaki grupta (n:19) sağkalım 19 ay (15-23 ay) ve Δ TLG% 5 üzerinde (n:11) sağkalım 26 ay (17-35 ay) olmakla beraber istatistiki kaşılığı yoktu (p=0.07) (Şekil 17). Δ TLG % düşük olan grupta %73.6'sı CR+VGPR, %26.3,'ü PR+Refrakterdi. Δ TLG% yüksek olanların %90.9' unda CR+VGPR, %9.1,'ininde PR olduğu görüldü (p= 0.27). Tablo 8' de MTV, TLF, SUV_{Max} % Değişim miktarına göre Sağkalım ve tedavi yanıt durumları verilmiştir.



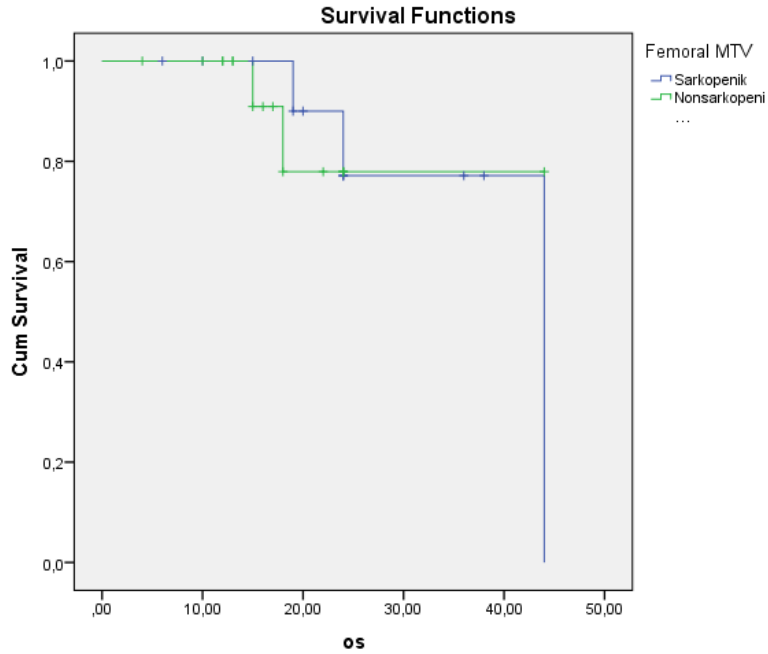
Şekil 7: L3 Psoas Kas Metabolik Tümör Volume Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



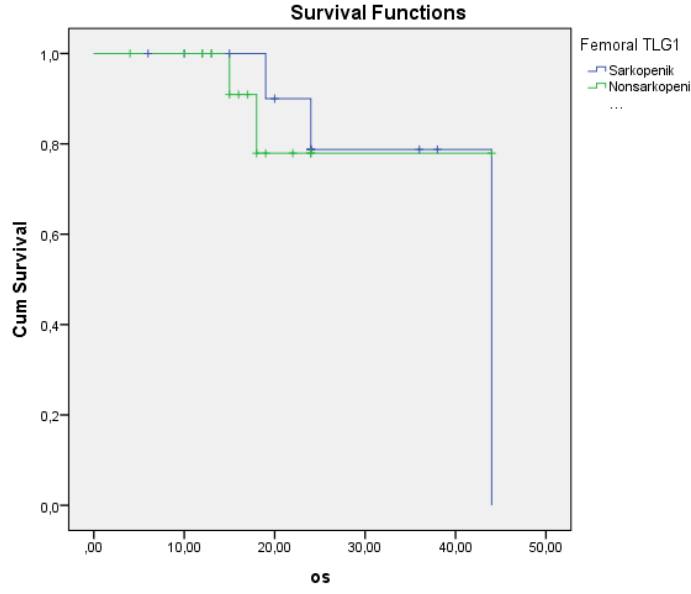
Şekil 8: L3 Psoas Kas TLG Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



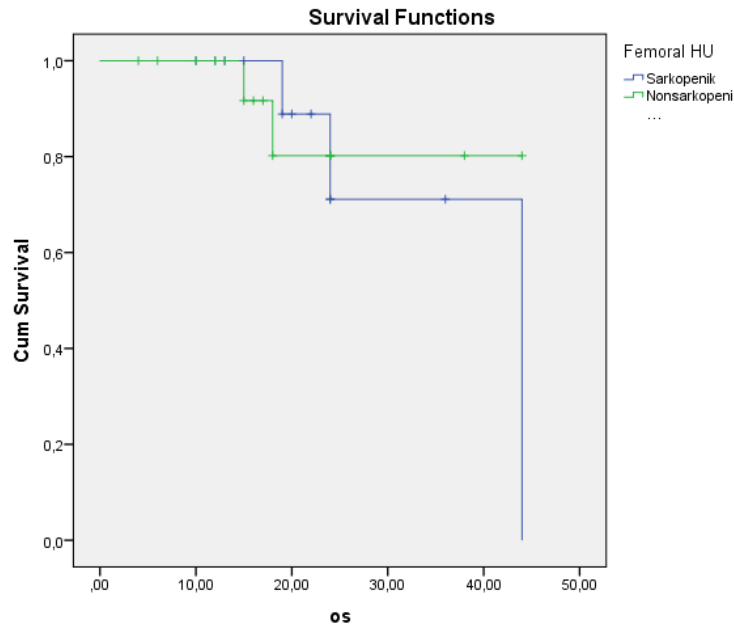
Şekil 9: L3 Psoas Kas HU Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



