

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

MULTİPL MİYELOM TANISINDA PET/BT'NİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ufuk TELCİ

**SAMSUN
2016**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MULTİPL MİYELOM TANISINDA PET/BT'NİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ufuk TELCİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURATHAN ŞAHİN

SAMSUN
2016



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

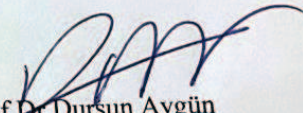
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/2020

09.10.2015

Sayın Prof. Dr. Murathan Şahin

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Multipl Miyelom Tanısında Flor-18 Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi Füzyon Görüntüleme Yönteminin Yeri** başlıklı OMÜ KAEK 2015/399 Karar nolu Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 08.10.2015 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Dursun Aygün
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, kıymetli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, tez çalışmalarım süresince sabır ve hoşgörüsü nedeniyle minnet duyduğum, mesleki hayatımda her açıdan örnek alacağım sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Murathan Şahin'e, yine uzmanlık eğitimime başladığım günden bugüne dek her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Tarık BAŞOĞLU'na; yetişmemde büyük katkıları olan Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN'a, Doç. Dr. Oktay YAPICI'ya ve Yrd. Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN'e teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, en zor anlarımda bana destek olan kıdemlim Dr. M. Alper Şahin'e, asistanlık dönem arkadaşlarım Dr. Yasin Usta ve Dr. Behiye Atmaca Sağlık'a teşekkür ederim.

Dr. Ufuk TELCİ

SAMSUN, 2016

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLO İÇERİĞİ	viii
ŞEKİL İÇERİĞİ	viii
RESİM İÇERİĞİ	viii
ÖZET	x
ANAHTAR KELİMELEER	xi
ABSTRACT	xii
KEYWORDS	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Miyelom	6
2.1.1. Tanım	6
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.4. Patogeneez	7
2.1.5. Klinik Bulgular	9
2.1.6. Tanı	11
2.1.6.1. Laboratuar Bulguları	12
2.1.6.2. Kemik iliği incelemesi	14
2.1.6.3. Görüntüleme Yöntemleri	15
2.1.6.3.1. Direk Radyografi	15
2.1.6.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	15
2.1.6.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	16
2.1.6.3.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	18
2.1.6.3.4.1. Tanım ve Temel Prensipleri	18
2.1.6.3.4.2. Pozitron Emisyon Tomografisinin Kısa Tarihçesi	18
2.1.6.3.4.3. Pozitron Emisyon Tomografisinin Fiziksel Temelleri	19
	iv

2.1.6.3.4.4. Hasta Hazırlığı, Uygulama ve Yorumlama	22
2.1.6.3.4.5. PET'in Klinik Kullanım Alanları	25
2.1.7. Evreleme	25
2.1.8. Prognoz	26
2.1.9. Tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Grubu	29
3.2. PET/BT Görüntüleme	30
3.3. Değerlendirme	30
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	47
6.SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
BJP	Bence jones proteinürisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
B2M	Beta 2 mikroglobülin
C-MET	C-11 metionin
CRAB	Hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi, kemik lezyonu
CRP	C- reaktif protein
C-4DST	C-11 tiyomidin
DSS	Durie salmon evreleme (Durie salmon stage)
F-18 FDG	Flor-18 Florodeoksiglikoz
FDG-6-P	Florodeoksiglikoz-6-fosfat
FLC	Serbest hafif zincir
Hb	Hemoglobin
Ig	İmmünglobülin
IL	İnterlökin
IMWG	Uluslararası miyelom çalışma grubu (International myeloma working group)
keV	kiloelektron volt
LDH	Laktat dehidrogenaz
M protein	Monoklonal protein
MBq	Megabekerel (megaBecquerel)
mCi	Miliküri (Milicurie)
MDCT	Multidedektör bilgisayarlı tomografi
MGUS	Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati (monoklonal gammopathy undetermined significance)
MM	Multipl Miyelom
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OAFs	Osteoklast aktive edici faktör
OKHT	Otolog kök hücre transplantasyonu

OPG	Osteoprotegerin
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PVE	Parsiyel volüm etkisi
RANKL	Receptor activator of nucleer factor kappa B Ligand
ROI	İlgi alanı (region of interest)
SMM	Smoldering (sessiz) multipl myelom
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi
STIR	Short tau inversion recovery
SUVmaks	Maksimum standart uptake değeri (standardized uptake value)



TABLO İÇERİĞİ

- Tablo 1:** MGUS ve ilişkili plazma hücre hastalıkları için IMWG tanı kriterleri ve sınıflandırması
- Tablo 2:** Miyelom tanısında kullanılan testler
- Tablo 3:** Durie-Salmon evreleme sistemi
- Tablo 4:** Durie-Salmon Plus evreleme sistemi
- Tablo 5:** Klinik değerlendirme, kemik survey ve/veya MRG sonrası ve PET/BT sonrası hastaların gruplara dağılımı.....
- Tablo 6:** Monoklonal gammopati yönünden hastaların gruplara dağılımı
- Tablo 7:** Hastalık gruplarında tümör yükü parametreleri düzeyi
- Tablo 8:** Hasta gruplarında referans organ ve kemik iliği PET metabolik aktivite değerleri

ŞEKİL İÇERİĞİ

- Şekil 1.** Hasta grubunda uygulanan görüntüleme çalışmaları
- Şekil 2.** Klinik olarak SMM düşünülen hastalarda görüntüleme algoritması ve sonuçlar.
- Şekil 3.** Klinik olarak multipl miyelom tanısı alan hastalarda uygulanan görüntüleme algoritması ve sonuçları.

RESİM İÇERİĞİ

Resim 1. Mediastinal kan havuzu (A), karaciğer (B) ve kemik iliği(C) aktivitelerinin elde edilmesinde kullanılan ilgi alanları.

Resim 2. 79 yaşında kadın hasta; Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonunda %99 plazma hücresi saptandı. F-18 FDG PET/BT incelemesinde sağ humerus ve T8. vertebrada non-litik fokal lezyon saptandı. **IMPeTUs:** BM (D4), F (D3,x=3) , Sp (D3, x=2), ExSp (D3, x=2), L (D3, x=3).

Resim 3. 65 yaşında erkek hasta. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonunda %60 plazma hücresi saptandı. Hemogloblin, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda olan hastanın F-18 FDG PET-BT incelemesinde L1. vertebrada hipermetabolik litik lezyon vardı. Vertebrada non-litik alanlarda da fokal FDG alımı artışları izlenmektedir. Bu lezyon dışında çok sayıda spinal ve ekstrapinal hipermetabolik litik lezyon vardı. **IMPeTUs:** BM (D4), F (D5, x=3) ; Sp (D5, x=2); ExSp (D5, x=3); L (D5, x=3)

Resim 4. 69 yaşında kadın hasta; sağ omuz ve sağ klavikuladan yapılan biyopsi ile plazmositom tanısı aldı. Kappa/lambda: >100 idi ve anemi vardı. F-18 FDG PET/BT incelemesinde kalvaryumda litik lezyonlar ve en belirgini sakrumda solda ve paramedüller karakterde olmak üzere spinal litik lezyonlar saptandı. **IMPeTUs:** BM D3, F (D4, x= 4), K (D4, x=4), Sp (D3, x=3), L (D4, x= 4), PM

Resim 5. 46 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde ikili üçlü gruplar oluşturan plazma hücreleri ve kemik iliği aspirasyonda % 1-2 plazma hücresi saptandı. Hemogloblin, kalsiyum, kreatinin değerleri normal sınırlarda olan hastanın F-18 FDG PET-BT incelemesinde kalvaryumda, spinal ve ekstrapinal multipl hipometabolik ve hipermetabolik litik lezyon vardı. Ayrıca en belirginili iliak kemikte olmak üzere multipl hipermetabolik paramedüller lezyon vardı. **IMPeTUs:** BM (D3), F (D5, x=4); Sp (D4 , x=4), ExSp (D5, x=4), L (D5, x=4), PM, Fr.

Resim 6. 51 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonda %70 plazma hücresi saptandı. Kappa/lambda >100 (1450) idi ve anemi mevcuttu. F-18 FDG PET/BT incelemesinde milimetrik litik lezyonlar ve kompresyon fraktürleri mevcuttu. **IMPeTUs:** BM (D2), F (D5, x=4); Sp (D5 , x=4), ExSp (D2, x=2), L (D5, x=4), Fr.

Resim 7. 52 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı aldı. Kemik iliği aspirasyonunda %40 atipik plazma hücresi saptandı. Klinik bulgulara göre SMM olan hastanın F-18 FDG PET/BT incelemesinde iskelet sisteminde yaygın litik lezyon saptandı (A-Transaksiyel görüntüler, B- maksimum intensite projeksiyon görüntüsü). **IMPeTUs:** BM (D3), F (D5, x=4), Sp (D5, x=4), ExP (D4, x=4), L (D5, x=4), PM, Fr.

Resim 8. 80 yaşında kadın hasta. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonunda %80 atipik plazma hücresi vardı. Kappa/lambda>100 (160,6) idi. Anemi ve hiperkalsemi vardı. F-18 FDG PET/BT incelemesinde yaygın litik lezyonlar vardı. **IMPeTUs:** BM (D4), F (D3, x=4); K (D3, x=4), ExSp (D1, x=4), L (D3, x=4).

Resim 9. Kemik iliği aktivitesi diffüz olarak artmış hastalar. A'da MGUS grubunda Fe eksikliğine bağlı anemisi olan (Hb değeri 6,0) ve kemik iliği aspirasyonunda plazma hücresi %1 bulunan; B'de MM grubunda iskelet sisteminde fokal odak bulunmayan, anemisi olmayan (Hb değeri 10,9) ve kemik iliği aspirasyonunda plazma hücresi %60 bulunan; C'de MM grubunda fokal odak bulunmayan, anemisi olan (Hb değeri 9,6) plazma hücre sayısı %30 bulunan hastalara ait sagittal F-18 FDG PET, BT ve füzyon görüntüleri.. **IMPeTUs'a** göre BM Deauville skorları sırasıyla D2, D4 ve D4.

Resim 10. 73 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde geniş tabakalar oluşturan plazma hücre infiltrasyonu ve kemik iliği aspirasyonda % 40 plazma hücresi saptandı. Hemogloblin, kalsiyum, kreatinin değerleri normal sınırlarda olan hastanın F-18 FDG PET-BT incelemesinde BT bulguları normal, kemik iliği düzeyinde diffüz FDG alımı artışı vardı (A, B). MRG çalışması T1 (C), T2 (D) ve STIR (E) sekanslarında L4.vertebrada hemanjiom ile uyumlu değişiklikler dışında patolojik bulgu saptanmadı **IMPeTUs:** BM (D4).

ÖZET

Amaç: Multipl miyelom kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu ile seyreden hematolojik bir malignitedir. Tüm malignitelerin %1,3'ünü ve tüm hematolojik malignitelerin %15'ini oluşturur. Litik kemik lezyonları, kemik iliği infiltrasyonu, anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Günümüzde onkolojide en sık kullanılan moleküler görüntüleme yöntemlerinden birisi FDG PET/BT tüm vücut görüntülemesidir. Çalışmamızın amacı FDG PET/BT görüntülemenin Multipl Miyelom tanısındaki değerini araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Çalışma grubunda MM veya monoklonal gammopati ile ilişkili hastalığı bulunan ve PET/BT uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubu kemik iliği biyopsisi, biyokimyasal testler ve kemik survey ve/veya MRG incelemesi olan 40 kadın (ortanca yaş 68, 49-91) ve 48 erkek (ortanca yaş 66, 46-89) hastayı içermektedir. Hastalar revize İMWG tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Klinik bilgi olmaksızın görsel ve kantitatif olarak yapılan FDG PET/BT değerlendirmesinde "PET İçin İtalyan Miyelom Kriterleri" (IMPETUs) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 14'ü MGUS, 9'u SMM ve 65'i MM tanısı aldı. Hemoglobin değerleri MM'lu hastalarda MGUS ve SMM hastalarına göre daha düşük idi ve fark anlamlıydı ($p<0.05$). Diğer biyokimyasal belirteçlerde (kreatinin, kalsiyum, B2 mikroglobülin) anlamlı fark yoktu. Kemik surveyde patolojik odak saptanmayan 9/25 hastada MRG ve/veya F-18 PET/BT'de patolojik bulgular vardı. Patolojik kemik survey bulguları olan hastalarda F-18 PET/BT görüntülerinin tümünde (15/15) ve MRG görüntülemenin 14/15'inde anormal bulgular vardı. Normal MRG bulguları olan 3/20 (%15) hastada F-18 PET/BT çalışmasında patolojik odaklar görüldü. Diğer taraftan patolojik MRG görüntüleme bulguları olan 4/23 hastada F-18 PET/BT bulguları normal idi. Hastaların F-18 FDG PET/BT incelemelerinde 44/65 hastada litik lezyonlar saptandı. Litik lezyon bulunan 21/44 hastada en az bir adet paramedüller lezyon vardı. Multipl miyelom grubundaki 11/65 hastada ve SMM grubundaki 2/9 hastada en az bir adet fraktür vardı. Metabolik görüntülemede fokal lezyonların SUVmaks değeri 4,9 (1,23-15,75) ve Deauville skoru değeri 4 (2-5) olarak bulundu. Lezyon SUVmaks değeri ve lezyon Deauville skoru arasında korelasyon vardı ($r=0,86$; $p<0,001$). Lezyon SUVmaks değeri ve litik lezyon sayısı arasında ($r=0,50$; $p=0,001$) ve Deauville skoru ile litik lezyon sayısı arasında da korelasyon saptandı ($r=0,55$; $p<0,001$). Lezyon SUVmaks değeri ile hemoglobin değeri arasında ($r=0,36$; $p=0,01$), aspirasyon yüzdesi ile diffüz kemik iliği

aktivitesi SUVmaks değeri arasında ($r=0,32$; $p=0,002$) ve aspirasyon yüzdesi ile diffüz kemik iliği Deauville skoru arasında ($r=0,26$; $p=0,01$) korelasyon bulundu. Multipl miyelom grubunda aspirasyon yüzdesi ile lezyon SUVmaks veya Deauville skoru arasında korelasyon yoktu.

Sonuç: Litik lezyonların saptanmasının yanı sıra F-18 FDG PET/BT ile lezyon glikometabolik aktiviteleri ve kemik bulgusu oluşmamış patolojik odakların gösterilmesi mümkündür. Konvansiyonel yöntemlere üstün olan F-18 FDG PET/BT, MRG'ye göre de çekim alanı dışında lezyon saptayabilmesi nedeniyle avantajlıdır. En önemli kısıtlama sadece diffüz kemik iliği aktivitesi artışı gösteren olgular olup diğer nedenlere bağlı aktivite artışı ile patolojik tutulumun ayırt edilmesi güçtür. Lezyon metabolik aktivitesinin standardizasyonu açısından “Deauville skoru” nun yararlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET/BT; Multipl miyelom; Osteolitik kemik lezyonları

ABSTRACT

Aim: Multiple myeloma is a hematological malignancy which is proceeding with the uncontrolled proliferation of plasma cells in bone marrow. Multiple myeloma accounts for approximately 1,3% of all neoplasms and 15% of hematological malignancies. It is characterized by osteolytic bone destruction, plasma cell infiltration of bone marrow, hypercalcemia, anemia and chronic renal insufficiency. Currently, one of the methods most frequently used is wholebody F-18 FDG PET/CT scan in oncology. We aimed to evaluate the value of FDG PET/CT in the diagnostic approach of multiple myeloma in our study.

Material and methods: Patients who have multiple myeloma or related monoclonal gammopathy and F-18 FDG PET/CT scan were investigated retrospectively. Finally, 40 female (median 68, 49-91) and 48 male (median 66,46-89) patients who had bone marrow biopsy, biochemical tests and bone survey and/or MR imagings were included in the study group. Patients were evaluated according to revised IMWG diagnostic criteria. Italian Myeloma Criteria for PET (IMPETUs) used for visual and quantitative F-18 FDG PET/CT assesment without clinical information.

Results: Patients were diagnosed with MGUS (n=14), SMM (n=9) and MM (n=65). Hemoglobin values in MM patients were lower than MGUS and SMM patients and the differences were significant ($p<0.05$). There were no significant differences in other biochemical markers (Creatinine, calcium, beta 2 microglobulin) between groups. In bone survey, 9/25 of patients with no abnormal findings showed pathological focus in MRI and/or F-18 FDG PET/CT. All patients with pathological bone survey findings (15/15) were also abnormal in all F-18 FDG PET/CT images and in 14/15 patients in MR imaging. In 3/20 (15%) patients with normal MR imaging findings, F-18 FDG PET/CT study showed pathological focus. In the other hand, in 4/23 patients with pathological MR imaging findings, the results of F-18 FDG PET/CT were normal. Lytic lesions were detected in 44/65 patients in F-18 FDG PET/CT examinations. There was at least one paramedullary lesion in 21/44 patients with lytic lesions. There was also at least one fracture in 11/65 patients on the group of MM and 2/9 patients on the group of SMM. SUVmax value of focal lesions were found as 4,9 (1,23-15,75) and the value of Deauville score was 4 (2-5) in metabolic imaging. There was a correlation between lesion SUVmax value and lesion Deauville score ($r=0,86$; $p<0,001$). At the same time, there was a correlation between lesion SUVmax and number of lytic lesion ($r=0,50$; $p=0,001$) and Deauville score and number of lytic lesion

($r=0,55$; $p<0,001$). There was correlation between the value of lesions SUVmax and the value of hemoglobine ($r=-0,36$; $p=0,01$), between aspiration percentage and diffuse bone marrow activity SUVmax value ($r=0,32$; $p=0,002$) and between percentage of aspiration and diffuse bone marrow Deauville score ($r=0,26$; $p=0,01$). There is no correlation between percentage of aspiration and lesions SUVmax value or Deuville score in MM group.

Conclusion: Demonstrations of lesions glycometabolic activity and pathological foci without bone findings with F-18 FDG PET/CT are possible as well as detection of lytic lesions. F-18 FDG PET/CT is superior to conventional methods and has the advantage over MR imaging, because outside the MR imaging area can be detected. Lesions showing only diffuse increase bone marrow activity are the most important restriction and it is difficult to make a distinction between pathological involvement and other causes of increased activity. Deauville score which provides standardization of the lesion metabolic activity is considered useful.

Keywords: F-18 FDG PET/CT; Multiple Myeloma; Osteolytic bone lesions

1-GİRİŞ

Plazma hücre neoplazmları kemik iliğindeki plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize olup çeşitli klinik ve biyolojik özellikte tümörlerden oluşan geniş bir spektrum içerir (1). Dünya Sağlık Örgütü plazma hücre neoplazmlarını matür B hücre neoplazmları ve önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance; MGUS), asemptomatik multipl miyelom (smoldering multiple myeloma; SMM), soliter kemik plazmositomu, ekstraosseöz plazmositom, semptomatik multipl miyelom (MM) gibi alt gruplarda sınıflandırmıştır (2). Sınıflandırmanın amacı sistemik tedavi gerektirmeyen hastaları (MGUS, SMM ve soliter kemik plazmositomu) sistemik tedavi gerektiren semptomatik MM'dan ayırmaktır (3).

Plazma hücre bozukluğunun en sık görülen tipi MGUS'dur. Sıklığı yaşla artan MGUS 50 yaş üstü kişilerde %3 oranında görülür. Premalign bir durum olup hastalarda yılda %1'in üstünde MM'a progresyon riski olduğundan klinik olarak önemlidir (4). Diğer bir plazma hücre bozukluğu da asemptomatik MM olarak isimlendirilen, MGUS ile MM arasında, asemptomatik pre-malign bir evre olan SMM'dur. Bu hastaların ilk 5 yıl için yılda %10 oranında, sonraki 5 yıl için %3 oranında ve takip eden 10 yıl için %1-2 oranında semptomatik miyeloma progrese olduğu rapor edilmiştir (5). Soliter plazmositom kemik iliğinde belirgin plazma hücre infiltrasyonu olmaksızın klonal hücre proliferasyonu şeklinde tanımlanır. Kemik ya da ekstramedüller yumuşak dokuda bulunmasına göre iki ayrı antite tanımlanmıştır. En sık plazma hücrelerinin kemikte klonal proliferasyonuna bağlı soliter litik lezyon şeklinde görülür. Nadiren de ekstramedüller soliter plazmositom şeklinde izlenebilir (6).

Semptomatik MM kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen klonal çoğalması sonucunda, serum ve/veya idrarda monoklonal protein (M proteini) varlığı ile birlikte anemi, hiperkalsemi, osteolitik kemik lezyonları ve böbrek yetersizliği gibi son organ hasarı bulgularından herhangi birinin bulunuşu ile karakterize monoklonal plazma hücre neoplazisidir (7). Hemen daima MGUS ve SMM öncülüğünde ortaya çıkar. Tüm malignitelerin %1,3'ünü, hematolojik kanserlerin %15'ini oluşturur (8).

Multipl Miyelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group; IMWG) tarafından revize edilmiştir. Bazı belirteçlere sahip SMM hastalarının yaklaşık %80'inin 2 yıllık izlemde tedavi gerektiren semptomatik miyeloma dönüşmesi nedeniyle, bu belirteçler IMWG tarafından semptomatik multipl miyelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmiş ve tanı kriterlerine eklenmiştir. Revize IMWG kriterlerine göre daha önce tedavi gerektiren semptomatik miyelomu tanımlayan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı bulgularına ek olarak kemik iliğinde %60 ve üzerinde klonal plazma hücre varlığı, tutulan/tutulmayan serbest hafif zincir (FLC) oranının 100 ve üzerinde olması, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) birden fazla 5 mm veya daha büyük fokal kemik lezyonu varlığı gibi üç yeni belirteç eklenmiştir (9).

Multipl Miyelom evrelemesinde standart biyokimyasal testler kullanılırken 1975'te Durie-Salmon evreleme sistemi (DSS) tarafından tek radyolojik yöntem olarak iskelet sistemi grafileri evreleme aşamasına ilave edilmiştir. Görüntüleme teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak 2006'da MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) bu evreleme sistemine eklenerek "DSS Plus" evreleme sistemi oluşturulmuştur (10).

Pozitron Emisyon Tomografisi tümör hücrelerinin yüksek metabolik hızları ve yüksek glikoz kullanımlarına bağlı olarak normal hücrelerden ayırt edilmesine olanak sağlayan tomografik bir nükleer görüntüleme yöntemidir. Günümüzde Flor-18 Florodeoksiglikoz (F-18 FDG) PET/BT, MM'lu hastaların değerlendirilmesinde ve soliter plazmositom görülen hastalarda erken kemik iliği tutulumunu tespit etmek için sıklıkla kullanılır (11). Görüntülemeye yaklaşık bir saat önce hastaya intravenöz F-18 FDG uygulanır. Görüntülenecek alanın belirlenmesi amacıyla bir başlangıç topogram elde edilir ve sonrasında BT kesitleri alınır. Aktif miyelom (F-18 FDG pozitif) ile asemptomatik MGUS veya SMM arasında ayırım yapabilmesi F-18 FDG PET/BT'nin en önemli avantajlarından biridir (12). Bu uygulamada F-18 FDG PET ile tüm vücut fonksiyonel görüntüleme ve BT komponenti ile tüm vücut morfolojik görüntülemeyi tek çalışmada kombine eder (13).

Bu retrospektif çalışmada, plazma hücresi bozukluğu saptanan olgularda semptomatik MM tanısında PET/BT'nin yerini ve önemini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Plazma hücre neoplazmları kemik iliğinde klonal plazma hücresi proliferasyonu ile karakterize olup çeşitli klinik ve biyolojik özellikte tümörlerden oluşan geniş bir spektrum içerir. Tipik olarak monoklonal immünglobülinler (Ig) ya da Ig fragmanlarının (M protein, miyelom proteini ya da paraprotein) salgılanmasıyla ilişkilidir (1). Monoklonal proteinler klasik olarak aynı sınıftan iki ağır polipeptid zincir (IgG, IgA ve daha az sıklıkla IgD, IgE, and IgM) ve aynı tipte iki hafif polipeptid zincir (kappa ve lambda) içerir (14).

Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati asemptomatik, premalign klonal plazma hücre ya da lenfoplazmosit proliferasyonu bozukluğudur. Plazma hücre bozukluğunun en sık görülen tipidir ve 50 yaş ve üstü kişilerde %3 oranında görülür. Görülme insidansı yaşla artar. Premalign bir durum ve MM öncüsü olarak kabul edildiğinden klinik olarak önemlidir. Bu hastalar yılda %1'in üstünde MM'a progresyon riski gösterir (4). Altta yatan plazma hücre bozukluğu ile ilişkili semptomlar (sıklıkla CRAB özellikleri olarak isimlendirilen hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve litik kemik lezyonları) bulunmaz. Hastalarda serum M proteini <3 g/dl ve kemik iliği biyopsisinde plazma hücresi oranı %10'un altındadır. Klinik olarak üç tipi vardır: non-IgM (IgG ya da IgA) MGUS, IgM MGUS ve hafif zincir MGUS. Serum immünfiksasyon M protein tipini belirler. Multipl Miyelom hastalarının yaklaşık olarak %80'i non-IgM MGUS ve %20'si hafif zincir MGUS'dan kaynaklanır. Hastalardan IgM MGUS olanlar genellikle Waldenström Makroglobülinemiye dönüşür ve nadiren IgM tipi MM'a progrese olur (15). Kemik lezyonu ya da miyelom şüphesi bulunmayan düşük riskli MGUS hastalarında görüntüleme rutin olarak kullanılmaz. Yüksek riskli MGUS hastalarında, MM'u dışlamak için kemik survey uygulanır. Klinik özelliklere göre kemik hastalığı şüphesi varsa kemik hastalığı tespitinde daha sensitif olan MRG ya da F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılabilir (16,17). Tablo 1'de MGUS ve ilişkili plazma hücre hastalıkları için IMWG tanı kriterleri ve sınıflandırması özetlenmiştir.

Tablo 1: MGUS ve ilişkili plazma hücre hastalıkları için IMWG tanı kriterleri ve sınıflandırması

Non-IgM MGUS	-Serum monoklonal protein (non-IgM tipi) < 3 g/dl -Klonal kemik iliği plazma hücresi < %10 -Hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonları ya da plazma hücreli proliferatif hastalıkla ilişkilendirilebilen amiloidoz yokluğu
IgM MGUS	-Serum monoklonal protein (IgM) < 3 g/dl -Kemik iliği lenfoplazmositik infiltrasyon < %10 -Altta yatan bir lenfoproliferatif hastalıkla ilişkilendirilebilen anemi, konstitusyonel semptomlar, hiperviskozite, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve diğer son organ hasarı bulgusu yokluğu
Hafif zincir MGUS	-Anormal hafif zincir oranı (<0.26 veya >1.65) -Artmış tutulmuş hafif zincir düzeyi (kappa hafif zincir artışı olan hastalarda oran >1.65, lambda hafif zincir artışı olan hastalarda oran <0.26) -İmmünfiksasyonda immünglobülin ağır zincir ekspresyonu olmaması -Hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi ve kemik lezyonları ya da plazma hücreli proliferatif hastalıklarla ilişkilendirilebilen amiloidoz yokluğu
Soliter plazmositom	-Klonal kemik iliği plazma hücresi < %10 -Üriner monoklonal protein < 500 mg/24 h -Klonal plazma hücreleri varlığında kemik ya da yumuşak dokuda biyopsi ile gösterilmiş soliter lezyon -Klonal plazma hücreleri bulunmayan normal kemik iliği -Primer soliter lezyon hariç normal vertebra ve pelvis kemik survey, MRG veya BT -Lenfoplazma hücreli proliferatif hastalıkla ilişkilendirilebilen hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi veya kemik lezyonları gibi son organ hasarı bulgusu yokluğu
Minimal kemik iliği tutulumu olan soliter plazmositom	-Klonal plazma hücreleri varlığında kemik ya da yumuşak dokuda biyopsi ile gösterilmiş soliter lezyon -Klonal kemik iliği plazma hücreleri < %10 -Normal omurga ve pelvis kemik survey ve MRG (veya BT) (primer soliter lezyon hariç) -Lenfoplazma hücreli proliferatif hastalıkla ilişkilendirilebilen hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi veya kemik lezyonları gibi son organ hasarı bulgusu yokluğu

Tablo 1 (devam)

POEMS sendromu	-Polinöropati -Monoklonal plazma hücresi proliferatif bozukluğu (neredeysse daima lambda) -Aşağıdaki üç majör kriterden herhangi biri : - Sklerotik kemik lezyonları - Castleman hastalığı - Artmış VEGF-A düzeyi -Aşağıdaki altı minör kriterden herhangi biri: - Organomegali (splenomegali, hepatomegali ya da lenfadenopati) - Ekstravasküler volüm artışı (ödem, plevral efüzyon ya da asit) - Endokrinopati (adrenal, tiroid, hipofizer, gonadal, paratiroid, pankreatik) - Deri değişiklikleri (hiperpigmentasyon, hipertrikozis, glomerüloid hemanjiomata, pletore, akrosiyanoz, flushing, beyaz tırnaklar) - Papil ödem - Trombositoz/Polisitemi
Sistemik AL tipi Amiloidoz	-Amiloid ile ilişkili bir sistemik sendrom varlığı (böbrek, karaciğer, kalp, gastrointestinal veya periferik sinir tutulumu) -Herhangi bir dokuda Kongo-red ile boyanan pozitif amiloid birikimi (yağ aspiratı, kemik iliği ya da organ biyopsisi) -Mass spektrometre bazlı proteomik analiz ya da immün elektron mikroskopi kullanılarak yapılan direk amiloid incelemesinde amilodlerin hafif zincir ilişkili olduğunun gösterilmesi -Monoklonal plazma hücreli proliferatif bozukluk varlığı (serum ya da idrar monoklonal protein, anormal serbest hafif zincir oranı ya da kemik iliğinde klonal plazma hücreleri)

Sessiz Multipl Miyelom, MGUS ve semptomatik MM arasında bulunan bir evredir. Bu hastaların ilk 5 yıl içinyılda %10 oranında, sonraki 5 yıl için %3 oranında ve takip eden 10 yıl için %1-2 oranında semptomatik miyeloma dönüştüğü bildirilmektedir. Dolaşımdaki M protein miktarı ve kemik iliğindeki plazma hücre yüzdesi ile MGUS'tan ayırt edilir. Serum M proteini >3 g/dl ya da kemik iliği klonal plazma hücre yüzdesi %10-60 ve miyelom bulguları ile amiloidoz yokluğunda SMM tanısı konur (5).

Herhangi bir kemik lezyonu varlığı açısından bu hastalarda görüntüleme önemlidir. Laboratuvar testlerinden ayrı olarak SMM'lu hastalara kemik survey ve/veya F-18 FDG PET/BT, tüm vücut MRG ya da düşük doz tüm vücut BT görüntülemelerinden herhangi biri ile değerlendirme yapılmalıdır (15). Tanı konduktan sonra MM'a progresyon açısından hastalar yakın takibe alınır. Bu hastalarda iskelet radyografisi, BT veya F-18 FDG PET/BT'de bir ya da daha fazla osteolitik lezyon veya MRG'de 1'den fazla fokal lezyon saptanırsa MM tanısı konur (18).

2.1. Multipl Miyelom

2.1.1. Tanım

Kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen, klonal çoğalması sonucunda serum ve/veya idrarda M protein varlığı varlığı ile birlikte anemi, hiperkalsemi, osteolitik kemik lezyonları ve böbrek yetersizliği gibi son organ hasarı bulgularından herhangi birinin bulunuşu ile karakterize malign bir hastalıktır (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm malignitelerin %1,3'ünü, hematolojik kanserlerin %15'ini oluşturur (8). Onkolojik hastalıklara bağlı ölümlerin %2'sinden sorumludur. İnsidansı yılda 100 binde 4'tür (19). Tanı anında ortalama yaş 65'tir ve hastaların %35'i 65 yaşın altında, % 28'i 65-74 yaş arasında, %37'si 75 yaşın üzerindedir (20). Erkeklerde daha sık görülür (21).

2.1.3. Etiyoloji

Multipl Miyelom'un etiyolojisi henüz bilinmemektedir. (22). Birçok malignitede olduğu gibi genetik yatkınlık ve çevresel faktörler (radyasyon, çalışma alanları, yaşam tarzı, komorbid hastalıklar) suçlanmaktadır (23,24). Yüksek doz radyasyona uzun süre maruz kalan radyologlarda, nükleer santral çalışanlarında ve böcek ilacı kullanımı olan çiftçilerde multipl miyelom riskinde artış tespit edilmiştir. Bu olguların sayılarının az olması nedeniyle çok ikna edici veriler yoktur (25). Kötü sosyoekonomik ortam MM ile ilişkili çevresel faktörlerdendir (26).

Multipl Miyelom'lu 1027 hastanın olduğu bir çalışmada hastaların 1. dereceden akrabalarında malignite öyküsü % 42 oranında bulunmuştur (27). Human Herpes Virüs ve Human Immunodeficiency Virus enfeksiyonlarıyla daha sık bulunmaktadır (28).

Retiküloendotelyal sistemi kronik olarak uyaran Gaucher Hastalığı, kronik osteomiyelit, tüberküloz, romatoid artrit gibi hastalıklarda MM bulunma sıklığı normale göre daha fazladır (29).

2.1.4. Patogenez

Plazma hücreleri B lenfositlerinin olgunlaşması sonucu oluşan ve serum immünglobülinlerin kaynağı olan hücrelerdir (30,31). Multipl Miyelom kemik iliğindeki plazma hücrelerinin miyelom hücrelerine farklılaşması sonucu oluşur. İmmatür B hücrelerinin matür plazma hücrelerine dönüşümü esnasında DNA’da oluşan herhangi bir bozunma, genellikle B hücrelerinin doğal genetik yapısının bozulmasına neden olur. Buna bağlı olarak, Ig ağır zincir (IgH) bölgesinde yer alan 14q32 gen loküsünde sıklıkla değişiklikler meydana gelir (32).

Multipl Miyelom patogenezinde üzerinde sıklıkla durulan etkenler;

1. Sitogenetik ve kromozom anomaliler: Hastalık patogenezinde önemli bir etken ve prognostik faktördür. Multipl Miyelom’da genetik instabilite, sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin görüldüğü kompleks karyotip ile karakterizedir. En önemli kromozom anomalileri hipo ve hiperdiploidi karyotipler, kromozom 1 anomalileri, kromozom 13 anomalileri ve kromozom 14q32’deki immünglobulin zincir loküsü yeniden düzenlenmeleridir. Kromozom aberasyonları ve karyotipin kompleks olması hastalığın fazı, süresi ve tedavi cevabı ile yakından ilişkilidir (33). Sitogenetik anormaliler sıklıkla evre III veya remisyona girmeyen hastalarda görülür. Tanı sırasında bu oran %20-60 iken; evre III’te %90’lara kadar çıkabilmektedir (34).

2. Hücre siklus bozuklukları: Patogenezde Cyclin-D ekspresyonunda artma, P16 ve P15 hipermutasyonu, Ras-onkogen mutasyonu, P53 kaybı, C-myc over ekspresyonu gibi hücre siklus regülasyon değişiklikleri önemli rolü vardır. Sonuç olarak, MM’un progresyonunda ve patogenezinde mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar ile belirli viral infeksiyonlarca tetiklenen çeşitli genetik anormaliler önemli rol oynar (26,35).

3. Kemik iliği mikroçevresi: Kemik iliğinin hücresel (stromal ve vasküler endotel hücresi, osteoblast, osteoklast ve lenfositler) ve protein komponentleri patogenezde önemli rol oynar. Kemik iliği mikroçevre hücreleri ile myelom plazma hücreleri arasında sinerjistik patolojik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Miyelom hücrelerinin

ekstrasellüler matrikse adezyonu, apopitozdan korunmalarını sağlar, stromal hücrelerin inhibisyonunu indükler ve çeşitli sitokinlerin salınımına aracılık eder. Böylelikle miyelom hücrelerinin yaşamının devamında, proliferasyonunda, migrasyonunda ve anjiogeneizde önemli rol oynar (26,36).

4. Sitokinler ve sinyal ileti sistemi: Kemik iliği mikroçevresi ile myelom hücrelerinin etkileşimi, stroma hücreleri tarafından osteoklast aktive edici faktör (OAFs) salınmasına neden olur. Osteoklast aktive edici faktör, stroma hücre yüzeyinde osteoklast farklılaşma faktörü olarak da bilinen Nükleer Faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; RANKL) ekspresyonunu artırır. RANKL, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu tetikler (37,38). Kemik iliği mikroçevresinde aktif osteoklastlar, stroma hücreleri ve OAFs arasındaki etkileşim sırayla, MM hücre büyümesini uyarır ve bir kemik yıkımı siklusunu sürdürür (39). Miyelom plazma hücreleri yüzeylerinde bulunan CD 56 adezyon molekülü ile osteoblastları etkileyerek bu hücrelerin apopitozuna yol açarlar. Osteoblastların baskılanması sonucunda yeni kemik oluşumu gerçekleşemez ve osteopeni ortaya çıkar. Miyelom hücre RANKL ekspresyonu ile kemik lezyonları arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (40). Osteoblastlar tarafından yapılan ve serumda serbest halde bulunan osteoprotegerin (OPG) ile bağlanarak inaktif hale getirilen RANKL osteoklastların diferansiyasyonunu, aktivasyonunu ve antiapopitozunu sağlayan en önemli maddedir. Miyelom plazma hücreleri tarafından baskılanan osteoblastik aktivite sonucunda OPG azalırken, stromal hücre uyarılması ile RANKL artmaktadır. OPG/RANKL dengesinin bozulması osteoklastların uyarılmasına ve apopitozunun inhibisyonuna yol açmaktadır. Artmış osteoklastik aktivite osteolizis ile litik kemik lezyonlarının oluşmasına sebep olur. Osteolizis aynı zamanda miyelomlu hastaların %10'unda görülen hiperkalsemiden de sorumludur (32,40).

2.1.5. Klinik Bulgular

Multipl Miyelom klinik bulguları, kemik iliğinde artmış plazma hücrelerinden ve bunlardan salgılanan anormal Ig'lerden kaynaklanır. En sık semptom ve bulgular kemik ağrısı, kemik kırıkları, anemi, halsizlik, böbrek yetmezliği, kanama ve enfeksiyonlar, hiperviskozite, trombositopeni, hiperkalsemi ve periferik nöropatidir. Hastalığın belirtileri etkilenen bölgeye ve hastalığın boyutuna göre değişmektedir (41).