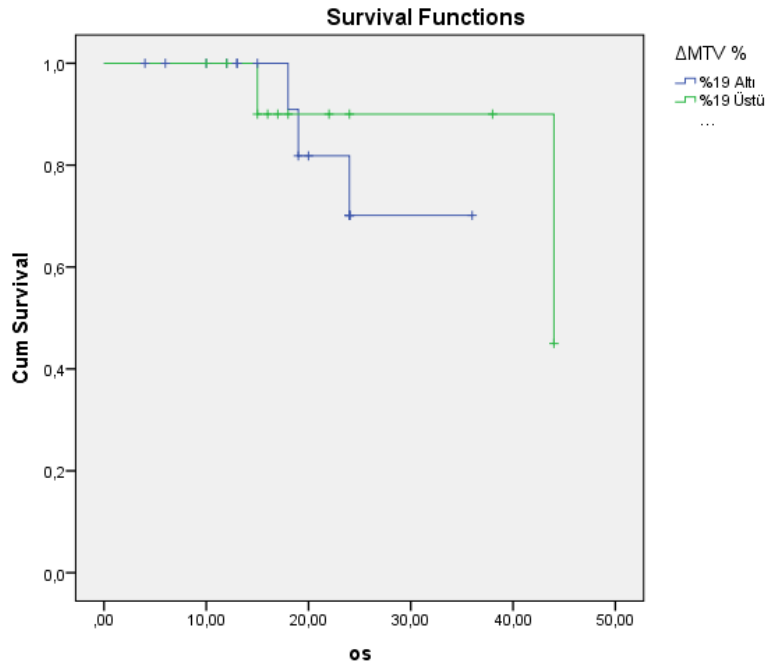
Şekil 10: Femoris Kasında Ölçülen Metabolik Tümör Volume Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



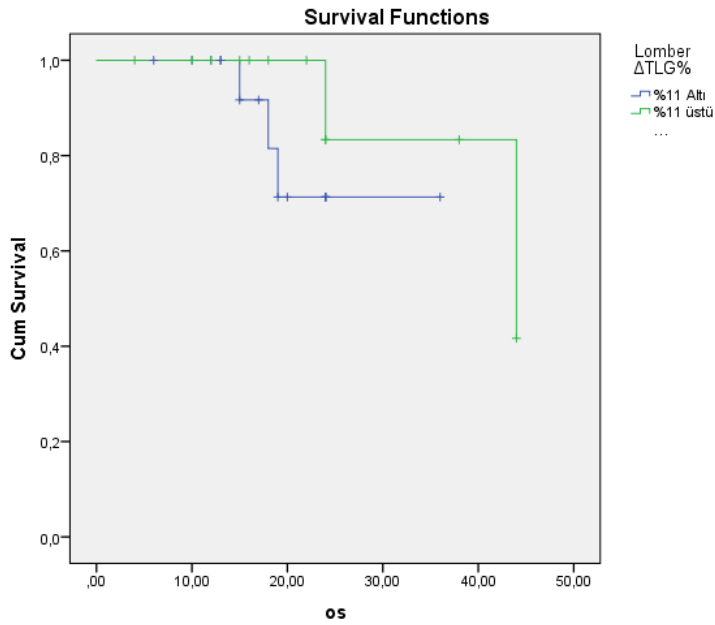
Şekil 11: Femoris Kasında Ölçülen TLG Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