1. Kemik problemleri: Kemik ağrıları hastalığın başlangıcından itibaren en sık görülen semptomdur ve olguların yaklaşık %70-80'inde görülmektedir. Ağrının nedeni sıklıkla litik kemik lezyonları veya kompresyon kırıklarıdır. Kompresyon kırıkları osteopeniden kaynaklanır (42,43). Kemik iliğinin aktif olduğu kafa kemikleri, vertebralar, kostalar ve pelvik kemiklerde yaygın osteoporoz ve zımba deliği olarak tanımlanan osteolitik alanlar görülür. Hastaların %60'ında yaygın osteopeni, %20'sinde osteoporoz, patolojik fraktürler veya vertebral kompresyon fraktürlerine rastlanır (44,45). Omurga en sık tutulum yeridir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde özellikle torakal ve üst lomber vertebralarda olmak üzere kortekste incelmeye ve kemik yoğunluğunda azalma ile giden yaygın osteoporoz ortaya çıkar. Radyolojik olarak karakteristik olan litik kemik lezyonları ise keskin sınırlı, yuvarlak, çoğu zımba deliğine benzer görüntü verirler (42). Vertebral bölgede artmış kırık riskinin nedeni hem miyeloma bağlı osteoklastik aktivite artışı hem de tedavide kullanılan steroidlerin yol açtığı kemik kitlesinde azalma ve osteoporozdur (7,46).

2. Hiperkalsemi: Hastaların %18-30'unda bulunur. Hiperkalsemi kemik iliği stromal hücreleri veya neoplastik hücreler tarafından oluşturulan İnterlökin-6 (IL-6), paratiroid ilişkili protein, İnterlökin-1beta (IL-1B) ve lenfotoksinleri içeren bir sitokin ailesi ile osteoklast aktive edici faktörlerin aracılık ettiği kemik rezorbsiyonundaki artışa sekonder olarak oluşur(47). Bence-Jones proteinürisi (BJP) ve/veya yaygın litik lezyonu bulunan olgularda hiperkalsemi daha fazla görülür(48). Hiperkalsemi böbreklerin konsantre etme yeteneğini azaltır ve eş zamanlı olarak böbrek vasküler yapısında vazokonstriksiyona yol açarak glomerüler filtrasyon oranında azalma, hipovolemi ve prerenal azotemiye neden olur. İdrar oluşumu ve tübüler akışkanlığı azaltarak hiperkalsemik nefropati ve akut birikim nefropatisi oluşumunu hızlandırır (45). Hastalarda hiperkalsemiye bağlı olarak yorgunluk, kabızlık, letarji, bulantı, polidipsi, poliüri ve konfüzyon görülebilir (49).

3. Böbrek hastalığı: Multipl Miyelom en sık son dönem böbrek yetersizliğine sebep olan malignitedir (50). Hastaların %22-43'ünde böbrek hastalığı izlenmektedir. Enfeksiyonlara bağlı ölümlerden sonraki en önemli ölüm nedenidir (51,52). Böbrek tutulumu prognostik açıdan önemli bir komplikasyondur. Hafif dereceli fonksiyon bozukluğundan akut böbrek yetmezliğine kadar değişen düzeylerde böbrek tutulumu olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilen olguların %95'inin etiyolojisinde

idrarla atılan hafif zincirler ve/veya hiperkalsemiye bağı olarak gelişen proksimal ve distal tübüllerde obstrüksiyon, dilatasyon ve epitel hücre atrofisi rol oynamaktadır (53).

Miyelomun neden olduğu böbrek hasarının mekanizmaları karmaşık ve çok yönlüdür. Hasarın oluşumundaki baskın mekanizma distal tübül içinde aşırı Ig hafif zinciri birikmesidir. Hafif zincirler tübüllerden salgılanan Tamm-Horsfall proteiniyle birleşerek tübüler silendir oluşturur ve bu durum miyelom böbreği olarak adlandırılır (54). Renal yetersizlik, hafif zincir sekrete eden miyelomda daha sık görülür. Multipl miyelomda ayrıca hiperkalsemi, hiperürisemi, nefrotoksik ilaçlar, kontrast madde alımı gibi nedenler de böbrek yetersizliğine sebep olabilir (27,55). Böbrek fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlara bağılı ölümlerden sonraki en önemli ölüm nedenidir (52).

4. Anemi: Tanı sırasında hastaların 2/3'sinde normokrom normositer anemi bulunur ve hastaların %20'sinde anemi ile ilişkili semptomlar ön plandadır (41). Aneminin en önemli nedeni kemik iliğinin plazma hücrelerince infiltrasyonu ve kemik iliğinde birikmesidir. Anemiye katkıda bulunan diğer sebepler ise eritropoetin yanıtında azalma, eritrosit yaşam süresinde azalma, demir kullanımında azalma olarak gösterilebilir (56).

5. Enfeksiyon: Mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyondur (57). Multipl Miyelom hastalarında enfeksiyona yatkınlığın artması hücresel ve humoral immün yanıtın azalmış olmasına bağılıdır. Enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler normal immünglobulin düzey ve işlevlerinde azalma, nötrofil opsonizasyon ve fagositoz bozukluğu, hastalık ve kemoterapiler nedeniyle gelişen kemik iliği rezervi kayıpları ve ağrı ile hastalık nedeniyle immobilizasyon sayılabilir (58,59). Enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu dönem tedavinin ilk iki ayıdır (60). Gram negatif enfeksiyonlar ise sıklıkla üriner sistem kaynaklıdır (61).

6. Hemostaz bozuklukları: Hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülen hemostaz bozuklukları en çok yaşlılık ve hareketsizlik nedeniyle oluşan tromboza yatkınlıktan kaynaklanmaktadır (26). Ayrıca kemoterapi ve radyoterapiye bağı kemik iliğinin baskılanması, kemik iliği infiltrasyonuna bağı trombositopeni, monoklonal protein-pıhtılaşma faktör etkileşimi, yaygın damar içi pıhtılaşması ve üremiye bağı kalitatif trombosit bozuklukları gibi nedenlerle meydana gelir (41,62,63).

7. Hiperviskozite: Hiperviskozite %2-6 oranında görülür (64). Genelde IgG ve IgA düzeylerinin 5 g/dl'nin üzerine çıkmasıyla oluşur. Hiperviskozite baş ağrısı, ataksi,

vertigo, mental fonksiyonlarda kötüleşme, komaya sebep olabilir ayrıca kardiyak yetersizliğe yol açabilir (65).

8. Nörolojik semptomlar: Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak görülebilir. Hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik semptomlar görülür. Başlıca nedenleri kompresyon kırıkları veya plazmositom nedenli spinal kord basısı, hiperviskozite kaynaklı nörolojik durumlar, hiperkalsemik ensefalopati, amiloidoz ile ilişkili periferik nöropatidir (66,67,68). Ayrıca talidomid ve bortezomib gibi ilaçlar reversibl karakterde nöropatiye neden olurken vinkristin ve sisplatin irreversibl nöropati yapabilir (69).

9. Amiloidoz: Hastaların yaklaşık %20'sinde AL (amyloid light chain) tipi amiloidoz bulunur (70). Tanı esnasında hastalarının yaklaşık %3'ünde amiloidoz bulunurken, asemptomatik hastalarda rektal, cilt altı yağ ve kemik iliği biyopsisi ile bu oran %35'e çıkabilir. Amiloidoz gelişmesi durumunda ortalama yaşam süresi 12 aydır (71).

2.1.6. Tanı

Multipl miyelomda tanı yöntemleri rutin testler, kemik iliği incelemesi ve görüntüleme yöntemleri olarak üç ana başlıkta incelenebilir. Bu testler tarama, tanı koyma, prognozun belirlenmesi ve organ hasarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir (72). Mevcut SMM ve MM tanı kriterleri IMWG tarafından 2003 yılında oluşturulmuştur (1). Bu kriterler bazı küçük farklılıklar dışında uzun yıllardır araştırma ve çalışmalarda kullanılmakta olup MM plazma hücre bozukluğu ile ilişkili son organ hasarı bulguları olan hiperkalsemi, renal yetersizlik, anemi ve kemik lezyonlarından birinin varlığı ile tanımlanıyordu (73). Multipl miyelomdaki önemli güçlüklerden biri diğer malignitelerden farklı olarak hastalık tanısının klinikopatolojik olmasından ileri gelmekteydi. Hastalık tanısı konmadan önce osteolitik kemik lezyonları ve renal hasarlar gibi ciddi son organ hasarlarının oluşması gerekiyordu. Bu problem hastaların organ hasarlarını önlemeye yönelik olarak erken tedavi almalarının önünde engel teşkil ediyordu (74). Mayo Klinik tarafından yapılan bir çalışmada kemik iliğinde en az %60 plazma hücresi bulunan SMM tanılı hastaların yaklaşık %90'ının tanı sonrası iki yıllık izlemde tedavi gerektiren semptomatik miyeloma progrese olduğu rapor edildi ve 2011 yılında güvenilir biyobelirteçlerin %80 gibi güçlü bir olasılıkla MM'a progresyonla ilişkili olduğu sonucuna varılarak asemptomatik ya da erken evre multipl miyelom hastalarında erken müdahalelere olanak sağlamak üzere, eski tanı kriterleri F-18 FDG

PET/BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri ve birtakım biyobelirteçleri de içerecek şekilde güncellendi (5,75).Revize IMWG kriterlerine tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı bulgularına üç yeni belirteç (kemik iliğinde %60 ve üzerinde klonal plazma hücre varlığı, tutulan/tutulmayan serbest hafif zincir oranının 100 ve üzerinde olması ile MRG’de birden fazla 5 mm veya daha büyük fokal kemik lezyonu varlığı) eklenmiştir (9).

2.1.6.1. Laboratuvar Bulguları

Multipl miyelom tanısında rutin olarak uygulanan testler şunlardır (Tablo 2):

1. Tam kan sayımı: Anemi, kanamaya yatkınlık, enfeksiyon riski hakkında bilgi verir.
2. Üre-kreatinin: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli parametrelerdir. Multipl Miyelom’a ilişkin önemli sorunlardan biri olan böbrek hastalıkları hakkında bilgi verir (76).
3. Alkalen fosfataz (ALP): Sıklıkla görülen kemik lezyonlarının varlığına rağmen MM’da ALP düzeyi genellikle normaldir ve bu bulgu MM’u metastatik tümörlerden ayırmada önemli bilgi verir (46).
4. Kalsiyum, ürik asit ve fosfor: Artmış hücre yapım ve yıkımı sonucu hiperürisemi görülebilir. Hiperkalsemi de kemik hücrelerinin yıkımı ile ilişkilidir. Fosfor sadece renal yetersizlik oluşursa artar.
5. Laktat dehidrogenaz (LDH): Serum LDH düzeyi MM ve lenfoma gibi tümörlerde tümör yükünü ölçmek için kullanılabilir (53).
6. Total protein ve albümin: Artmış immünglobulinlere bağlı olarak total serum protein seviyelerindeki artış karakteristiktir. Albümin normalde globulin fraksiyonuna göre daha baskındır (albümin:globulin oranı 1.6:1.0). Miyelomda bu oran globulin fraksiyonundaki artışa bağlı olarak tersine döner ve albümin seviyeleri azalırken gamaglobulin bandında artış olur (76).
7. İmmünglobulin tayini: M proteini tek bir tip immünglobulin ya da immünglobulin fragmanlarının fazla miktarda üretiminin bir göstergesidir. Multipl Miyelom’daki M proteini serum globulinlerinin gama bandında bulunur. Kantitatif olarak serumda monoklonal bir Ig artışı ile birlikte diğer Ig’lerde azalma görülür (53). Yeni tanı 1027 MM hasta serisindeki monoklonal protein yüzdelere bakıldığında %52 IgG, %20 IgA,

%16 yalnız serbest hafif zincir (Bence Jones myelom) ve %2 IgD myelom olduğu gösterilmiştir (41). Monoklonal proteinler, tümör yükünün hesaplanmasında, hastaların evrelendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Hafif zincir myelomu ile serum/idrar immünfiksasyonu negatif olan (nonsekretuar myelom) hastaların tanı ve takibinde özellikle serum hafif zinciri düzeyleri faydalıdır (72).

8. Serum beta-2 mikroglobülin (B2M) : Serum B2M proteini konsantrasyonu ileri evre hastalıkta artmış olarak görülür. Tanısal açıdan anlamlı olmamasına rağmen, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. 4 mg/dl'den düşük düzeyler iyi prognoz göstergesi iken; 6 mg/dl'nin üzerindeki düzeyler kötü prognoz ve kısa sağ kalım süresi ile ilişkilidir. Yüksek serum B2M düzeyi MM'a özgü değildir (76).

9. C reaktif protein (CRP): Karaciğerde IL-6 etkisiyle artan pozitif akut faz reaktanı olup MM'da düzeyi yükselir (46).

10. Eritrosit sedimentasyon hızı: Paraproteinin eritrosit yüzeyindeki negatif yükleri bloke etmesi nedeniyle MM'da çok yüksek (çoğu olguda sedimentasyon hızı 100 mm/saat veya üzerinde) düzeylerde (35,46).

11.Elektroforez: Serum ve idrar protein elektroforezi, immünelektroforez veya immünfiksasyon yöntemleri ile M proteini tespit edilir. Olguların %97'sinde M proteini serum protein elektroforezinde sıklıkla gama bandında, daha seyrek olarak da beta globulin bölgesinde tabanı dar ve yüksek pik şeklinde görülür. İmmünelektroforez veya immünfiksasyon ile M-proteinin hangi Ig'e ait olduğu belirlenir ve tipi tayin edilir (41,72).

12.Periferik yayma: Eritrositler en sık normokrom normositer karakterde olup nadiren makrositer özelliktedir. Paraproteinler periferik yaymalarda rulo formasyonu oluşturur. Özellikle ilerlemiş olgularda periferik yaymada lenfoplazmositler ve plazma hücreleri görülebilir. Hastaların periferik kan yayma preparatlarında %1-2 kadar plazma hücresi görülebilir (53).

Tablo 2: Miyelom tanısında kullanılan testler

Tarama testleri	Tanıyı onaylayıcı testler	Tümör yükü prognoz tahmini	Miyelomla ilişkili organ hasarını değerlendirme	Bazı hastalarda gerekli özel testler
Tam kan sayımı, sedimantasyon	Kemik iliği aspirasyonu ± Trefin biyopsisi	Kemik iliği sitogenetiği veya FISH analizi	Tam kan sayımı Serum-plazma üre ve kreatinin Kreatinin klirensi Kalsiyum Albümin LDH CRP Non-izotopik immünglobülin kantifikasyonu	Kemik iliği immün histolojisi veya akım sitometrisi B12 vitamini ve Folik asit düzeyi
Serum-plazma elektrolitleri, üre, kreatinin, kalsiyum, albümin ve ürik asit	İmmünfiksasyon elektroforezi (serum- idrar)	Monoklonal proteinlerin (serum- idrar) kantifikasyonu		Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)
Protein elektroforezi (serum ve idrar)		Kalsiyum Albümin B2M		
Non-izotopik İmmünglobulin kantifikasyonu				
Semptomatik alan grafisi	İskelet incelemesi	İskelet incelemesi	İskelet incelemesi	

2.1.6.2. Kemik iliği incelemesi

Tanı kemik iliği incelemesiyle desteklenir. Kemik iliği infiltrasyonu diffüz veya fokal olabilir. Bazı hastalarda tekrar veya çoklu alanlardan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gerekebilir. İmmünperoksidaz boyama yardımı ile artmış M proteini saptanması, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, metastatik kanserler ya da enfeksiyonlara sonucu oluşabilecek reaktif plazmositozdan ayrımı sağlar (1).

2.1.6.3 Görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme başlangıç anında hastalığın şiddetini, olası komplikasyonları ve daha sonraki dönemde de hastalığın seyrini izlemeye yararlıdır. Bu amaçla kemik survey, BT, MRG ve F-18 FDG PET/BT kullanılan tetkiklerdir (72).

2.1.6.3.1. Direkt Radyografi

Multipl Miyelom'lu hastalarda litik lezyonların tespitinde, evrelemesinde ve takibinde yıllardır kullanılmaktadır. Tüm iskelet sisteminin radyografilerinden oluşan iskelet radyografisi (kemik survey) posterior-anterior göğüs; posteroanterior ve lateral (genellikle sol lateral) servikal vertebra, torakal vertebra, lumbal vertebra, humerus ve femur; anteroposterior ve lateral kafa; posterior-anterior pelvis görüntülerini içerir. Yeni saptanan MM hastalarının %80'inin direk radyografisinde iskelet tutulumu görülmektedir. En sık etkilenen lokalizasyonlar vertebra, kosta, kafatası, omuz bölgesi ve pelvik kemiklerdir. Yumuşak doku ve kaburgaların süperpoze olabilmesinden dolayı özellikle vertebrada bulunan kemik lezyonlarını yanlış tahmin edebilir. Düşük duyarlılığın yanı sıra miyelomatöz kemik tutulumunu benign osteopenik kemik lezyonlarından ayırt etmede düşük spesifiteye sahiptir (77). Benzer şekilde miyeloma bağlı ya da kemik kaybı ile giden benign durumların neden olduğu osteoporotik vertebral fraktürleri ayırt edilemez. Ayrıca litik lezyonların kaybolması nadir olduğundan tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaz (78).

Litik kemik lezyonları trabeküler kemikte %30' dan fazla tutulum ve kayıp olduğunda konvansiyonel kemik grafisinde görülebilir (79).

2.1.6.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Multipl Miyelom'da, BT konvansiyonel kemik survey ile saptanamayan kemik lezyonlarının erken tespitinde kullanılır. Bulgular zımba deliği litik kemik lezyonlarından yumuşak doku kitleleri içeren infiltratif lezyonlar, kırıklar, diffüz osteopeni ve osteoskleroza kadar değişkenlik gösterebilir. Multidedektör BT incelemesi kemik survey'den daha üstün uzaysal rezolüsyona sahiptir bu nedenle küçük kemik lezyonlarının ve ekstramedüller lezyonların tespitinde daha sensitiftir.

Evrelemede BT'nin MRG ile kombine edildiği durumlarda yalnız kullanılışına göre daha yararlı bilgiler elde edilir (80). Yüksek çözünürlük, yüksek görüntü kalitesi

ve hızlı uygulanma avantajlarına sahiptir (81). Spinal kord ve sinir kökü basısını BT kesin olarak ortaya koyar, tutulan vertebranın stabilitesini değerlendirir ve fraktür riskini tahmin etmeye yardımcı olur. Pelvis ve omurgadan yapılan kemik iliği biyopsilerine kılavuzluk eder (82).

Tüm vücut BT hızlı uygulanabilirliği, kemik (trabeküler ve kortikal) ve yumuşak doku görüntülemeye yüksek duyarlılığı nedeniyle tüm vücut kemik surveye karşı gelişmiş bir alternatiftir. Tüm vücut BT’de Bence Jones proteinürlü hastalarda böbrek hasarına neden olabilecek iyot içerikli kontrast ajan kullanılmasına gerek yoktur (80,83).

Tüm vücut BT’nin bazı dezavantajları vardır. Osteopeni değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtında spesifitesinin düşük olduğunu rapor edilmiştir (84). Başlıca sorun radyasyon maruziyetidir (85). Bu nedenle düşük doz tüm vücut BT kullanılmaktadır (86). Tüm vücut kemik survey ile karşılaştırıldığında kemik lezyonlarının boyutunu değerlendirmede daha iyi doğrulukta olup, evrelemede MRG ile korelasyonu daha iyidir. Düşük doz BT öncelikli olarak standart kemik surveyde litik kemik lezyonu saptanamayan, kemik ağrıları olan hastalar ve MRG’nin kontrendike olduğu vakalarda kullanılmalıdır (87).

2.1.6.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

İyonize radyasyon olmaksızın, kemik iliği plazma hücresi infiltrasyonunun derecesini değerlendirmede kullanılan noninvazif bir görüntüleme yöntemidir (88). Multipl Miyelom’da önerilen birkaç farklı MRG protokolü vardır. Rutinde en sık kullanılanlar kontrast ajan uygulanmasından sonra T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı, short tau inversion recovery (STIR) ve kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılama sekanslardır. T1 ve T2 sinyal yoğunluğu spinal kemik iliğinin hücresel ve yağ bileşenleri arasındaki oranı verir. Miyelomlu hastalarda T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu, T2 ağırlıklı görüntülerde ve STIR sekanslarında yüksek sinyal yoğunluğu ile artmış sellüler ve azalmış yağ bileşeni görülür. Bunlar kemik iliği değişikliklerini değerlendirmede en duyarlı sekanslardır. Kontrast uygulandıktan sonra tedavi edilmemiş lezyonlar, tedaviden sonra kemik iliğinde görülen yağ replasmanına zıt olarak diffüz kontrast tutulumu gösterir (89). Dinamik kontrastlı MRG kemik iliğinin mikrosirkülasyonunu değerlendirir. Manyetik Rezonans Görüntülemedeki sinyal artışları osteolitik kemik

tutulumu ile korelasyon gösterir. Kemik destrüksiyonu hastalıksız sağkalım için kötü bir prognostik faktördür (90).

Kemik iliği tutulumunda 5 farklı patern vardır: 1.Minör mikroskobik plazma hücre infiltrasyonuna rağmen normal ilik görünümü 2. Fokal patern 3. Diffüz homojen patern 4. Kombine diffüz ve fokal infiltrasyon 5. Tuz-biber paterni.

Normal ya da tuz-biber paterni görülen hastalar diffüz ya da fokal kemik iliği tutulumu olan hastalardan genellikle daha az tümör yüküne sahiptir. T1 ağırlıklı görüntülerde diffüz sinyal azalması, T2 ağırlıklı görüntülerde ve kontrast sonrası tutulumda diffüz sinyal artışı yüksek tümör yükü şüphesi uyandırırken, normal MRG paterni genellikle düşük tümör yükü ile ilişkilidir (91,92).

Kemik iliğinin fokal ya da diffüz paterni nonspesifiktir. Lösemi, lenfoma ve metastatik hastalıklar gibi patolojik durumlarda da görülebilir (93). Kontrastlı MRG protokollerinde kullanılan gadolonium- dietilen triamin pentaasetik asit ileri evre böbrek disfonksiyonu olan hastalarda potansiyel nefrojenik sistemik fibrozis riski taşımaktadır (94).

Litik kemik lezyonlarının tespitinde MRG konvansiyonel radyografiden daha hassastır. Semptomatik MM'un başlangıç evrelemesi için önerilmektedir ve fokal kemik lezyonları ile kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için F-18 FDG PET/BT ile birlikte DSS kriterlerine eklenmiştir (10).

Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin temel sınırlılıkları uzun uygulama süresi (45-60 dakika), metal protezi olan veya klostrofobi hastalarda kullanılamaması ve tek çalışmada tüm vücut görüntülemesi için uygulanamamasıdır. Kafatası, klavikula ve kostaların değerlendirilmesinde yanlış negatif bulgular bildirilmiştir (12).

Litik kemik lezyonlarının ve kemik iliği tutulumunun tespitinde tüm vücut MRG, kemik survey ve BT'den daha sensitiftir (86,12). Tüm vücut MRG, F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında da daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Ancak ikisi birlikte kullanıldığında spesifite ve pozitif prediktif değer %100'e ulaşmaktadır (95).

Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin başlangıçta tespit edilen lezyonlarda tedaviye yanıtı göstermesi için yaklaşık 9-12 ay gerektiğinden tedavi yanıtı takibindeki yeri sınırlıdır (10).

2.1.6.3.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

2.1.6.3.4.1. Tanım ve Temel Prensipleri

Pozitron Emisyon Tomografisi, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımları belirleyen ve gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile transaksiyel, koronal, sagittal kesitsel eksenlerde görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Anatomik bilgi veren radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, BT v.b.) farklı olarak fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması bu yöntemin önemli bir özelliği ve radyolojik yöntemlerden temel farkıdır. Birçok fizyopatolojik durumda henüz anatomik değişiklikler oluşmadan fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri saptayabilmesi nedeniyle erken tanı sağlayabilme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda bilinen yapısal değişikliklerin, hücresel düzeyde metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıya yardımcı olabilir (96). Pozitron yayıcısı olarak kullanılan radyonüklidlerin üretildiği aygıta siklotron, görüntülemenin yapıldığı aygıta ise PET tarayıcısı adı verilmektedir (97). Günümüzde PET görüntülemeye en sık siklotronla üretilen ve nispeten uzun olan yarı ömrü (110 dk) nedeniyle çevredeki PET görüntüleme ünitelerine nakledilebilen F-18 ile işaretli FDG kullanılmaktadır (98,99).

2.1.6.3.4.2. Pozitron Emisyon Tomografisinin Kısa Tarihçesi

Hounsfield ve Ambrose'nin 1970'li yılların başında x-ışınlı bilgisayarlı tomografiyi keşfi ile tıbbi görüntüleme alanında yeni bir dönem başlamıştır. Aynı yıllarda Massachusetts General Hospital, Sloan Kettering Institute, California University ve Ohio State University gibi bazı önemli tıp merkezlerinin siklotron kullanarak pozitron yayan radyonüklidlerin üretimine başlaması ve bu radyonüklidlerin biyomedikal araştırmalarda kullanılması pozitron görüntülemeye hız kazandırmıştır. İlk PET/BT hibrit sistemi 1998'de yapılmış ve bu sistemler 2001'de ticari olarak da

üretilmeye başlanmıştır. Başlangıçta PET bir araştırma yöntemi iken günümüzde kanser, kardiyak ve nörolojik görüntülemelerde kullanılmaktadır (100).

2.1.6.3.4.3. Pozitron Emisyon Tomografisinin Fiziksel Temelleri

Pozitron Emisyon Tomografisi'nin fiziksel temeli pozitron yayıcılar olarak isimlendirilen belli radyoaktif izotopların özelliklerine dayanır. Bu izotoplar radyoaktif bozunuma uğradıklarında pozitron yayarlar. Pozitron bozunumu β^+ olarak tanımlanan bir tür beta bozunumu olup protondan zengin nükleuslarda gerçekleşir. Gama ışını yayan radyonüklidlerin kullanıldığı konvansiyonel nükleer tıp görüntülemelerinden farklı olarak PET'te fotonlar bozunuma uğrayan nükleuslardan direkt olarak yayılmazlar. Pozitif yüklü partiküller olan pozitronlar, negatif yüklü bir elektronla karşılaşmadan ancak birkaç milimetre kadar çok kısa bir mesafede yol alabilirler. Bir elektronla pozitron çarpıştıklarında kütlelerin enerjiye dönüşür. Çarpışan partiküllerin kütleleri yok olurken 511 kilo elektron volt (keV) enerjili iki tane foton birbiriyle 180 derece açı yaparak zıt doğrultuda salınır. Bu olaya annihilasyon (yok olma), oluşan fotonlara da annihilasyon fotonları denir. Yüksek enerjili annihilasyon fotonları konvansiyonel gama kameralarla dedekte edilemezler ve bu fotonlar için tam halka şeklindeki özel dedektörler kullanılır. Aynı anda ve zıt doğrultularda yayılan iki annihilasyon fotonunun eş zamanlı olarak dedekte edilmesine koincidans dedeksiyon denir. Dedektör halkasına aynı zamanda ve birbirine zıt doğrultularda gelmeyen foton çiftleri PET tarayıcı tarafından göz ardı edilerek (diskriminasyon) gerçek koincidans olayının lokalizasyonu sağlanır. Bu şekilde PET tarayıcıya belli bir zaman aralığında ulaşan fotonlar gerçek foton ve bu süreden önce veya sonra ulaşan fotonlar ise gerçek olmayan foton olarak algılanır (101,102).

Dedektör ve Kristal Yapıları

Pozitron Emisyon Tomografisi kameralarının gantri ünitesinde hastadan gelen gama ışınları, kristaller ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. Pozitron Emisyon Tomografisi dedektörleri pozitronun yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Oksosilikat (YSO) ve Baryum Florid (BaF₂) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir (103). Dedektörlerdeki radyasyon algılayıcı

kristaller ile hasta vücudundan gelen gama fotonları etkileşince sintilasyon (ışığı) meydana gelir. Bu sintilasyonlar kristalin arkasındaki pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler aracılığıyla çoğaltılarak ve aynı anda elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Rekonstrüksiyon işlemleri sonucunda kaydedilen bu ham verilerden tomografik PET görüntüleri elde edilir (96,104,105).

Atenüasyon, Absorbsiyon ve Saçılma Etkisi

Pozitron Emisyon Tomografi görüntü kalitesini etkileyen absorpsiyon ve saçılma gibi faktörler vardır. Fotonun yoğunluğunun madde içerisinden geçerken absorpsiyon veya saçılma etkisiyle azalması atenüasyon olarak tanımlar. Atenüasyon etkisi fotonun çeşitli dokulardan geçerken katettiği mesafe ve içerisinden geçtiği dokunun yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Yani doku ne kadar kalın ve yoğun ise foton o kadar zayıflar. Fotonun içinden geçtiği doku tarafından tamamen durdurulması absorpsiyon, içinden geçtiği doku ile olan ilişkisine bağlı olarak yönünde değişiklik oluşması ise saçılma olarak ifade edilir. Her ikisi de görüntü rekonstrüksiyonundaki hatalara bağlı olarak PET taramasının doğruluğunu olumsuz etkiler. Kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması PET görüntülemesinde absorpsiyonu ve saçılmayı belli bir oranda sınırlasa da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekir. Bu işleme atenüasyon düzeltmesi adı verilir. Atenüasyon düzeltmesi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesi gereklidir. Düzeltme katsayısı bilgileri PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Germanyum-68 gibi) veya x-ışınlı BT görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) elde edilir ve bilgisayar tarafından her bir görüntüye otomatik olarak uygulanır (106). Cihazın BT komponenti PET görüntülerindeki atenüasyonun düzeltilmesi ve lezyonların anatomik lokalizasyonunun saptanması amacıyla kullanılır. Atenüasyon düzeltmesi için kullanılan BT komponenti tanısal faydanın yanısıra toplam görüntüleme süresini kısaltarak hasta toleransını artırır ve böylece daha doğru veri elde etmemizi sağlar (107).

Pozitron Emisyon Tomografisi'nde Kullanılan Radyoizotoplar ve Radyofarmasötikler

Pozitron yayıcılar karakteristik olarak kısa yarı ömürlüdür. Pozitron Emisyon Tomografi görüntülemesinde kullanılan radyoizotopların fiziksel yarı ömürleri 1,3-110 dakika arasında değişmektedir. Bu radyoizotoplar siklotiron denilen sirküler partikül hızlandırıcılarında üretilirler. Yarı ömürlerinin kısa oluşu bunların tedarikinde ve PET kullanımındaki sınırlamaları da beraberinde getirir. Kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel yapı taşları olan Karbon, Oksijen, Flor ve Azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır. Pozitron Emisyon Tomografi çalışmalarında %90 oranında F-18 işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Flor-18'in yarı ömrünün yaklaşık 2 saat (109,7 dakika) civarında olması üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına da olanak vermektedir (108).

Normal hücrelerin malign hücrelere farklılaşmaları sırasında DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikoliziste artış gibi önemli değişiklikler oluşur ve bu değişiklikler onkolojide FDG/PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur (109).Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PET farmasötiği olan FDG yapısal ve biyokimyasal olarak glikoza çok benzer (102).

Vücut hücrelerinde glikozun birtakım kimyasal reaksiyonlara girmesi sonucunda karbondioksit, su ve enerji oluşur. Anaerobik şartlarda enerji elde etmek için pek çok dokunun kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glikoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glikoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut-1 ve Glut-3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (110). Florodeoksiglikoz vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glikoz ile aynı transport mekanizmasını kullanarak hücre içine girer. Hücre içine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfataz'a fosforile edilir ancak ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde

birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glikoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-fosfataz' ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (111).

2.1.6.3.4.4. Hasta Hazırlığı, Uygulama ve Yorumlama

Florodeoksiglikozun bir glikoz analogu olması nedeniyle hiperglisemi FDG'nin tümör hücresi içine girişini azaltacağından hasta en az 4 saat aç bırakıldıktan sonra PET görüntüleme yapılmalıdır. Bazal seviyedeki endojen glikoz ve insülin düzeylerinde FDG'nin kas tutulumu düşük, tümör tutulumu ise optimal olmaktadır (112,113). Florodeoksiglikoz enjeksiyonu öncesi serum glikoz değeri rutin olarak ölçülür ve ideal glikoz düzeyi 70-110 mg/dl dir. Serum glikoz düzeylerinin 200 mg/dl den yüksek olması durumunda FDG dağılımında önemli değişiklikler olabileceğinden bu hastalarda serum glikoz düzeyi kontrol altına alınana dek tarama yapılmamaktadır (114). Hiperinsülinemi de FDG'nin hücre içine girişini azaltacağından insülin ve bazı oral antidiyabetiklerin 4 saat öncesinden kesilmesi istenir. Kullanılan diğer ilaçların kesilmesine gerek yoktur (112,113).

Glikoz seviyesi uygun ise yetişkin hastalara damar yolundan en az 10 mCi ve en fazla 20 mCi olacak şekilde 140 µCi/kg'dan F-18 FDG uygulanır (102). Çocuklarda ise uygulamalar için gerekli en düşük doz 2,6 mCi olarak belirtilmektedir (112,113). Florodeoksiglikoz uygulaması sonrası FDG'nin yeterli biyodistribüsyonu ve hücre içi transportu için hastalar görüntülemeye kadar en az 40-45 dakika kadar bekletilirler (115). Hastalardan sessiz bir odada mümkün olduğunca hareket etmeden ve konuşmadan dinlenmeleri istenir. Bu şekilde taramanın değerlendirilmesini zorlaştıran FDG' nin iskelet kası tutulumu en aza indirilmiş olur (102). Bazı merkezlerde hastalara kas gevşeticilerin, barsak temizliğinin yapılması ve foley kateter takılması önerilmektedir. Kas gevşeticiler ve diazepam gibi anksiyolitikler iskelet kası tutulumunun neden olduğu karışıklıkları azaltması için kullanılabilir. Sık görülen fizyolojik barsak aktivitesini azaltmak için barsak temizliği yapılabilir. Pelvis bölgesi detaylı incelenecek ise genitoüriner aktivitenin neden olabileceği karışıklıkları ve komşu alanlarda gizli kalabilecek lezyonları daha iyi değerlendirebilmek için foley kateterizasyon, diüretikler ve intravenöz sıvı gibi farklı protokoller vardır. Bu protokoller hastaların konforunu bozacağından ancak gereken durumlarda

uygulanmaları önerilmektedir (115). Görüntüleme öncesi mesane boşaltılır ve hasta sırt üstü pozisyonda PET/BT kamerası yatağına yatırılır ve ilk olarak BT görüntüsü ardından da PET görüntüsü alınır. Takiben bu iki veri kümesi birleştirilerek tek görüntü elde edilir. Bilgisayarlı Tomografi rahat ekspirasyonda çekilebilir, hastadan yüzeyel ve sessizce nefes alması istenir. Pozitron Emisyon Tomografi inceleme sırasında hastadan normal nefes alması istenir (112,113).

Radyasyon maruziyetinin en düşük düzeyde olması için çoğu merkezde atenüasyon düzeltme ve anatomik bilgilendirme amacıyla düşük akımlı (örn: 40-80 mA) BT protokolleri kullanılmaktadır (116,117).

Pozitron-elektron annihilasyonunu takiben oluşan fotonlar çok yüksek enerjili olmakla birlikte F-18 FDG/PET görüntüleme radyasyon dozu tahmin edilenden daha düşüktür. Çünkü F-18 FDG'nin fiziksel yarı ömrü (yaklaşık 110 dakika) ve biyolojik yarı ömrü rölatif olarak kısadır. Böbreklerden hızla atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan bir hastada, uygulanan dozun yaklaşık % 50'si 2 saat içinde idrarla atılır. Bilgisayarlı Tomografi komponenti nedeniyle F-18 FDG PET/BT'deki radyasyon dozu sadece PET ile olana kıyasla daha fazladır. Maligniteli hastalarda F-18 FDG/PET'nin hastanın tedavi planına çok önemli etkisi olup bu nedenle tarama ile alınan rölatif radyasyon riski gözardı edilmektedir (118).

Gebe kadınlarda F-18 FDG plasentadan geçerek fetal böbrekten ekskrete olur. Ayrıca annenin böbreklerinden mesaneye ekskrete olan F-18 FDG yakınındaki fetüsün radyasyon dozunu artırır. Bu nedenle F-18 FDG/PET tarama eğer gerekliyse postpartum dönemde kullanılabilir. Emziren kadınlarda F-18 FDG uygulanmasından sonra 12 saat süreyle emzirme kesilmelidir (119).

Pozitron Emisyon Tomografi tarayıcısı inceleme alanındaki vücut bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyalleri alır. Gelişmiş bilgisayar sistemleri ve yazılımlar aracılığıyla rekonstrüksiyon teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyel, koronal ve sagittal eksenlerde görüntüleri oluşturulur.

Pozitron Emisyon Tomografisi görüntüleri önce vizüel daha sonra semikantitatif olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede zemin aktivite ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirmede ise Maksimum Standardize Tutulum Değeri (Maximum Standardized Uptake Value;

SUVmaks) adı verilen bir parametre kullanılır. Enjekte edilen F-18 FDG dozu, hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre SUVmaks standardize edilerek, farklı hastalardaki F-18 FDG tutulum düzeyleri karşılaştırılabilir hale getirilir. Seçilen alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin, enjekte edilen F-18 FDG dozuna bölünmesi ile SUVmaks hesaplanır. Elde edilen SUV değeri, monitör üzerinde manuel olarak seçilen ilgi alanına (regions of interest: ROI) göre belirlenir ve ROI tüm tümör için seçildiğinde ortalama SUV değeri (meanSUV) olarak ifade edilir Aktivitenin en yoğun olduğu alan değeri ise SUVmaks olarak ifade edilir. Tüm görüntüleme cihazlarında olduğu gibi PET’de de parsiyel volüm etkisi (Partial Volume Effect, PVE) olarak ifade edilen ve başta cihazın özelliklerinden (dedektör sayısı, türü, yerleşimi, rezolüsyon gücü, inceleme yapılan yazılım özellikleri vb.) kaynaklanan durum SUV değerlerini etkileyebilmektedir. Tümör sınırlarının bulanıklaşması ve tümörün gerçek uzaysal konfigürasyonu ile cihazın birim görüntü konfigürasyonu arasında uyumsuzluk nedeni ile bakılan parametreler gerçekte olduğundan farklı ölçülebilmektedir. Özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV değerinin hatalı ölçülebildiği belirtilmektedir. Başlıca PVE nedenleri; solunum hareketi, tümör boyut ve sınır keskinliği, çevre dokusu, rekonstrükte edilen görüntünün uzaysal rezolüsyonu ve görüntü örnekleme sinin bakıldığı pikseldir (116,117).

$$\text{SUVmaks} = \frac{\text{Seçilen Alandaki Ortalama Aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte Edilen Doz (mCi) / Vücut Ağırlığı (kg)}}$$

SUVmaks değ erinin 2,5-3’den yüksek olması akciğ er ve mediasten lezyonlarında malignite olasılığ ını arttırmaktadır. Ancak SUVmaks’ın kesin tanı değ eri yoktur (97).