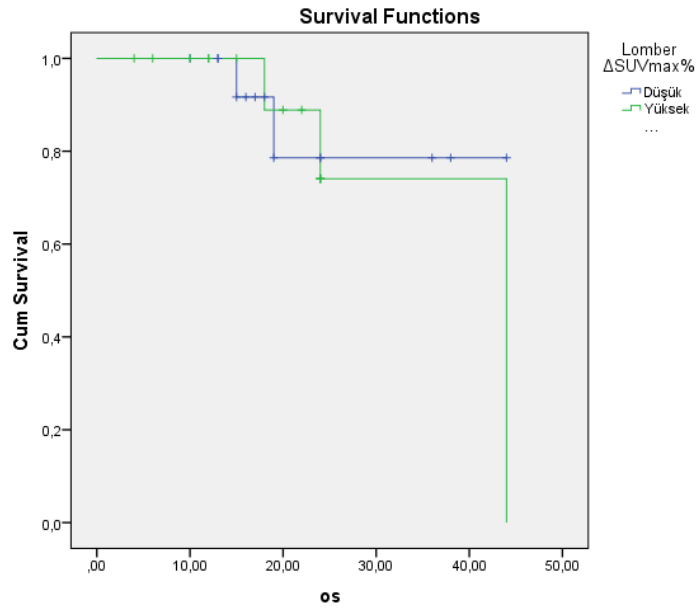
Şekil 12: Femoris Kasında Ölçülen HU Değerine Göre Sarkopenik Olan ve Olmayan Hastalarda Sağkalım



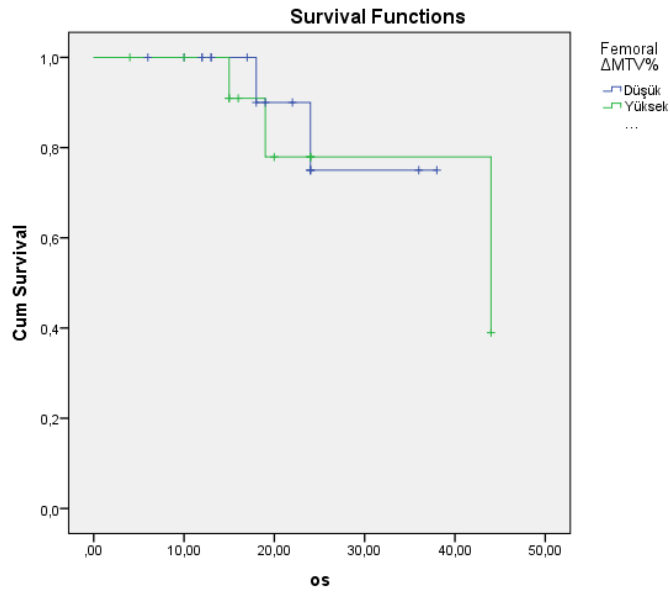
Şekil 13: L3 Psoas Kastaki MTV Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım



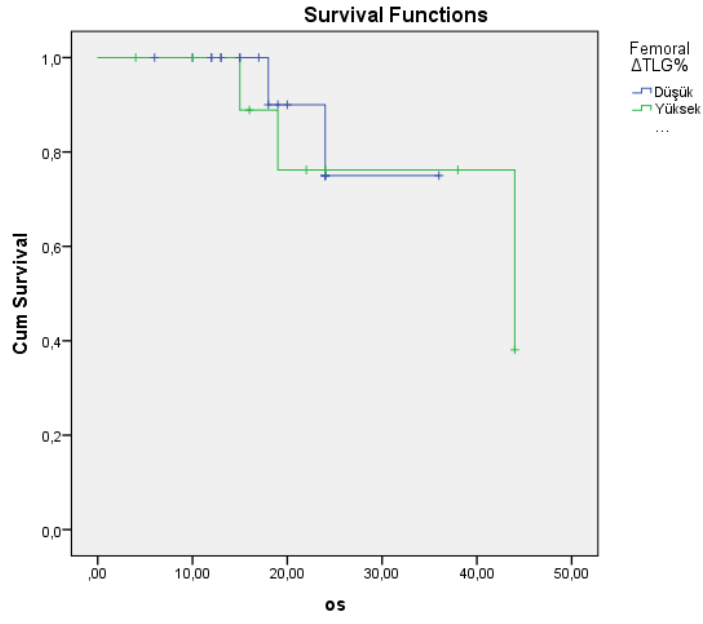
Şekil 14: L3 Psoas Kastaki TLG Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım



Şekil 15: L3 Psoas Kastaki SUV_{Max} Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım



Şekil 16: Femoris Kastaki MTV Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım



Şekil 17: Femoris Kastaki TLG Değişim Yüzdesine Göre Sağkalım

Tablo 8: MTV, TLG, SUV_{Max} Değerlerindeki Değişim Yüzdelere Göre Hastaların Sağkalım ve Tedavi Yanıt Durumları

% Değişme	Toplam Sağkalım	P değeri	Yanıt Durumları	P değeri
Lomber Alan				
ΔMTV%		0.6		0.09
Düşük (n:18)	31 ay		%91.7 CR, %8.3 PR	
Yüksek (n:12)	41 ay		%72,2 CR+VGPR,%27.8 PR	
ΔTLG%		0.3		0.31
Düşük (n:17)	39 ay		%64.7CR-VGPR,%35.3 PR	
Yüksek (n:13)	35 ay		CR %53 /VGPR %47	
Femoral Alan				
ΔMTV%		0.39		0.15
Düşük (n:17)	20 ay		%70,6CR+VGPR, %29PR	
Yüksek (n:13)	23 ay		%92.3 CR+VGPR,% 7.7 PR	
ΔTLG%		0,07		0.27
Düşük (n:19)	19 ay		%73.6CR+VGPR, %26.3 PR	
Yüksek (n:11)	26 ay		%90.9CR+VGPR, %9.1 PR	