Lezyon SUVmaks değ eri birçok faktörden etkilenebileceğ i ve her zaman doğ ruyu yansıtmayabileceğ i için dikkatli kullanılmalıdır. Radyofarmasötigin ekstrasvazyonu (tüm vücut dağılımını etkiler), obesite (bu nedenle vücut ağırlığı yerine yağsız vücut ağırlığı nı kullananlar vardır), FDG enjeksiyonundan görüntülemeye kadar

geçen zaman aralığı, SUVmax hesaplamasında kullanılan ROI'nin boyutu ve serum glikoz seviyesi SUVmax değerini etkileyebilir (120).

2.1.6.3.4.5. PET'in Klinik Kullanım Alanları

Pozitron Emisyon Tomografisi ilk yıllarda daha çok kalp ve beyin hastalıklarında kullanılırken günümüzde klinik çalışmaların %75'ini onkoloji oluşturmaktadır (121). Başlıca F-18 PET/BT endikasyonları şunlardır:

- Malign/benign lezyon ayrımı yapmak,
- Metastatik lezyon ya da paraneoplastik sendrom saptandığında primer tümörün yerini belirlemek,
- Bilinen malignitenin evrelemesi,
- Malignite tedavisinin etkilerini izlemek,
- Tedavi sonrası fizik muayene ya da diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonda tümör, fibrozis veya nekroz ayrımı yapmak,
- Özellikle tümör belirteç düzeyinin arttığı durumlarda tümör rekürrensini tespit etmek,
- Biyopsi için en iyi bilgi verecek bölgeyi seçmek,
- Radyoterapi planlamasına kılavuzluk yapmak,
- Enfeksiyon ve ateroskleroz değerlendirmesi gibi onkoloji dışı uygulamalar (115).

2.1.7. Evreleme

Multipl Miyelom evrelemesinde Durie Salmon evreleme sistemi (DSS) 1975 yılından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistem MM tümör yükü ve böbrek işlevlerinin belirlenmesine dayanmaktadır (26, 122,123). Kemik lezyonlarının gösterilmesi için DSS'inde tek radyolojik yöntem olarak iskelet sistemi grafileri kullanılırken MRG, PET, tüm vücut BT gibi yeni tekniklerin gelişmesiyle birlikte 2006 yılında sistem kemik lezyonlarını daha iyi tanımlayacak şekilde yeni görüntüleme teknikleri entegre edilerek revize edildi ve DSS Plus kriterleri oluşturuldu. Böylece MM hastalığının ciddiyetinin daha net olarak belirlenebilmesine ve iyi-kötü prognozlu hastaların ayrımının daha iyi yapılabilmesine olanak sağlandı. Tablo 3'te DSS ve Tablo 4'te DSS Plus sistemleri gösterilmiştir (10,124).

Tablo 3: Durie Salmon evreleme sistemi

Evre 1	1.Hemoglobin>10g/dl 2.Normal serum kalsiyum düzeyi<12mg/dl 3.Radyografide normal kemik yapısı veya sadece soliter kemik plazmositomu 4.Düşük M proteini (IgG<5g/dl, IgA<3g/dl, Bence Jones proteini<4g/24h)
Evre 2	Evre 1 ve 3 kriterlerine uymayanlar
Evre 3	1.Hemoglobin<8,5g/dl 2.Serum kalsiyum düzeyi>12mg/dl 3.İleri derecede kemik lezyonları 4.Yüksek M proteini (IgG>7g/dl, IgA>5g/dl, Bence Jones proteini >12g/24h)

Tablo 4: Durie Salmon Plus evreleme sistemi

Sınıflandırma	Plus MR görüntüleme ve/veya FDG PET bulguları
MGUS	Tamamen negatif
Evre IA, asemptomatik veya indolent*	Soliter plazmasitoma ve/veya sınırlı hastalık
Evre IB†	<5 fokal lezyon, ılımlı diffüz hastalık
Evre IIA veya B†	5–20 fokal lezyon, orta derecede diffüz hastalık
Evre IIIA veya B†	>20 fokal lezyon, ciddi diffüz hastalık
*Serum kreatinin değeri <2.0 mg/dL ve ekstramedüller hastalık yok	
†Serum kreatinin değeri ≥2.0 mg/dL ve ekstramedüller hastalık var	

2.1.8. Prognoz

Multipl miyelom hastalarında prognozu etkileyen birçok faktör bildirilmiştir. Bunlardan biri hastanın yaşıdır. Hastaya bağlı olarak malign klonun proliferasyonu ile ilişkili labeling indeks, serum timidin kinaz düzeyi, çoklu ilaç direnci ve malign klonun plazma hücre morfolojisi yine prognozu etkilemektedir. Serum B2M, LDH, Ig, Ca, Hb seviyesi, hastalık evresi ve litik kemik lezyonlarının sayısı tümör yükünü gösterir. 13. kromozom delesyonu, serum CRP düzeyi, CD38(+) hücre varlığı, serumda bulunan sitokinler tümörün hasta ile etkileşimini gösteren faktörlerdir. Böbrek fonksiyonları ise

serum kreatinin ve B2M düzeyleri ile belirlenir. Özellikle kreatinin düzeylerinin yükselmesi böbrek fonksiyonları kötüleştiğini gösterir. Bunlar arasında prognozu en fazla etkileyen üç faktör tümör yükü, böbrek fonksiyonları ve tümörün proliferasyon hızıdır (7,26,53,125).

2.1.9. Tedavi

Asemptomatik miyelomda, erken tedavi hastalık gidişi üzerine etkili olmadığı için tedavisiz izlem yeterlidir. Ancak semptomatik miyelom mutlak ve hızlıca tedavi edilmelidir (126). Miyelomda tedavi stratejisi temel olarak yaşa göre belirlenir(127).

Semptomatik MM sistemik bir hastalık olduğundan spesifik tedavisi kemoterapidir. Agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen MM halen tam olarak tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Bununla birlikte uygun tedavilerle hastaların yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır (72).

Multiple miyelom tedavisinde kullanılan en az beş sistematik tedavi sınıfı vardır.

1. Alkilleyiciler (örn: melfalan, siklofosfamid) 2. Kortikosteroidler (örn: prednizolon, deksametazon) 3. Protezoam inhibitörleri (örn: bortezomib) 4. İmmunmodülatör ilaçlar (örn: talidomid, lenalidomid) 5. Antrasiklinler (örn: doksorubisin) (128).

Belirgin ek hastalığı olmayan, 65 yaş altı hastalarda güncel tedavi önerisi bortezomib, lenalidomid ve talidomid içeren tedavi şemalarıyla indüksiyon tedavisi ve sonrasında Otolog Kök Hücre Trasplantasyonu (OKHT) uygulanmasıdır. Konvansiyonel tedavi ile ortalama sağkalım 3-4 yıl iken ardından yapılan OKHT ile toplam sağkalım süresinin 5-7 yıla yükseltilebileceği gösterilmiştir.

Otolog Kök Hücre Transplantasyonu adayı olmayan 65 yaş üstü hastalarda bortezomib, talidomid veya lenalidomid içeren tedavi şemalarının kullanılması önerilmektedir (129). Ancak özellikle 75 yaş üstü hastalarda ilaç toksisitesi nedeniyle daha az yoğun tedaviler tercih edilmelidir. Birkaç yıl öncesine kadar transplantasyona uygun olmayan hastalarda standart kemoterapi melfalan ve prednisolon idi. Bu rejimin oral, ayaktan kullanılabilir olma kolaylığı vardır ve genellikle iyi tolere edilir (130).

Multipl miyelom hastalarında antimiyeleom tedavinin ve palyatif tedavinin ana bileşenlerinden biri de radyoterapidir. Çalışmalar, soliter kemik plazmasitomu olan bazı hastalar açısından iyileştirici bir etkisi olduğunu göstermiştir. Radyoterapi için en sık

endikasyon ağırlı kemik lezyonlarıdır (131,132). Ayrıca yakın ya da var olan patolojik kırıklarda, tümörün neden olduğu omurilik basısı ve lokal nörolojik problemlerde ve geniş yumuşak doku plazma hücre tümörlerinde kullanılır (133). Riskli alanlara yapılan radyoterapinin, myelom hastalarında yeni vertebra kırıklarını önleyebildiği gösterilmiştir (134).

Kırık oluşumu yakın ya da halen kırığı olan veya destabilize omurgalı hastalarda cerrahi müdahalelere gereksinim duyulabilir. Çoğu hastada cerrahi işlemler ile birlikte radyoterapi de uygulanır (135).

Multipl miyelomda sık görülen hiperkalsemi tedavisinde osteoklastik aktiviteyi spesifik olarak inhibe eden bifosfonatlar kullanılır. Bifosfonatlar osteoklastların aktivitesini ve canlılığını sürdürebilmesi için gerekli intraselüler iletişim yollarına zarar vererek etki gösterir (136).

Multipl miyelom hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla hastalarda Avrupa, Amerika ve uluslararası kemik iliği nakli merkezlerinin önerdiği tam yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt, stabil hastalık, plato dönemi, progresif hastalık ve rölaps ifadeleri kullanılır. Bu kriterler (35,72):

1. Tam yanıt: Altı hafta ara ile bakılan serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde M proteinin olmaması ve kemik iliği plazma hücre oranının %5'den az olması.
2. Kısmi yanıt: Altı hafta ara ile bakılan serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde serum M protein düzeyinde %50'den fazla ve idrar M protein düzeyinde %90'dan fazla azalma.
3. Minimal yanıt: Altı hafta ara ile bakılan serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde serum M protein düzeyinde %25-49, idrar M protein düzeyinde %50-89 azalma.
4. Stabil hastalık: Minimal yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin olmaması
5. Plato hastalık: Miyelom ile ilişkili organ ya da doku hasarı belirtilerinin olmaması ve üç ay içinde serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde M protein düzeyinde %25'den az artış olması
6. Progresif hastalık: Tedaviye rağmen miyelom ile ilişkili doku/organ hasarı belirtilerinin olması ya da plato fazının yeniden ortaya çıkması, serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde M protein düzeyinde veya kemik iliği plazma hücresinde %25'den fazla artış olması

7. Relaps: Serum ve idrar immüfiksasyon elektroforezinde M protein varlığı ve daha önce tam yanıt görülen hastada hastalığa ait belirtilerin yeniden ortaya çıkması.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Komisyonunun 08.10.2015 tarih ve 2015/399 sayılı onayını takiben Ekim 2008 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde klinik olarak monoklonal gammopati bulguları saptanan ve nükleer tıp anabilim dalında tanı ve evreleme amacıyla F-18 FDG PET/BT incelemesi yapılan 160 hasta çalışma grubuna alındı. Dijital arşiv veya dosya üzerinden klinik-görüntüleme bilgilerine tam olarak ulaşılabilen 40 kadın (ortanca yaş 68, 49-91) ve 48 erkek (ortanca yaş 66, 46-89) olmak üzere toplam 88 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal bulgular (hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, serum immünglobulin, B2M, albümin düzeyleri; serum-idrar protein elektroforezi ve immüfiksasyonu), patolojik bulgular (kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi) ve radyolojik görüntüleme bulguları (kemik survey, MRG) kaydedildi. Olgular revize İMWG tanı kriterlerine göre F-18 FDG PET/BT bulguları entegre edilmeksizin değerlendirildi. Bu kriterlere göre:

Klonal kemik iliği plazma hücreleri $\geq 10\%$ veya biyopsi ile gösterilmiş kemik/ekstramedullar plazmositom varlığında; en az bir son organ hasarı (hiperkalsemi, renal yetmezlik, anemi veya kemik lezyonu) veya malignite biyobelirteci (klonal kemik iliği plazma hücresi $\geq 60\%$, involved:uninvolved serum serbest hafif zincir oranı ≥ 100 veya MRG'de >1 fokal lezyon olması) içeren bulgu varsa MM olarak kabul edildi.

Serum M proteini (IgG veya IgA) ≥ 3 g/dl veya üriner M proteini ≥ 500 mg/24 saat ve/veya klonal kemik iliği plazma hücresi $10-60\%$ arasında ise ve son organ hasarı/amiloidoz bulguları yoksa SMM; plazma hücre proliferasyonu ile ilişkili son organ hasarı/amiloidoz bulguları olmaksızın serum M protein düzeyi <3 g/dl, klonal kemik iliği plazma hücreleri $<10\%$, anormal serbest hafif zincir oranı ($\kappa/\lambda < 0,26$ veya $>1,65$) varsa MGUS olarak kabul edildi (15).

3.2. PET/BT Görüntüleme

Çalışmamıza dahil edilen hastaların F-18 PET/BT görüntüleri Siemens Biograph True Point 6 kesit PET/BT cihazı kullanılarak alındı. Bölümde tüm onkolojik hastalara uygulanan protokole göre:

Hastalardan randevularına gece açlığını takiben veya en az 6 saat önce olmak üzere aç gelmeleri istendi. Non-iyonik oral kontrast madde 1 litre su içine konularak hastalara iştirildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce tüm hastaların kan glikoz düzeyleri ölçüldü. Kan glikoz düzeyi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara 0,15-0,20 mCi/kg F-18 FDG intravenöz kanül yoluyla enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında hastalar uygun şekilde dinlenebilecekleri klimatize odalara alındı. Enjeksiyon sonrası radyofarmasötik biyodağılımının ideal bir şekilde tamamlanması için hastalar hareket etmemeleri ve konuşmamaları için uyarıldı. Enjeksiyonu takiben 45 dakikalık uptake dönemi sonrasında mesane boşaltılarak, sırt üstü pozisyonda, kollar yukarı pozisyonda önce topogram görüntüleri, ardından tüm vücut kontrastsız BT ve takiben her bir yatak 3 dk olacak şekilde PET görüntüleri elde edildi. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntüleri ile BT görüntüleri üzerinden değerlendirme yapıldı.

3.3. Değerlendirme

Olgularla ilgili klinik bilgi olmaksızın F-18 FDG PET/BT görüntüleri görsel ve kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirmede “PET İçin İtalyan Miyelom Kriteri” (IMPeTUs) kullanıldı. Buna göre;

Her bir fokal odak ya da litik lezyon kalvaryum, spinal ve ekstrapinal olarak ayrıldı. Fokal odaklar ve litik lezyonlar lezyon sayısına göre x=1: lezyon yok, x=2: 1-3 lezyon, x=3: 4-10 lezyon, x=4:>10 lezyon olacak şekilde gruplandırıldı. Diffüz kemik iliği aktivitesi ve fokal odaklar Plus Deauville skoruna göre 1:uptake yok, 2:≤mediastinal kan havuzu (SUVmaks), 3:>mediastinal kan havuzu ve ≤ karaciğer uptake (SUVmaks), 4:>karaciğer uptake (SUVmaks)+%10, 5:>>karaciğer uptake (2 kat veya daha fazla) olarak değerlendirildi. Fraktürler en az 1 adet olmak üzere kaydedildi. Kemik korteksini rüptüre ederek çevre yumuşak dokuya yayılan lezyon paramedüller hastalık olarak kabul edildi ve en az 1 adet olmak üzere kaydedildi. Ekstramedüller hastalık nodal, karaciğer, kas, dalak, deri veya diğeri şeklinde kaydedildi. Ekstramedüller hastalık da “Plus Deauville” kriterine göre skorlandı (137).

A

19 MAR 07 16:08
Image No. 127
SP F422 A
S: 4.000

19 MAR 07 16:08
PET CT 2006

19 MAR 07 16:08
PET CT 2006

B

19 MAR 07 16:08
Image No. 170
SP F508 A
S: 4.000

19 MAR 07 16:08
PET CT 2006

C

19 MAR 07 16:08
Image No. 135 L
SP F44 A
S: 4.000

19 MAR 07 16:08
PET CT 2006

D

19 MAR 07 16:08
Image No. 135 R
SP F44 A
S: 4.000

19 MAR 07 16:08
PET CT 2006

3.4. İstatistiksel Analiz

31

4. BULGULAR

Hastaların 14'ü MGUS, 9'u SMM ve 65'i MM tanısı aldı. Hasta gruplarında klinik tanı sonrası görüntüleme çalışmaları algoritması ve sonuçları verildi (Tablo 5, şekil 1-3).

MGUS tanısı alan hastaların tamamında ağır zincir (%79 IgG; %21 IgA), **SMM** tanısı alan hastaların %78'inde ağır zincir (%71'i IgG ; %29'u IgA) ve %22'sinde hafif zincir (%50 Kappa ; %50 Lambda), **MM** tanısı alan hastaların %89'unda ağır zincir (%76'sı IgG, %24'ü IgA) ve %11'inde hafif zincir (%86 Kappa, %14 Lambda) hastalığı vardı (Tablo 6).

Tablo 5: Klinik değerlendirme, kemik survey ve/veya MRG sonrası ve F-18 FDG PET/BT sonrası hastaların gruplara dağılımı

Klinik	Hasta Sayısı	Görüntüleme Yöntemleri (PET/BT hariç)	Görüntüleme Yöntemleri (PET/BT dahil)
Soliter Plazmositom	3	0	0
MGUS	14	14	14
SMM	24	14	9
MM	47	60	65
Toplam	88	88	88

Tablo 6: Monoklonal gammopati yönünden hastaların gruplara dağılımı

	MGUS	SMM	MM	Toplam
IgA	3	2	14	19
IgG	11	5	44	62
Kappa	0	1	6	6
Lambda	0	1	1	1
Toplam	14	9	65	88

MGUS grubunda anemisi demir eksikliğine bağlı olan bir hasta Hb değerlendirmesi istatistiksel analizinde kullanılmadı.

MGUS tanısı alan hastaların hiçbirinde anemi ve hiperkalsemi yoktu, %21’inde (3/14) kreatinin yüksekliği vardı. **SMM** tanısı alan hastaların hiçbirinde anemi, hiperkalsemi ve kreatinin yüksekliği yoktu. **MM** tanısı alan hastaların %55’inde (36/65) anemi, %18’inde (12/65) hiperkalsemi ve %20’sinde (13/65) kreatinin yüksekliği saptandı.

Hemoglobin düzeylerinde MM grubunda izlenen düşük değer, diğer gruplarla karşılaştırıldığında MGUS ile MM arasında $p=0,02$; SMM ile MM arasında $p=0,02$ anlamlılık düzeyindeydi. **IgG düzeyi** MM grubunda en fazla idi ve $MGUS < SMM < MM$ olarak izlendi. MGUS ile SMM ($p=0,01$) ve MGUS ile MM ($p<0,001$) arasındaki değerlerde farklılık anlamlı idi (Tablo 7).