MTV; Metabolik tumor volumu, TLG; Tumor lizis Glikoliz, SUV; Standart uptake value, CR; Tam Yanıt, VGPR; Çok iyi kısmi yanıt, PR; Parsiyel yanıt

V-TARTIŞMA

Multipl Myelom B hücre kaynaklı bir plazma hücre klonunun proliferasyonu ile gelişen bir hastalık olup non-kürabl kabul edilir. Klinik sitogenetik prognostik veriler ışığında değişken olmakla beraber, yaşam süresi birkaç ayla 10 yıl arasında değişir. Medyan sağkalım 3-5 yıldır.

Toplumda görülme sıklığı 2/100000 olup hastaların %60'ına tanıda 60 yaş üzerinde olup 60-70 yaş arasında pik yapar. Erkeklerde biraz daha sık görülür(37). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler durumda ortalanca yaş 64 olup (39-84), 16'sı (%53.3) erkek, 14'ü (%46.7) kadındı.

Mayo'nun 1027 olgusunun immunglobulin cinslerine göre dağılımında; IgG %52 ile en sık görülen tipi oluşturmaktadır. Bunu %20 ile IgA, %16 ile hafif f zincir hastalığı takip etmektedir. IgM %1, IgD ise %2 oranlarda görülmüştür. Çalışmamızda ise; 15 hasta IgG tipinde (%50), 6 hasta IgA (%20), 3 hasta Kappa hafif zincir (%10), 2 hasta Lambda hafif zincir (%6,7), 4 hasta multipl plasmasitom (%13.3) olup literatür verileri ile uyumludur(4).

MM hastalarında prognozu belirlemede ISS evreleme sistemi gibi bir takım prognostik verilerden yararlanılmaktadır. PETHEMA grubunun MM çalışmasında da ISS evre 1 hastalıkta medyan yaşam süresi 62 ay olup, evre 2 ve 3 de sırasıyla 44 ve 29 ay olup evresi ileri olan hasta gruplarının toplam sağkalımlarının düşük olduğu gösterilmiştir(38). Bizim olgularımızda 11'i (%36.7) ISS Evre 1, 6'sı (%20) ISS Evre 2, 13'ü (%43.3) ISS Evre 3 hastalığa sahipti. Sağkalım durumları ise, ISS evre 1 olan hastaların sağkalım süresi 44 ay, ISS evre 2 olan hastaların sağkalımı 35 ay ve ISS evre 3 olan hastaların ise 22 ay olarak gözlendi. Hastalarda ISS ileri evre hastalarda sağkalım daha kısa görünmekteydi ancak sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı(p=0.18). Bunun nedenini de hasta sayımızın az olmasına bağlı olmasıydı.

İlk kemoterapi seçimi büyük oranda hastanın otolog kök hücre nakli planı olup olmadığı ile ilgilidir. Otolog kök hücre nakli için aday olan hastalarda periferik kök hücreler alkileyici ajanlara maruz kalmadan önce toplanması gerekir. Bu nedenle de otolog kök hücre nakli adayı olan hastalarımızda ilk tedavi seçeneği arasında alkileyi ajan içermeyen tedavi modaliteleri seçilmesi önerilir(39,40).

Ülkemizde sosyal güvenlik kuralları ışığında otolog nakil planı bulunan MM hastalarında ilk sıra tedavi VCD protokolü önerilmektedir. Bizim hastalarımızda da ilk sıra tedavide VCD tedavisi uygulanmıştır. Otolog nakil planı olan hastalarımız 3-4 kür sonrası yanıt değerlendirilmesi ardından IMF-90 çalışma önerisi ile ≤ 65 yaş 4 kür indüksiyon sonrası hastalık yanıtı sağlanan grupta yüksek doz melfelan hazırlık rejimi ile otolog nakil yapılmıştır. Çalışmamızda 65 yaş altı ya da otolog nakil için uygun performansla sahip 18 hastamıza (%60) yüksek doz kemoterapi destekli periferik otolog kök hücre nakli yönlendirdiğimiz nakil merkezinde yapılmıştır.