$\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi MGUS, SMM ve MM gruplarında sırasıyla hastaların %71 (10/14), %56 (5/9) ve %74’ünde (48/65) normal değerlerin üzerindeydi. $\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi ve diğer parametrelerde gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalık gruplarında tümör yükü parametreleri düzeyi

	MGUS	SMM	MM
Hb ¹	12,5 (10,6-14,3)	11,8 (10,7-14,2)	9,8 (7,3-13,9)
Ca	9,15 (8,0-10,0)	9,3 (7,6-9,7)	9,5 (6,6-15,1)
Kreatinin	1,2 (0,56-2,58)	0,9 (0,42-1,5)	1,06 (0,36-7,63)
IgA ²	7,03 (3,6-10,2)	22,1(13,3-30,9)	24,0 (4,3-2330)
IgG ²	19,35 (17,01-27,5)	30,65 (23,5-4030)	60,0 (17,1-8070)
Kappa/Lambda	0,867 (0,02-31,73)	1,4056 (0,5-64,56)	3,046(0,0003-1450)
B2M	3379,5 (1192-7058)	2321 (1623-5876)	3242 (1279-20000)

Değerler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. ¹MM ile MGUS ve SMM arasında $p=0,002$. ²IgA ve IgG’de patolojik düzeyde olan hastalar değerlendirilmeye alındı. IgA, IgG ve Kappa/lambda değeri istatistiksel olarak karşılaştırılmadı (Tablo 7).

Kemik survey çekilmiş olan 40 hasta incelendiğinde; normal olan 9/25 (%36) hastada MRG ve/veya F-18 FDG PET/BT ile patolojik odak saptandı. Kemik survey patolojik olan olguların tamamı (15/15; %100) F-18 FDG PET/BT’de de patolojik idi. Bu hastaların birinde MRG normaldi (lezyon ilgi alanı dışında). MRG’si bulunan 43

hastada ise; normal olarak değerlendirilen 3/20 (%15) hastada F-18 FDG PET/BT’de patolojik odak izlenirken MRG patolojik olan 4/23 (%17) hastada F-18 FDG PET/BT normal idi. Diğer bulgular uyumlu idi.

Görüntülemelerde F-18 FDG PET/BT ile MM grubundaki hastaların %68’inde (44/65) litik lezyon saptandı. Lezyonlar 5 hastada kalvaryumda, 8 hastada spinal kemiklerde, 2 hastada ekstrapinal kemiklerde; 3 hastada kalvaryum ve spinal kemiklerde, 4 hastada kalvaryum ve ekstrapinal kemiklerde, 10 hastada spinal ve ekstrapinal kemiklerde, 13 hastada ise kalvaryum, spinal ve ekstrapinal kemiklerdeydi. Litik lezyon izlenen hastaların 10/44 (%23)’ünde lezyonlar spinal kemikler dışındaydı.

Litik lezyon saptanan hastaların 1’inde spinal ve ekstrapinal, 1’inde kalvaryum, 2’sinde ekstrapinal olarak izlenen fokal FDG odaklarının BT karşılığı yoktu (Resim 2). Litik lezyon olmaksızın yalnız BT karşılığı olmayan fokal FDG artışı hiçbir hastada saptanmadı (Resim 3).

Litik lezyon izlenen hastaların %48’inde (21/44) en az 1 adet paramedüller lezyon vardı (Resim 4,5). Fraktür varlığı yönünden incelendiğinde MM grubunda 11/65 (%17) ve SMM’de 2/9 (%22) hastada en az 1 adet fraktür vardı (Resim 6). MGUS grubunda fraktür izlenmedi. Multipl miyelom grubundaki fraktürlerin patolojik fraktür veya kompresyon fraktürü şeklinde olduğu izlendi. Bu grupta sadece litik lezyon olan hastalarda fraktür vardı. Diğer taraftan SMM’de görülen fraktürlerin biri kompresyon fraktürü, diğeri yumuşak doku komponenti olmayan travmatik fraktür idi.

Servikal 3. ve lumbal 5. vertebralar ile sakrumda MRG’de saptanan lezyon nedeniyle soliter plazmositom tanısı alan 3 hastada F-18 FDG PET/BT ile saptanan ek lezyonlar nedeniyle tanı MM olarak değişti.

Metabolik görüntülerde litik ve non-litik fokal lezyonların SUVmaks değeri 4,9 (1,23-15,75) (Resim 7,8), Deauville skoru ise 4 (2-5) olarak bulundu. Hastaların 5’inde skor 2, 8’inde skor 3, 13’ünde skor 4 ve 18’inde skor 5 idi. Hastaların 39/44 ‘ünde (%89) mediastinal kan havuzu üzerinde (Deauville skor >3) lezyon metabolik aktivitesi saptandı. Lezyon SUVmaks değeri ile lezyon Dv skoru arasında korelasyon ($r=0,86$; $p<0,001$) vardı. Ayrıca lezyon SUVmaks ile litik lezyon sayısı arasında ($r=0,50$; $p=0,001$) ve lezyon Dv skoru ile litik lezyon sayısı arasında ($r=0,55$; $p<0,001$) da

korelasyon vardı. Lezyon metabolik aktivitesi ile tümör yükü parametreleri arasındaki ilişki araştırıldığında SUVmaks değeri ile düşük Hb değeri arasında korelasyon ($r=0,36$; $p=0,01$) bulundu. Lezyon metabolik aktiviteleri ile kreatinin, kalsiyum, kappa/lambda değeri, IgG veya IgA değerleri arasında ve litik lezyon sayısı ile tümör yükü parametreleri arasında ilişki saptanmadı.

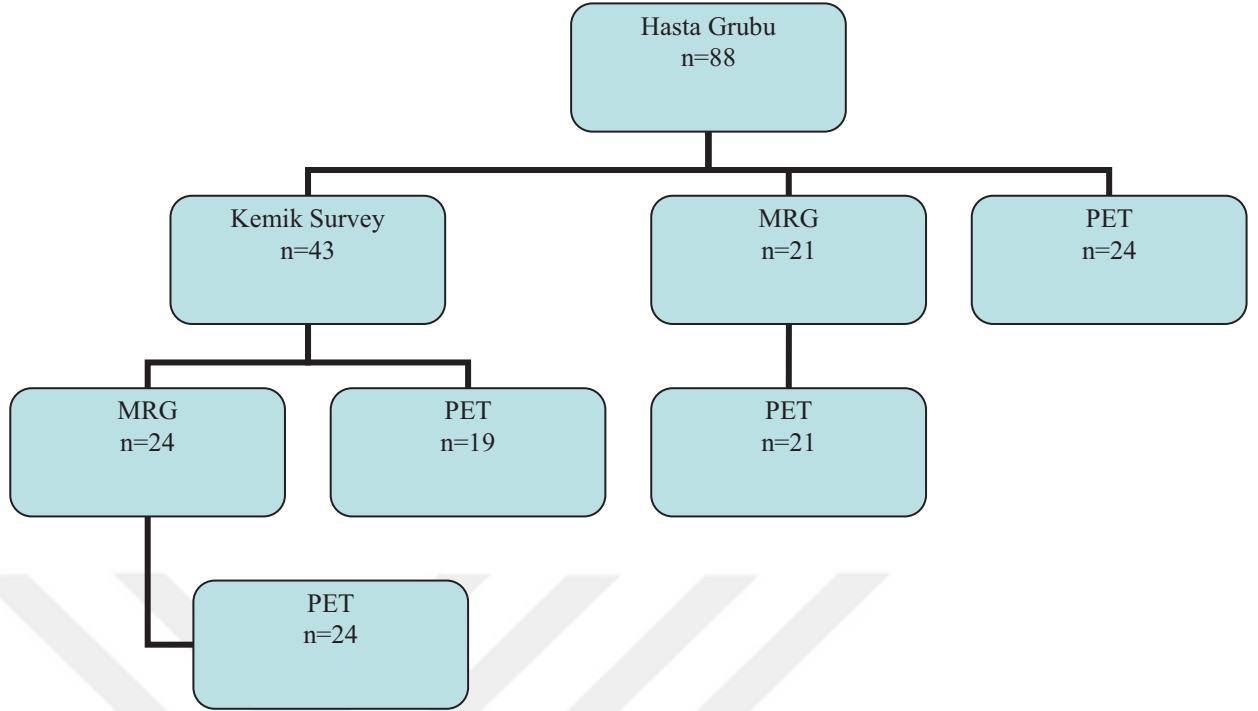
Tüm hastalarda aspirasyon yüzdesi ile diffüz kemik iliği aktivitesi SUVmaks değerleri arasında ($r=0,32$; $p=0,002$) ve aspirasyon yüzdesi ile diffüz kemik iliği Deauville skoru arasında korelasyon ($r=0,26$; $p=0,01$) vardı. Multipl miyelom grubunda aspirasyon yüzdesi ile fokal odakların SUVmaks değerleri ve Deauville skorları arasında korelasyon yoktu. Gruplar arasında referans organ olarak değerlendirilen mediastinal kan havuzu ve karaciğer metabolik aktiviteleri arasında bulunan fark anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 8).

Kemik survey/MRG ile patolojik odak saptanan 4 hastada F-18 FDG PET/BT'de fokal odak yoktu. Bu hastalarda diffüz kemik iliği aktivitesi artışı vardı (Dv skor 3,3,4 ve 5).Kemik iliği aktiviteleri yönünden incelendiğinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$)(Resim 9,10). Ancak Deauville skor 5 sadece MM grubunda 3 hastada vardı (Tablo 8).

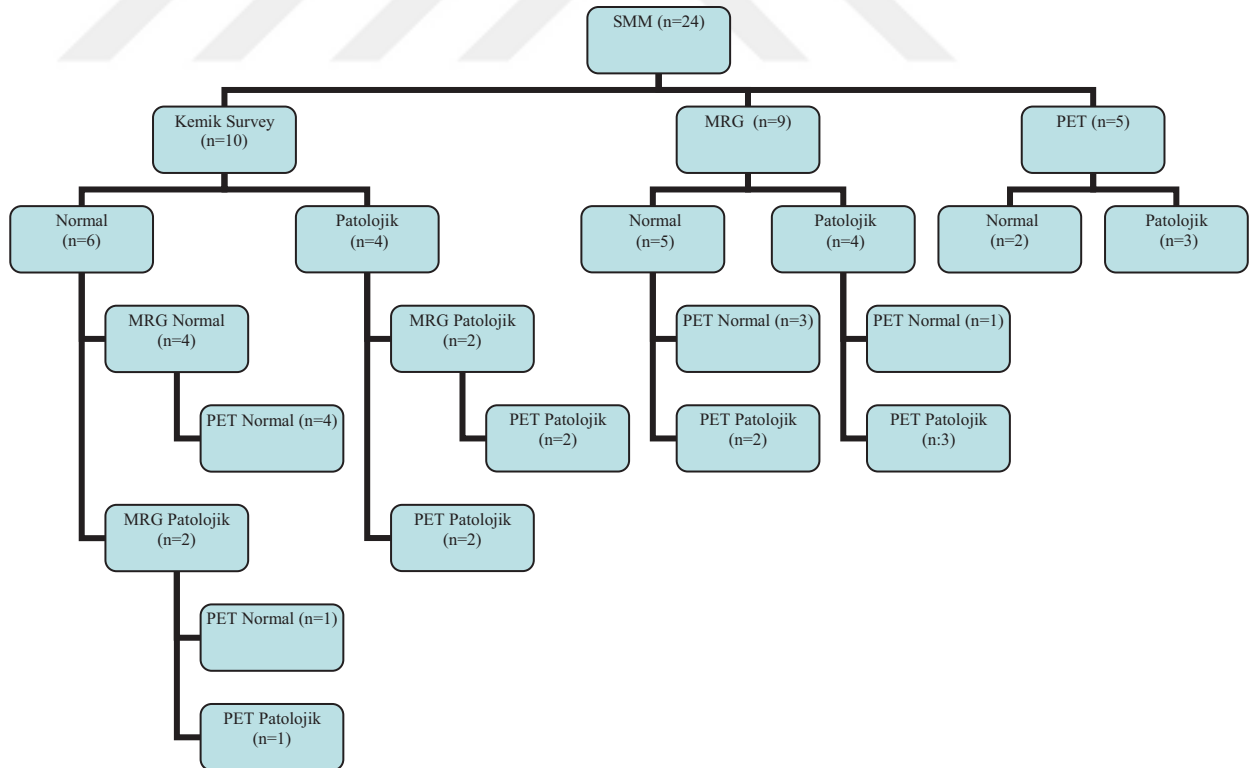
Tablo 8: Hasta gruplarında referans organ ve kemik iliği PET metabolik aktivite değerleri

	MGUS	SMM	MM
Mediasten SUVmaks	2,53 (1,14-4,25)	2,6 (1,69-3,05)	2,27 (1,22-3,8)
Karaciğer SUVmaks+%10	3,53 (1,86-5,13)	3,54 (2,62-5,78)	3,56 (2,01-5,89)
Kemik iliği aktivitesi (SUVmaks)	3,07 (1,3-5,4)	3,24 (1,9-10,2)	3,37 (1-12,3)
Kemik iliği aktivitesi (Deauville skoru)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)

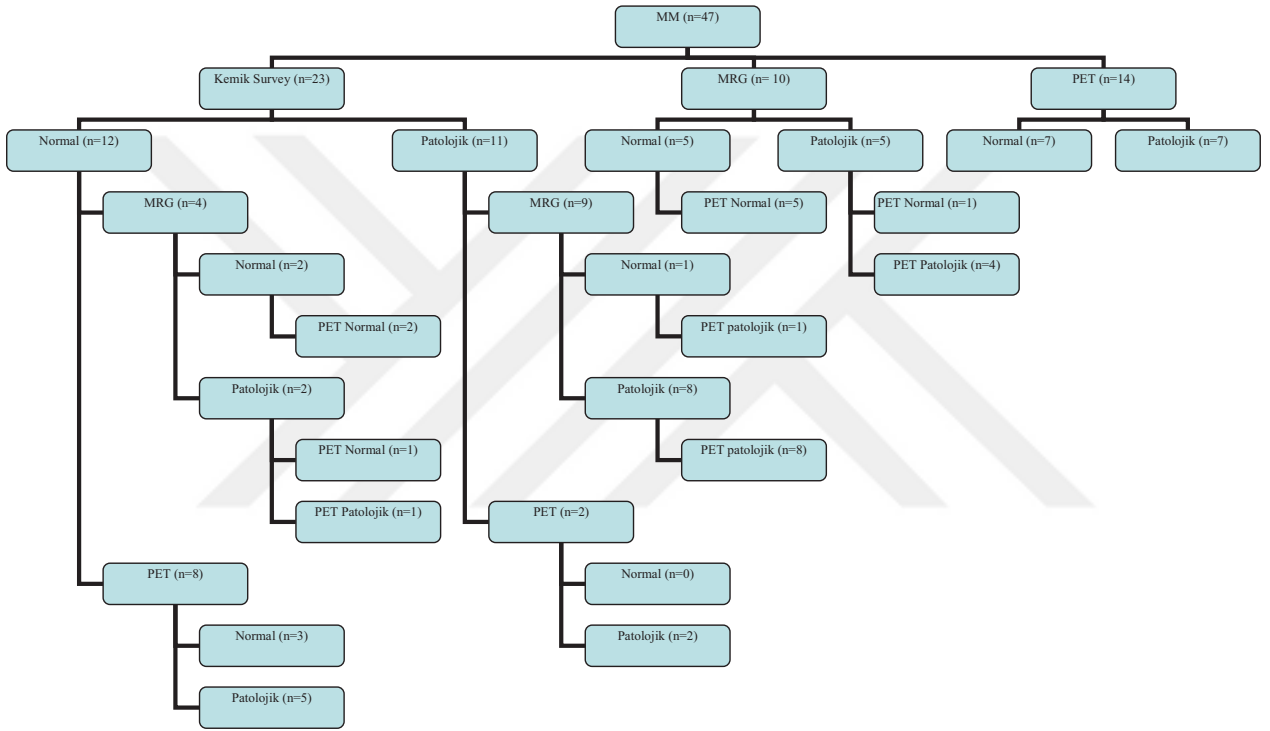
Değerler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Mediastinal kan havuzu, karaciğer ve kemik iliği metabolik aktiviteleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Kemik iliği aktivitelerinde SUVmaks ve Dv skoru arasında MM grubunda orta derecede ($r=0,68$; $p<0,001$), SMM grubunda ise çok iyi derecede ($r=0,87$; $p=0,02$) korelasyon vardı.



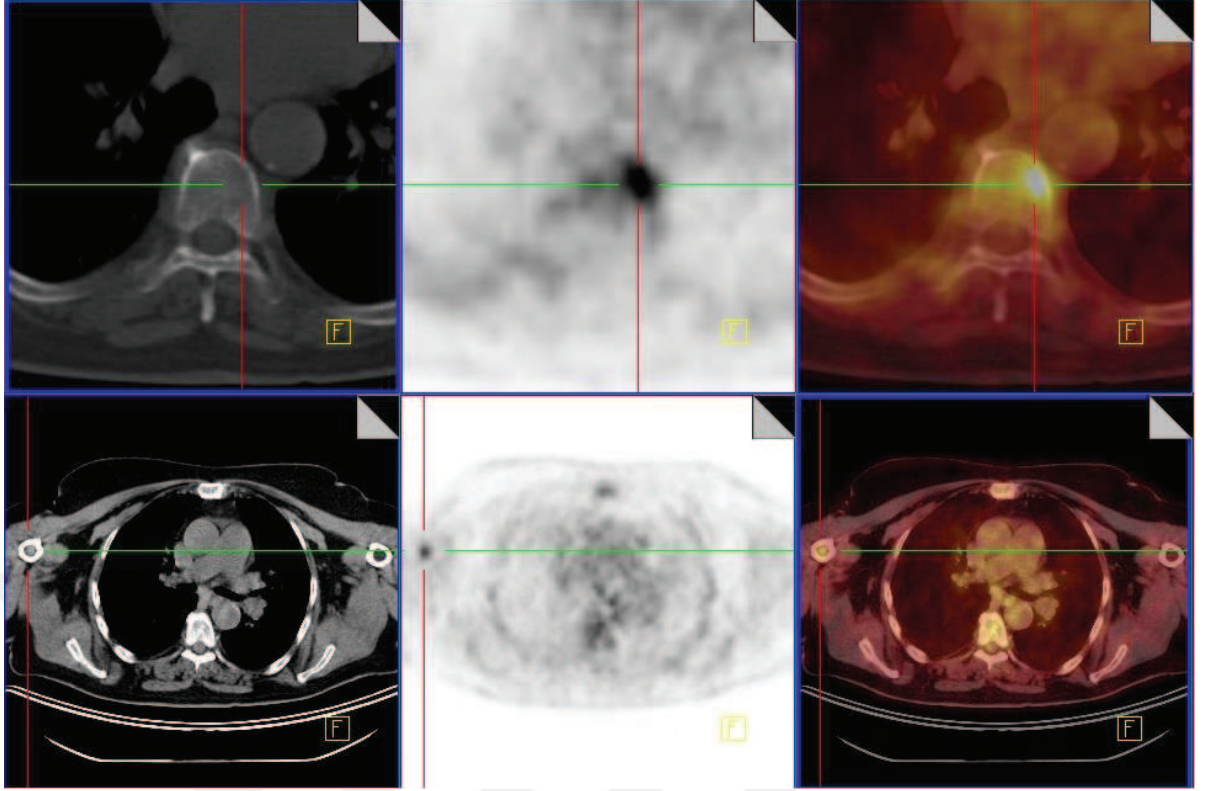
Şekil 1. Hasta grubunda uygulanan görüntüleme çalışmaları



Şekil 2. Klinik olarak SMM düşünülen hastalarda görüntüleme algoritması ve sonuçlar.

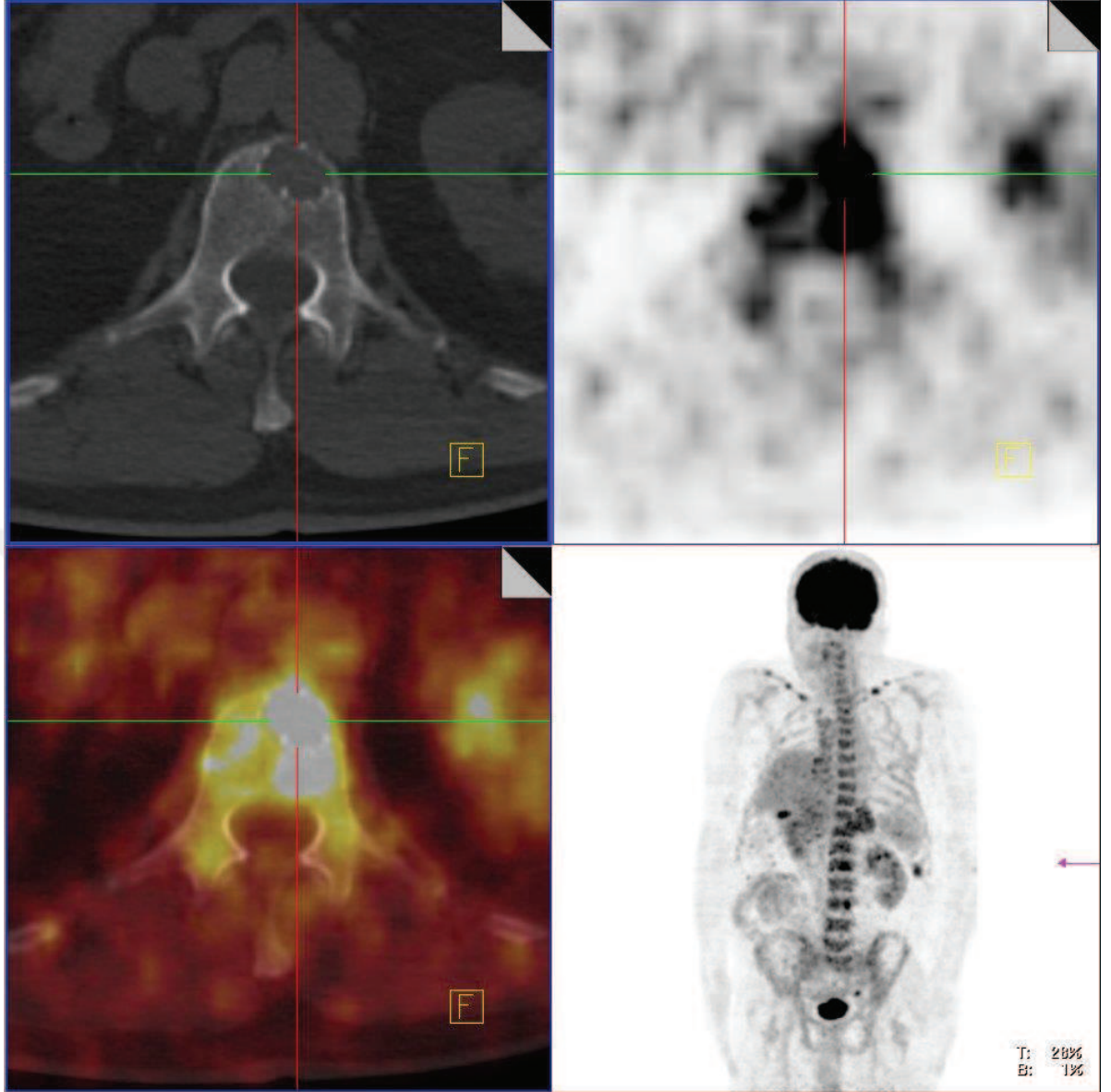


Şekil 3. Klinik olarak multipl miyelom tanısı alan hastalarda uygulanan görüntüleme algoritması ve sonuçları.



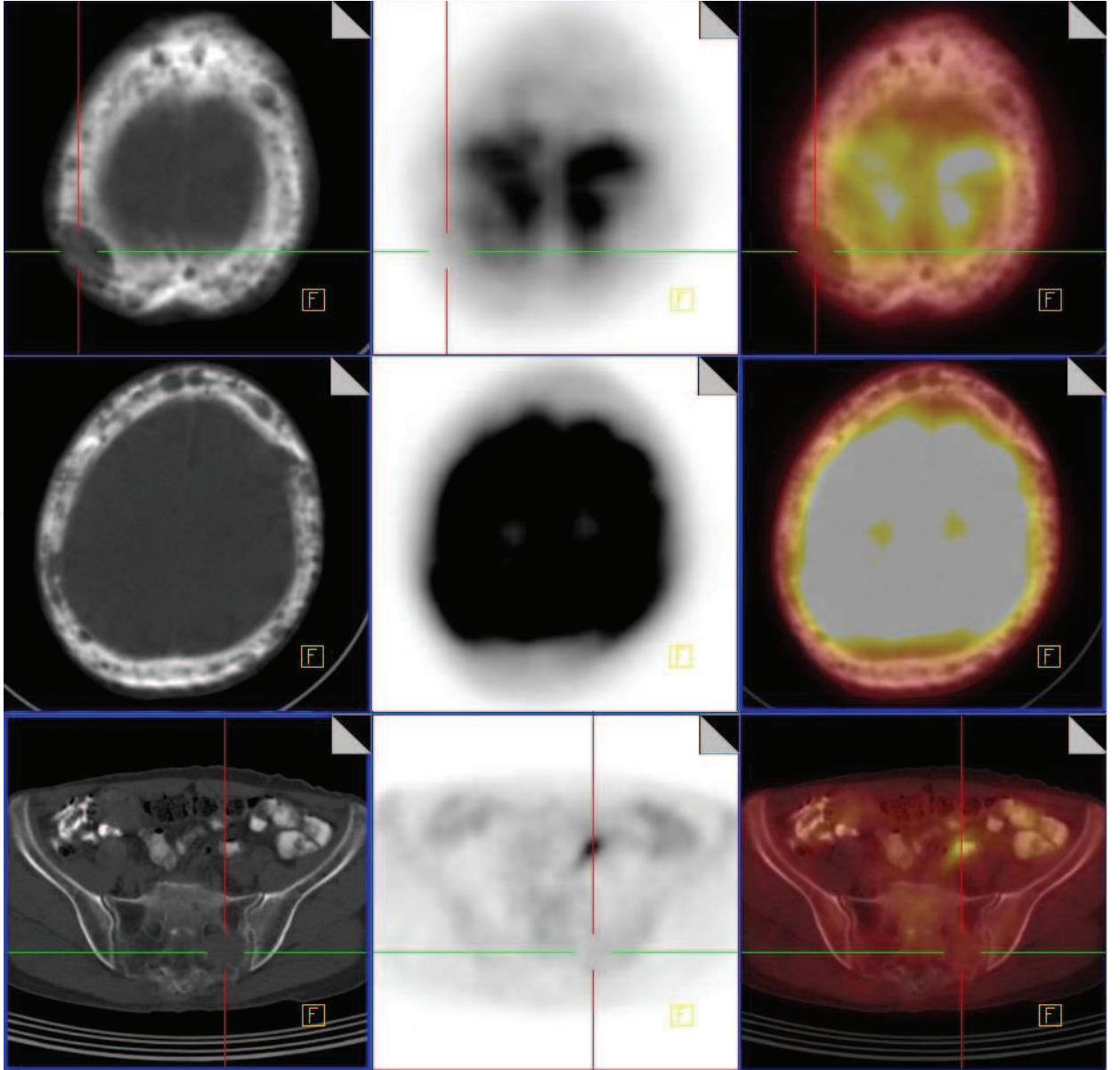
Resim 2. 79 yaşında kadın hasta; Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonunda %99 plazma hücresi saptandı. F-18 FDG PET/BT incelemesinde sağ humerus ve T8. vertebrada non-litik fokal lezyon saptandı. **IMPeTUs:** BM (D4), F (D3,x=3) , Sp (D3, x=2), ExSp (D3, x=2), L (D3, x=3).

(BM D4: kemik iliği aktivitesi Deauville 4; F (D3, x=3): fokal lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 4-10 adet; Sp (D3, x=2): spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 1-3 adet; ExSp (D3, x=2): ekstrapinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 1-3 adet; L (D3, x=3): litik lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 4-10 adet olduğunu göstermektedir).



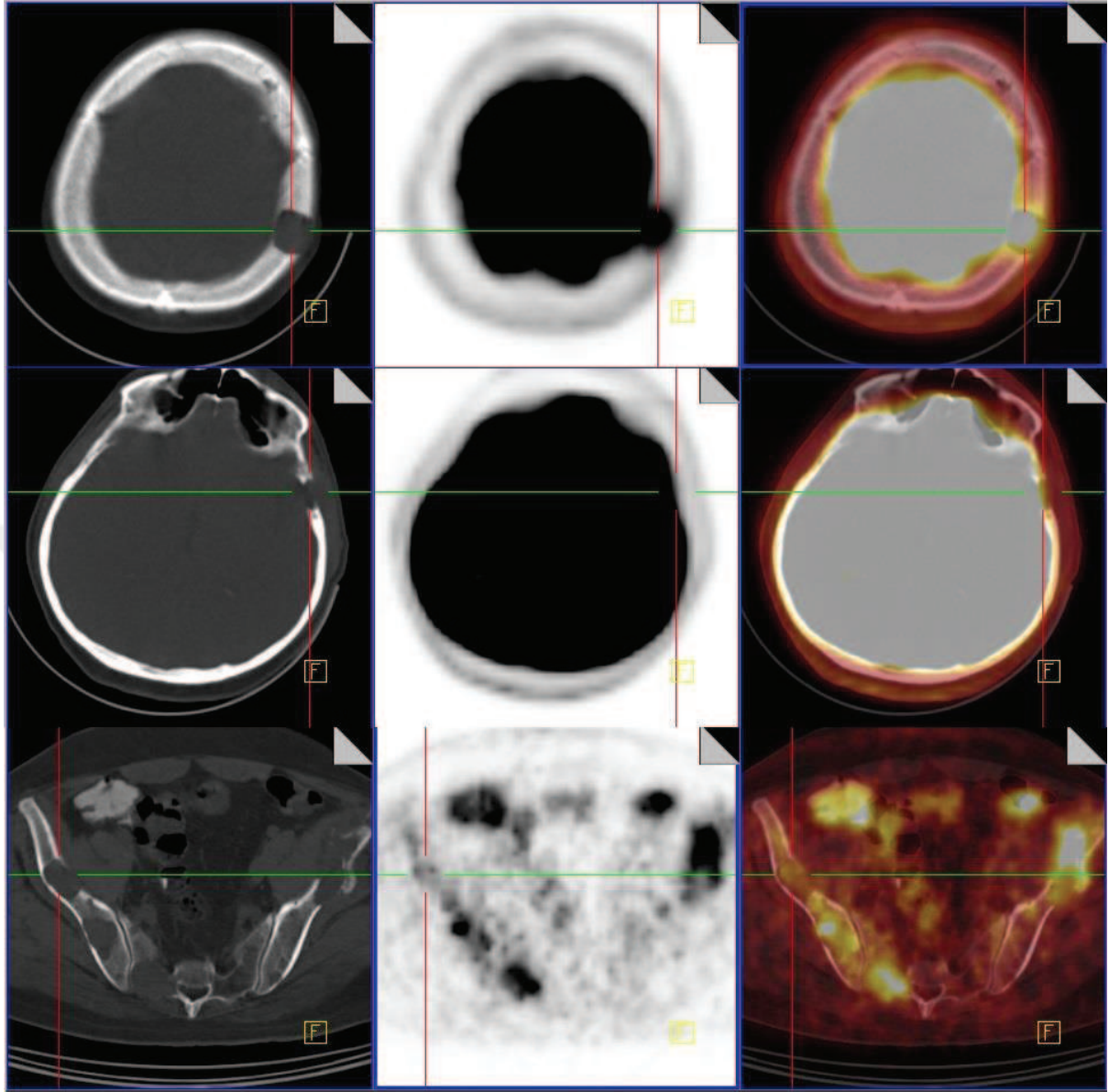
Resim 3. 65 yaşında erkek hasta. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonunda %60 plazma hücresi saptandı. Hemogloblin, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda olan hastanın F-18 FDG PET-BT incelemesinde L1. vertebrada hipermetabolik litik lezyon vardı. Vertebrada non-litik alanlarda da fokal FDG alımı artışları izlenmektedir. Bu lezyon dışında çok sayıda spinal ve ekstrapinal hipermetabolik litik lezyon vardı. **IMPeTUs:** BM (D4), F (D5, x=3) ; Sp (D5, x=2); ExSp (D5, x=3); L (D5, x=3)

(BM D4: kemik iliği aktivitesinin Deauville 4; F (D5, x=3): fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 4-10 adet; Sp (D5, x=2): spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 1-3 adet; ExSp (D5, x=3): ekstrapinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 4-10 adet; L (D5, x=3): litik lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 4-10 adet olduğunu göstermektedir).



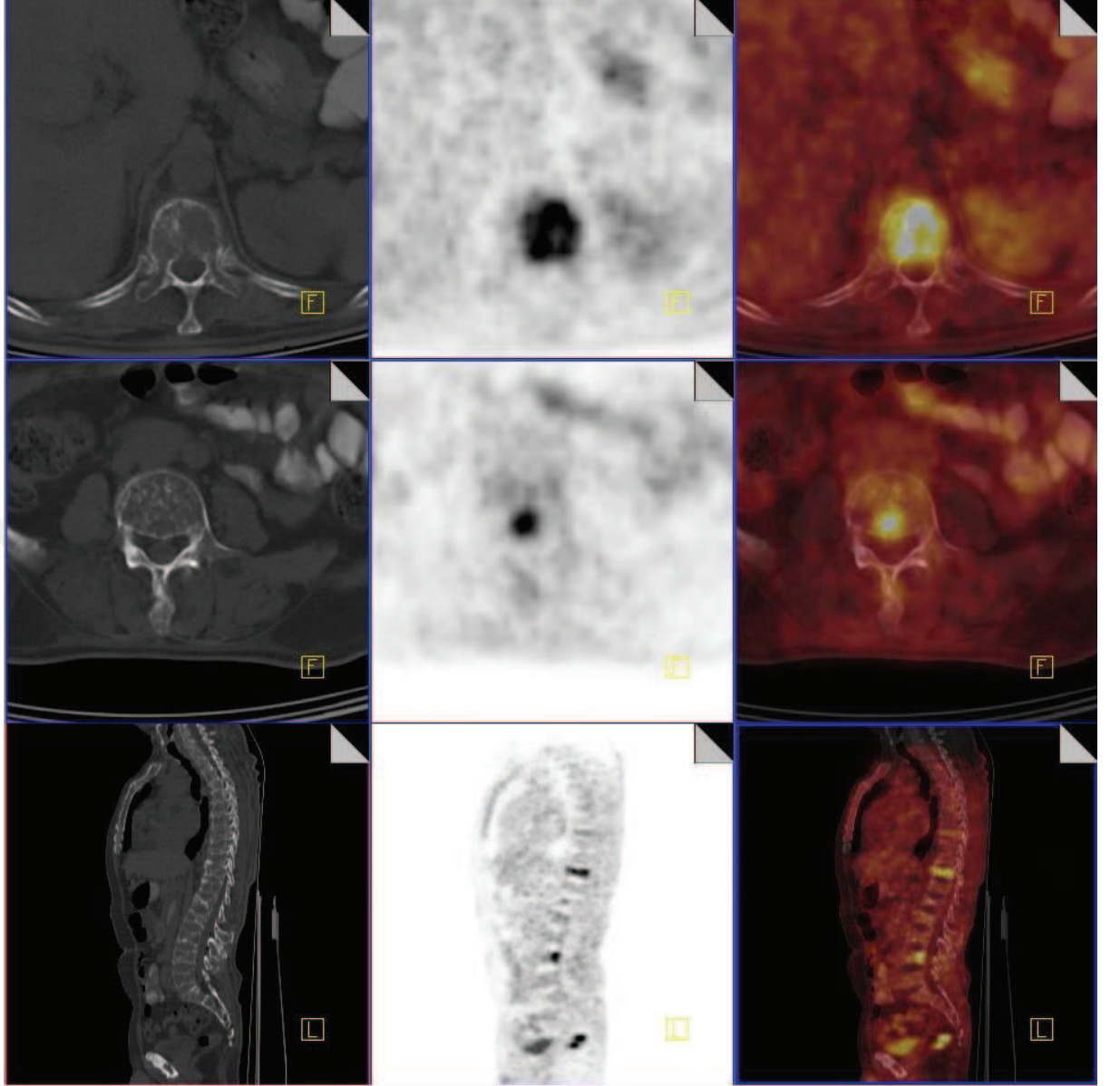
Resim 4. 69 yaşında kadın hasta; sağ omuz ve sağ klavikuladan yapılan biyopsi ile plazmositom tanısı aldı. Kappa/lambda: >100 idi ve anemi vardı. F-18 FDG PET/BT incelemesinde kalvaryumda litik lezyonlar ve en belirgini sakrumda solda ve paramedüller karakterde olmak üzere spinal litik lezyonlar saptandı. **IMPETUS:** BM D3, F (D4, x= 4), K (D4, x=4), Sp (D3, x=3), L (D4, x= 4), PM

(BM D3: kemik iliği aktivitesinin Deauville 3; F (D4, x=4): fokal lezyon aktivitesi Deauville 4 ve 10'dan fazla sayıda; K (D4, x=4): kafatasındaki fokal lezyon aktivitesi Deauville 4 ve 10'dan fazla sayıda, Sp (D3, x=3): spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 4-10 adet; L (D4, x= 4): litik lezyon aktivitesi Deauville 4 ve 10'dan fazla sayıda; PM: en az bir tane paramedüller lezyon olduğunu göstermektedir).