MM hastalarında tedaviye yanıt değerlendirmesi 2006 senesinde myelom çalışma grubu'nun oluşturduğu International Response Criteria (IRC), önceki tanımlamalara ek olarak serbest hafif zincir ölçümleri ile mükemmel tam yanıt (MTY) ve Intergroupe Français du Myeloma (IFM)'nin çok iyi kısmi yanıt kriterlerini (ÇİKY) de ekleyerek yanıt tanımlamalarını daha net hale getirdiği kriterler hastalarımızın tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılmıştır(41). Hastalarımızın tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; otolog kök hücre nakline giden 18 hastanın nakil öncesi yanıtları % 61.1'i (n=11) CR, % 33.3'ü (n=6) VGPR, %5.6'sı (n=1) PR olarak saptanmış, otolog nakile gitmeyen 12 hastada ise; %25 hasta (n=3) CR, %33.3 hastada (n= 4) VGPR, %33.3 hastada (n= 4) PR, %8.4 hastada (n= 1) refrakter hastalık olarak saptanmıştır.

Myelom tanılı hastaların %80 inde litik lezyon görülür. Bizim vakalarımızda da benzer olarak 26 hastada (% 86.7) kemikte litik lezyon saptanmıştır.

Geçmişte myelom litik lezyonlarını göstermede direk grafi, BT ve MR kullanılmıştır(42,43,44). Günümüzde kemikte litik lezyonları ve hastalık yanıtını göstermede artık genel kabul görmüş ve standart hale gelmiş olan görüntüleme tetkiklerinden biride PET/BT' dir(45,46,47,48).

PET/BT, myelomdaki kemik lezyonların tespiti dışında, malignitelerde klinikte tanı, evreleme ve prognoz tayinin yanı sıra tedaviye tümör yanıtını değerlendirmede de yaygın kullanım alanı bulmuştur(49,50). Uzun yıllar hastalarımızda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tümörün boyutsal küçülmesi standart yaklaşım olarak kabul edilmişti, ancak bu durumda tümörün sadece boyutları değerlendiriliyor, tümör dokunun canlılığı ve fizyolojik durumu değerlendirilmiyordu. Son yıllarda kullanıma giren PET/BT ile lezyonların

metabolizması da değerlendirilebilir kılınmıştır. Bu metabolik değerlendirmelerde SUV_{max} en çok kullanılan parametredir. Bunun dışında, PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu amacıyla metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler de kullanılmaya başlanmıştır. Bu değerlerdeki değişimler ile tedavi yanıtları, sağkalım durumları arasında ilişkiye dayanan çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Güç ve arkadaşlarının çalışmasında, $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta SUV_{mean}\%$, $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ deki % değişimler ile PR ve OS ilişkisi gösterilmiştir. PET/CT tedavi öncesi ve sonrası bulgular ışığında hesaplanan $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ artmış seviyeleri PR predikte etmekte ve artmış $\Delta SUV_{mean}\%$ sağkalımı predikte eden bağımsız bir risk faktörü olarak sunulmuştur(52). Yine başka bir çalışmada da $\Delta SUV_{max}\% >35$ olan grupta daha iyi pronoz olduğu bildirilmiştir(53). Bizim çalışmamızda da; $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ deki % değişimler ile sağkalım ve tedavi yanıtları incelenmiştir. Lmober $\Delta MTV\%$ yüksek olan grupta sağkalım daha uzun olmakla beraber istatistiksel anlam saptanmamıştır. Diğer değerlerinde sağkalım açısından fark oluşturmadığı görülmüştür. Femoral $\Delta TLG\%$ yüksek grupta sağkalım ve tedavi yanıtları daha yüksek oranda olsa da istatistiksel anlamlı gelmemiştir. Yine bakılan tedavi yanıtları da istatistiksel fark yaratmamıştır. Ancak bu durumun nedeni diğer literatür verilerinde tümöral dokudan yapılan ölçümler ile hesaplanan bu değerlerin bizim hasta grubumuzda belli kas kütlesinden yapılmış olmasından dolayı olabilir. Ayrıca bu nedenle de $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ ölçümleri daha düşük değerlerde bulunmuştur. Ancak myelom hastalarında da inflamatuvar süreçler ve sitokin aracılı nedenler ile iskelet kas kitlesinde azalma tespit edilmektedir(53). Bu durumlar ise myelom hastalarımızda kas kitle kayıpları ile sarkopeniye yol açabilmektedir.

Literatürde hematolojik malignitelerde özellikle BT görüntüleri kullanılarak hastaların sarkopeni durumları ve sonuçları araştırılmıştır. BT 'deki HU değerleri ile iskelet kas dansiteleri hesaplanarak düşük ve yüksek iskelet kas dansitesine göre sağkalım ve tedavi yanıtları değerlendirilmektedir. Michael ve arkadaşları Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastalarında düşük kas dansitesi olan grupta sağkalım oranlarının düşük olduğunu göstermiştir(54) .

Hannah ve arkadaşları da 164 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %13'ünde BT ile hesaplanan düşük kas kitlesi ve

dansitesini bulduklarını ve bu hastaların OS ve PFS sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir(55). İltar ve arkadaşları, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı hastaların tedavi öncesi çekilmiş BT görüntülerinden psoas kas indeksini hesaplayarak çalışmaya aldıkları 120 hastadan 65'inin düşük psoas kas kitlesine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sarkopenik grupta daha düşük sağkalım oranları ve düşük tedavi yanıtları olduğunu göstermişlerdir(56). Diğer bir çalışmada ise, sarkopeniyi tespit etmede lomber (L3 Psoas) kaslar mı yoksa pektoris kasları mı kullanılmalı sorusuna cevap aranmıştır. Sonuç olarak bu iki kas grubunu kullanarak sarkopeni değerlendirildiğinde sonuçların daha belirleyici olduğunu bildirmişlerdir(57). Bizim çalışmamızda da her iki kas kitlesinden ölçüm yapılmıştır. Lomber alanda yapılan ölçümler ile kas kitlesi düşük olan sarkopenik grupta sağkalım 21 ay, sarkopenik olmayan grupta ise 44 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak belirgin anlamlı olup, tedavi öncesi lomber psoas kas kitlesi düşük olan sarkopenik grubun sağkalımları daha kısa sonuçlanmıştır.

Bu veriler ışığında PET/BT den elde edilen metabolik veriler ile ölçülen kas kitlelerinin sarkopeniyi tespit etmesi ve hastaların sonuçlarına etkisi araştırılmış, PET/BT ile tespit edilen sarkopeni durumunun etkisi Hodgkin Lenfomalı hastalarda Baş ve arkadaşları tarafından incelenmiştir(58). 55 hastanın lomber kas kitlesi ve metabolizması tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir, mean MTV tedavi öncesi 4.13 mm^3 , tedavi sonrası 4.10 mm^3 ölçülmüş. Ayrıca BT ile elde edilen mean lomber kas kitlesi tedavi öncesi 92.40 HU, tedavi sonrası 89.41 HU olarak ölçülmüş. Tüm grupta tedavi sonrası kas kitesinde azalma olmuş, BMI >32 grubunda kas kitlesinde belirgin azalma bulunmuş. Çalışmamızda da hem lomber alan hem de femoris alanı değerlendirilmiş ve sarkopenik hasta grubu tespit edilmeye çalışılmıştır. Tedavi öncesi lomber psoas kasta ölçülen MTV değeri 3.56 mm^3 tedavi sonrası 3.14 mm^3 , Tedavi öncesi lomber psoas kasta ölçülen TLG değeri 3.76 tedavi sonrası 3.26, tedavi öncesi HU 21.85, tedavi sonrası 22.24 olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da tedavi ile belirgin kas kitlesinde azalma saptanmış ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Yaş ile sarkopeni durumu açısından değerlendirilmiş 60 yaş altı ve üstü grupta tedavi sonrası kas kitlesinde azalma saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlam tespit edilmemiştir. Bu durum vaka sayımızın az olması kaynaklı olabilir.

Ayrıca çalışmamızda BMI durumuna göre yapılan incelemelerde, BMI ≤ 30 olan grupta L3 psoas kas kitlesi belirgin olarak tedavi ile azalmış (tedavi öncesi MTV değeri 3.56 mm³ tedavi sonrası 3.14 mm³) olup BMI yüksek olan obez hastalara göre belirgin daha fazla kas kitlesi mevcut bulunmuştur. BMI >30 olan obez hastalarda daha tedavi öncesi MTV değeri 2.62 mm³ tedavi sonrası 2.51 mm³ olarak bulunmuş olup bu sonuç yüksek BMI grubunda yağ kitle oranının yüksek olması, kas kitlesinin daha az olması nedeni olabilir.

Ümit ve arkadaşları (58) da multipl myeloma tanısı bulunan 105 hastanın tedavi öncesi ve sonrası PET/BT ile sarkopeni durumunu değerlendirmişlerdir. Myelom hastalarında lomber ve femoral kas grubunda yapılan ölçümlerinde lomber alan kas grubunda tedavi öncesi MTV 4.51, tedavi sonrası 4.55, TLG tedavi öncesi 3.96 tedavi sonrası 3.92, HU tedavi öncesi 78.21 ve tedavi sonrası 77.55 bulunmuş olup tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma bildirmiştir. Yine femoral alanda da MTV 3.84 tedavi sonrası 3.82, TLG tedavi öncesi 3.30 tedavi sonrası 3.05, HU tedavi öncesi 91.20 ve tedavi sonrası 88.76 olup yine anlamlı azalma bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise; lomber alanda tedavi öncesi MTV 3.56 tedavi sonrası 3.14, TLG tedavi öncesi 3.76 tedavi sonrası 3.26, HU tedavi öncesi 21.85 ve tedavi sonrası 22.24 bulunmuş ve MTV, TLG değerleri anlamlı şekilde tedavi ile azalmıştı. Femoris alanındaki ölçümlerimizde; femoral alanda da MTV 5.90 tedavi sonrası 5.81, TLG tedavi öncesi 5.66 tedavi sonrası 5.29, HU tedavi öncesi 36.99 ve tedavi sonrası 35.50 olup tedavi ile azalma görülmekle beraber istatistiksel anlam bulunmadı. Hasta sayısı daha az olması kaynaklı olduğu düşünüldü. Ümit ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi öncesi ölçülen MTV kadınlarda (4.33) daha düşük ve tedavi sonrasında azalmış (4.28), ancak erkeklerin tedavi sonrasında (önce 4.57, sonra 4.78) artmış kas kitlesi bulunmuş olup tedavi ile azalma açısından cinsiyetler arasında fark tespit edilmemiştir(58). Bizim sonuçlarımızda ise; lomber alan psoas kas kitlesi MTV tedavi öncesi erkeklerde 4.05 ve kadında 2.99 olup erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kas kitlesi daha fazlaydı. Tedavi sonrasında da; erkeklerde MTV 3.49 ve kadınlarda 2.75 ölçüldü. Her iki cinste de kas kitlesi azalmış ancak erkeklerde kas kitlesi daha fazla bulunmuştu. Yine lomber bölgede hesaplanan TLG tedavi öncesi erkeklerde 4.47, kadınlarda ise 2.94 olup anlamlı

şekilde erkekde daha fazlaydı. Bu da erkeklerin kas kitlesinin daha fazla olmasının yansıması olarak düşünöldü.

MM yaşlı popölasyon hastalığı olup, tanı anında çoğı zaman hastalarımızın ECOG performansı düşük olabilmektedir. Üzerine bir de sarkopeni durumunun eklenmesi hastalarımızın tedaviyi düzenli almasına engel olmakta, komorbid durumlarının da katkısı ile mortalite ve morbiditenin artması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle hastalarımızın tanı anında sarkopeni durumunun belirlenmesi ve buna yönelik destek tedavilerin uygulanması hastalarımızın izleminde fayda sağlamaktadır. Biz de, myelom hastalarımızın tanı anı sarkopeni durumunu değerlendirmek ve sarkopeninin sonuçlara etkisini incelemek amaçlı PET/BT verilerinden yararlandık.

IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, PET/BT ile sadece hastalık evresi, kemikte litik lezyon durumu, tedavi yanıt durumu, hastalık tutulumu gibi bilgiler belirlenmiyor, bunun dışında bireylerin kas kitlesi ve metabolizması ile ilgili bilgiler ışığında hastalarımızın sarkopeni durumları da değerlendirilebilir. Sarkopenisi tespit edilen hastalarımızın ise sağkalım süreleri, tedavi yanıtları ile ilgili sonuçları öngörmeye bu bilgiler yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızda özellikle tedavi öncesi sarkopenisi bulunan hastaların toplam sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu sonucuna varıldı. Bunun dışında tüm hastalarımızda tedavi ile lomber alandaki kas kitlesinde ve metabolizmasında belirgin azalma olduğu tespit edildi. BMI yüksek olan obez hastalarımızda kas kitlesi daha düşük bulundu, Kadınların erkeklerden daha az kas kitlesine sahip olduğu ancak tedavi ile her iki cinsten de kas kitlesinde azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca, MTV, TLF, SUV_{Max} yüzde değişim miktarına göre sağkalım ve tedavi yanıt durumlarının myelom hastalarında değişmediği sonuçlarına ulaşıldı. Tedavi sonrası sarkopeni miktarındaki artış kemoterapi sürecinde hastalarda bulantı, iştahsızlık gibi oral alımda azalma, hastane yatışlarında artış, immunsupresyon nedeniyle daha sık enfeksiyon geçirme, malignite nedeniyle yaşanan depresif duygulanım, hastalık ilişkili kırık nedeniyle mobilizasyon kısıtlılığı gibi sekonder nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak bu verilerin kullanılabilirliğinin artması için prospektif, sarkopeni durumunu tespitinde yararlanılan bioempedans cihazı gibi diğer tetkikler ile desteklenen, hastanın günlük kalori alımının, hospitalizasyon sıklığının, duygudurum tespiti için psikiyatrik durum ölçeklerinin kullanıldığı geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- (1) Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2197-208
- (2) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
- (3) Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004; 127:299.
- (4) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21.
- (5) Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 116:5501.
- (6) Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:493.
- (7) Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, et al. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1479.
- (8) Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood* 2019; 134:960.
- (9) Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:225.
- (10) Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2009; 14:276.
- (11) Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2483.
- (12) Malysz J, Talamo G, Zhu J, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:878.
- (13) CLINE MJ, BERLIN NI. Studies of the anemia of multiple myeloma. *Am J Med* 1962; 33:510.
- (14) Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
- (15) Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8:43.
- (16) Angelova EA, Li S, Wang W, et al. IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. *Hum Pathol* 2019; 84:321.
- (17) Lee D, Kalff A, Low M, et al. Central nervous system multiple myeloma--potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains. *Br J Haematol* 2013; 162:371.

- (18) Matta GM, Battaglio S, Dibello C, et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5348.
- (19) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:e538.
- (20) Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. *N Engl J Med* 2012; 367:580.
- (21) Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E. Non-secretory myeloma: one, two, or more entities? *Oncology (Williston Park)* 2013; 27:930.
- (22) Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2015; 95:57.
- (23) Huang SY, Yao M, Tang JL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer* 2007; 110:896.
- (24) Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210.
- (25) Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019; 20:e302.
- (26) Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132:410.
- (27) Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117:4701.
- (28) Türk Hematoloji Derneği. Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Ekim 2016:9-17.
- (29) Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo A, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013; 31(26):3279-87.
- (30) Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 200501 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(30):4621-9.
- (31) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.

- (32) Yu S, Umaphysivam K, Visvanathan R. Sarcopenia in older people. *Int J Evid Based Healthc*. 2014;12(4):227-43.
- (33) Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (eds.). Rotatıp Ankara. 2011:1-3.
- (34) Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (eds.). Rotatıp Ankara. 2011:139-168.
- (35) Brix G, Lechel U, Glatting G, et al. Radiation exposure of patients undergoing wholebody dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med*. 2005;46(4):608-613.
- (36) Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN (Eds.). *Positron Emission Tomography Basic Sciences*. Springer London. 2005:2-3.
- (37) Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* 2002;56:223-234.
- (38) Mateo, G., et al., Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(16): p. 2737-2744.
- (39) Utkarsh Painuly, Shaji Kumar, Efficacy of Bortezomib as First-Line Treatment for Patients with Multiple Myeloma. *Clin Med Insights Oncol*. 2013; 7: 53-73
- (40) Attal, M., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 1996. 335(2): p. 91-97.
- (41) Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
- (42) Dimopoulos, M., et al., International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(9): p. 1545-1556.
- (43) Tan, E., et al., Current and future imaging modalities for multiple myeloma and its precursor states. *Leukemia & lymphoma*, 2011. 52(9): p. 1630-1640.
- (44) Kröpil, P., et al., Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European radiology*, 2008. 18(1): p. 51-58.
- (45) Zamagni, E., et al., Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*, 2011. 118(23): p. 5989-5995.

- (46) Nanni, C., et al., Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe). European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2015: p. 1-8.
- (47) Dammacco, F., et al., 18F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. Clinical and experimental medicine, 2015. 15(1): p. 1-18.
- (48) Pan Q, Cau X, Chemokine receptor-4 targeted PET-CT with (68) Ga-pentixafor in assesment of newly diagnosed multiple myeloma: Comparison to (18) F-FDG PET-CT/CT. European Journal of Nuclear and Molecular Imaging. 2020,;47(3):537-546
- (49) Karaçavuş S. Onkolojik Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET: Teknik Standartlar ve Tuzaklar, Nucl Med Semin 2021;7:132-138
- (50) Karapolat İ. Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme. Nucl Med Semin 2018;4:43-51
- (51) Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One 2016;11:e0146195.
- (52) Güç Z.G., Turgut B, Avci A, Alacacioglu A, Cengiz F, Kalender M.E.; Predicting pathological response and overall survival in locally advanced gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: the role of PET/computed tomography, Nucl Med Commun; 2022 Jan 17
- (53) Cruz-Jentoft AJ et al (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 48(1):16–31
- (54) Michael p. Chu, Journal of Cachexia, Sarcopenia and muscle 2017;8:298-304
- (55) Hânah N. Rier, Hardjit Kharagjitsing, Joost van Rosmalen, JLA van Vugt, Peter E. Westerweel, Eva de Jongh, Mark Kock & Mark-David Levin Prognostic impact of low muscle mass and low muscle density in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma, 61:7, 1618-1626
- (56) Utku Iltar, Hasan Sözel, Yıldız Kılar Sözel, Ünal Ataş, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Funda Aydın & Levent Undar. Prognostic impact of the psoas muscle index, a parameter of sarcopenia, in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximabbased chemoimmunotherapy Leukemia & Lymphoma, 62:5, 1098-1106
- (57) Se-Il Go1,* , Mi Jung Park2,* , Haa-Na Song3, Hoon-Gu Kim1,4, Myoung Hee Kang1,4, Jung Hun Kang3,4, Hye Ree Kim3 and Gyeong-Won Lee. A comparison of pectoralis versus lumbar skeletal muscle indices for defining sarcopenia in diffuse large B-cell lymphoma - two are better than one. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 29) 47007-47019
- (58) Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma; Eur J Cancer Care (Engl) 2020 Nov;29(6):e13318.