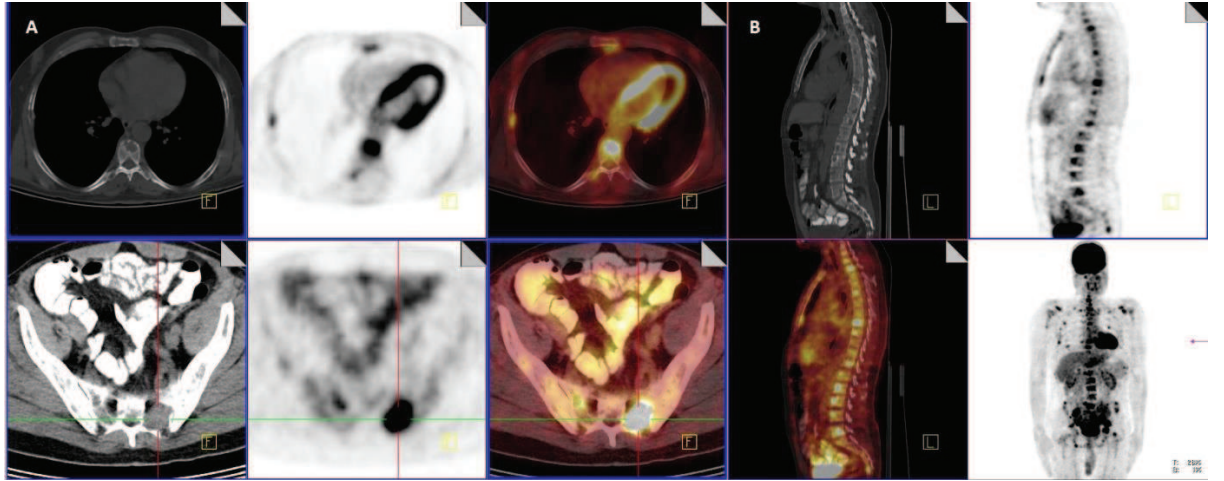
Resim 5. 46 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde ikili üçlü gruplar oluşturan plazma hücreleri ve kemik iliği aspirasyonda % 1-2 plazma hücresi saptandı. Hemoglobin, kalsiyum, kreatinin değerleri normal sınırlarda olan hastanın F-18 FDG PET-BT incelemesinde kalvaryumda, spinal ve ekstraspinal multipl hipometabolik ve hipermetabolik litik lezyon vardı. Ayrıca en belirgini iliak kemikte olmak üzere multipl hipermetabolik paramedüller lezyon vardı. **IMPETUs:** BM (D3), F (D5, x=4); Sp (D4 , x=4), ExSp (D5, x=4), L (D5, x=4), PM, Fr.

(BM D3: kemik iliği aktivitesi Deauville 3; F (D5, x=4): fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla sayıda; Sp (D4, x=4): spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 4 ve 10'dan fazla sayıda; ExSp (D5, x=4): ekstraspinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla sayıda; L (D5, x=4): litik lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla; PM: en az bir tane paramedüller lezyon; Fr: en az bir tane fraktür olduğunu göstermektedir).



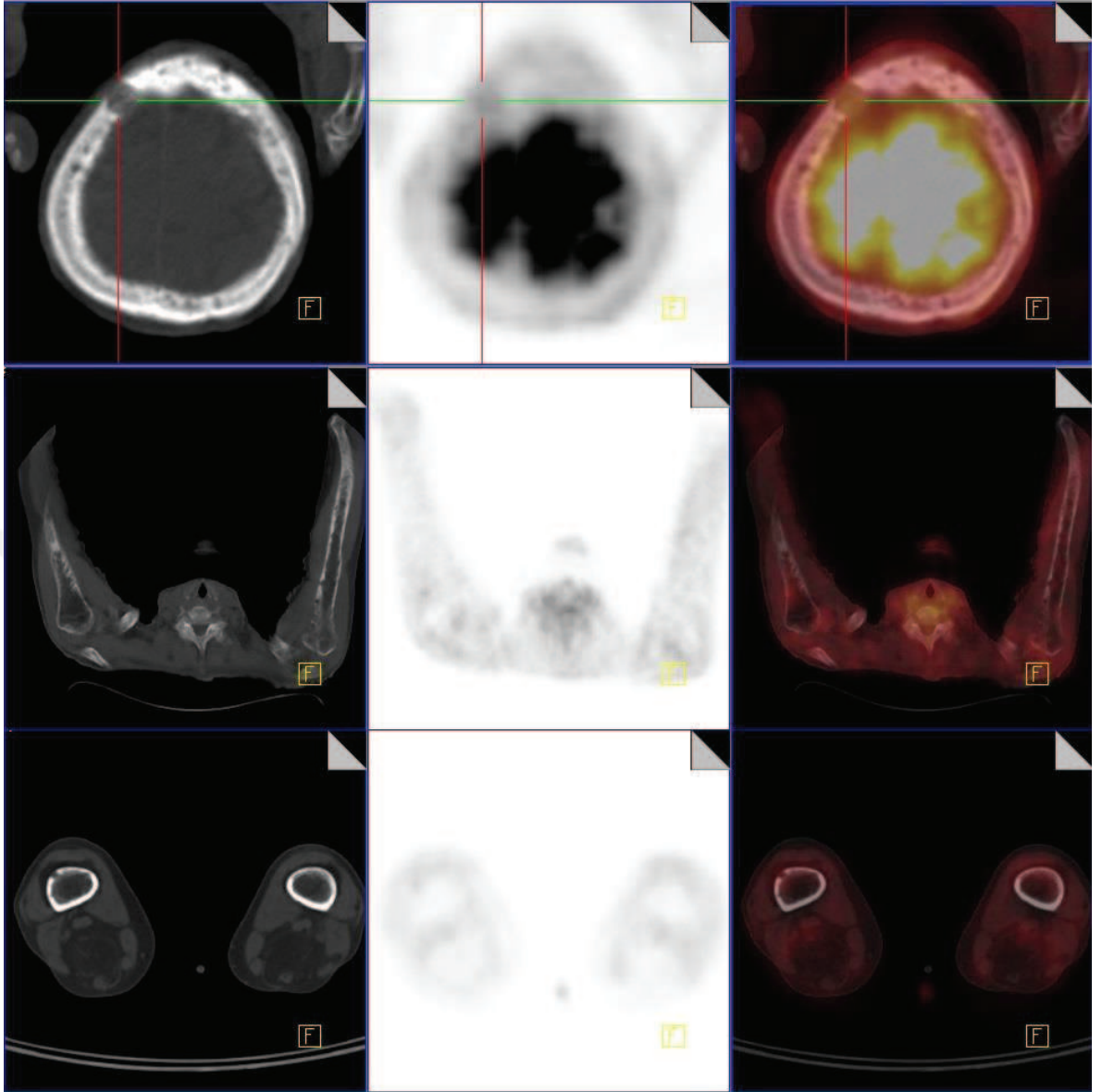
Resim 6. 51 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonda %70 plazma hücresi saptandı. Kappa/lambda >100 (1450) idi ve anemi mevcuttu. F-18 FDG PET/BT incelemesinde milimetrik litik lezyonlar ve kompresyon fraktürleri mevcuttu. **IMPETUs:** BM (D2), F (D5, x=4); Sp (D5 , x=4), ExSp (D2, x=2), L (D5, x=4), Fr.

(BM D2: kemik iliği aktivitesi Deauville 2; F (D5, x=4): fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla sayıda; Sp (D5, x=4): spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla sayıda; ExSp (D2, x=2): ekstras spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 2 ve 1-3 adet; L (D5, x=4): litik lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla; Fr: en az bir tane fraktür olduğunu göstermektedir).



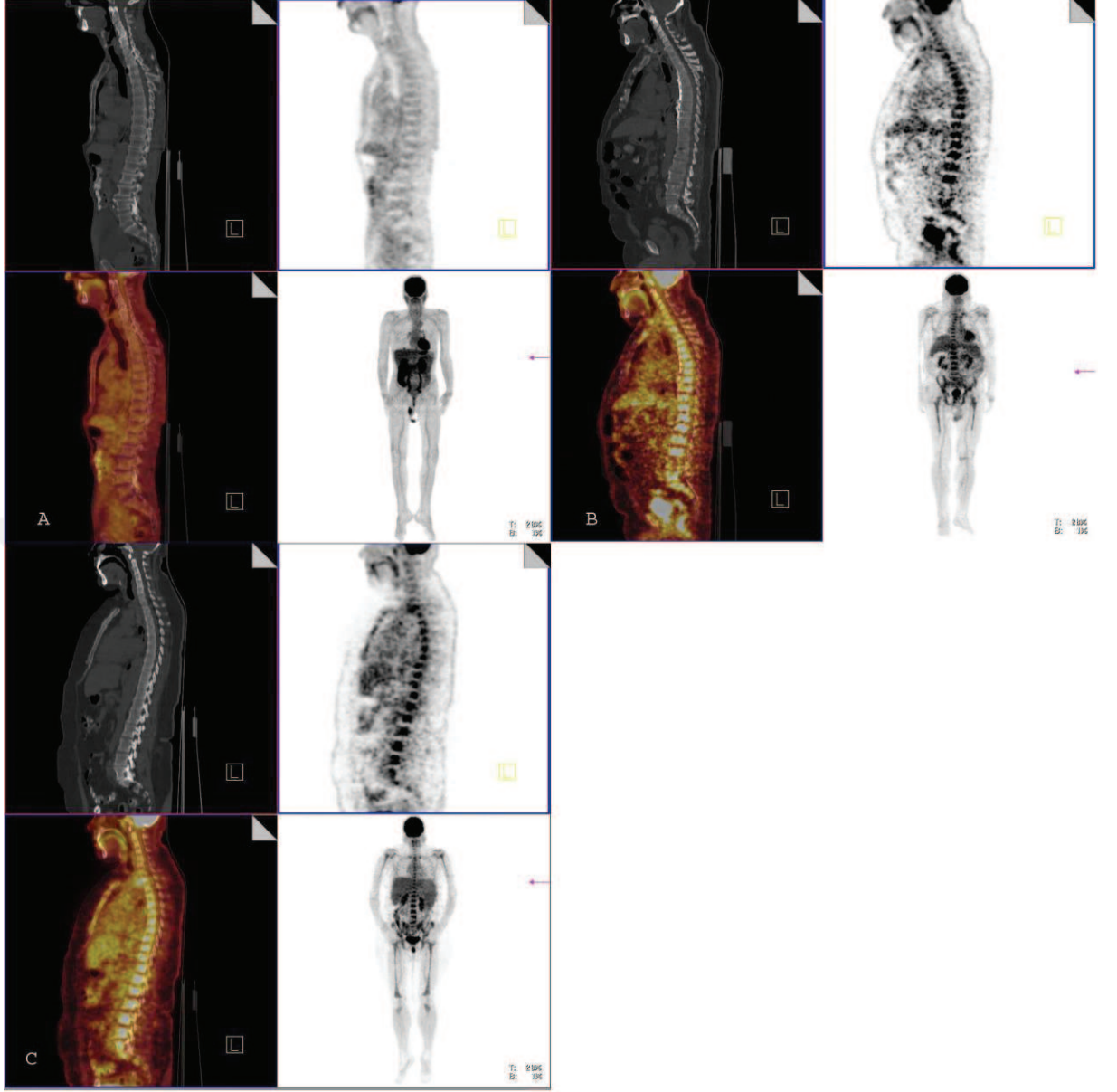
Resim 7. 52 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı aldı. Kemik iliği aspirasyonunda %40 atipik plazma hücresi saptandı. Klinik bulgulara göre SMM olan hastanın F-18 FDG PET/BT incelemesinde iskelet sisteminde yaygın litik lezyon saptandı (A-Transaksiyel görüntüler, B- maksimum intensite projeksiyon görüntüsü). **IMPETUs:** BM (D3), F (D5, x=4), Sp (D5, x=4), ExP (D4, x=4), L (D5, x=4), PM, Fr.

(BM D3: kemik iliği aktivitesinin Deauville 3; F (D5, x=4): fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla sayıda; Sp (D5, x=4): spinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla sayıda; ExP (D4, x=4): ekstrapinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 4 ve 10'dan fazla; L (D5, x=4): litik lezyon aktivitesi Deauville 5 ve 10'dan fazla litik lezyon; PM: en az bir tane paramedüller lezyon; Fr: en az bir tane fraktür olduğunu göstermektedir).

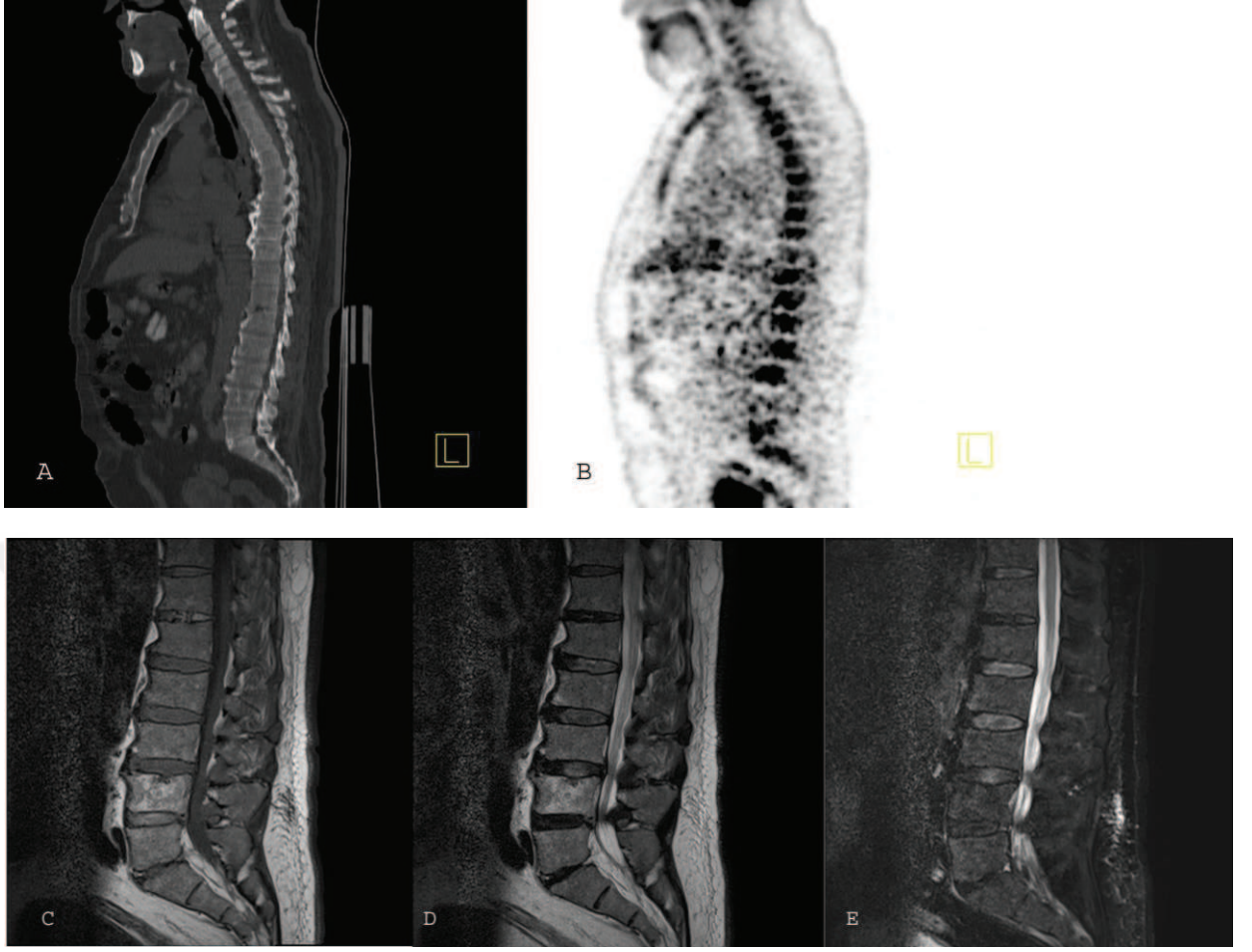


Resim 8. 80 yaşında kadın hasta. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücreli myelom tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyonunda %80 atipik plazma hücresi vardı. Kappa/lambda>100 (160,6) idi. Anemi ve hiperkalsemi vardı. F-18 FDG PET/BT incelemesinde yağın litik lezyonlar vardı. **IMPETUs:** BM (D4), F (D3, x=4); K (D3, x=4), ExSp (D1, x=4), L (x=4).

(BM D4: kemik iliği aktivitesi Deauville 4; F (D3, x=4): fokal lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 10'dan fazla sayıda; K (D3, x=4): kafatasındaki fokal lezyon aktivitesi Deauville 3 ve 10'dan fazla sayıda, ExSp (D1, x=4): ekstrapinal fokal lezyon aktivitesi Deauville 1 ve 10'dan fazla sayıda; L (D3, x=4): litik lezyon aktivitesi Deauville 3 ve litik lezyon sayısının 10'dan fazla olduğunu göstermektedir).



Resim 9. Kemik iliği aktivitesi diffüz olarak artmış hastalar. A’da MGUS grubunda Fe eksikliğine bağlı anemisi olan (Hb değeri 6,0) ve kemik iliği aspirasyonunda plazma hücresi %1 bulunan; B’de MM grubunda iskelet sisteminde fokal odak bulunmayan, anemisi olmayan (Hb değeri 10,9) ve kemik iliği aspirasyonunda plazma hücresi %60 bulunan; C’de MM grubunda fokal odak bulunmayan, anemisi olan (Hb değeri 9,6) plazma hücre sayısı %30 bulunan hastalara ait sagittal F-18 FDG PET, BT ve füzyon görüntüleri. IMPeTUs’a göre BM Deauville skorları sırasıyla D2, D4 ve D4.



Resim 10. 73 yaşında erkek hasta; Kemik iliği biyopsisinde geniş tabakalar oluşturan plazma hücre infiltrasyonu ve kemik iliği aspirasyonda % 40 plazma hücresi saptandı. Hemogloblin, kalsiyum, kreatinin değerleri normal sınırlarda olan hastanın F-18 FDG PET-BT incelemesinde BT bulguları normal, kemik iliği düzeyinde diffüz FDG alımı artışı vardı (A, B). MRG çalışması T1 (C), T2 (D) ve STIR (E) sekanslarında L4.vertebrada hemanjiom ile uyumlu değişiklikler dışında patolojik bulgu saptanmadı **IMPeTUs: BM (D4).**

5. TARTIŞMA

Multipl Miyelom kemik iliğinde klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Diffüz kemik iliği infiltrasyonundan fokal kemik lezyonlarına veya ekstremiteler tutulumuna kadar değişen çeşitli hastalık paternleri ile karşımıza çıkabilir (138).

Malign plazma hücrelerinin kemik ve kemik iliğindeki proliferasyonu ağırlı osteolitik lezyonlara neden olur. Kemik tutulumunun patolojik fraktürler gibi giderek artan ağrı ve iskelet instabilitesine neden olan önemli klinik etkileri vardır. Vertebral osteolitik lezyonlara bağlı oluşabilecek spinal kord basısı ya da radikülopatiyeye bağlı nörolojik problemler morbiditeye neden olur. Kemik iliği infiltrasyonunun doğru değerlendirilmesi, kemik lezyonlarının ve ekstremiteler hastalığının tespiti MM değerlendirilmesinde çok önemlidir (139).

Miyelom'un yaklaşık %75'sinde non-IgM tipi ağır zincir (IgG, IgA, IgD) ve %16'sında monoklonal serbest hafif zincir artışı vardır. Hastaların %2'sinde biklonal tipte ve %0,5'inde IgM tipi monoklonal ağır zincir artışı olup %6,5'unda immünfiksasyonda Ig piki görülmez (27).

Çalışmamızda MM hastalarının %89'unda non-IgM tipi ağır zincir (IgG, IgA, IgD), %11'inde monoklonal serbest hafif zincir tipi immunglobulin gammopati vardı. Ağır zincir oranı hafifçe yüksek olmakla birlikte literatüre benzer olarak değerlendirilebilir. MGUS tanılı hastaların tamamında, SMM tanılı hastalarda ise ağırlıklı olarak (%78) non-IgM tipi ağır zincir artışı saptandı.

Semptomatik miyelom 'CRAB' olarak isimlendirilen anemi, hiperkalsemi, kemik lezyonları, renal yetmezlik gibi son organ hasarı bulguları ile karakterizedir. Bu hastalarda en yüksek oranda kemik lezyonları (%79) ve daha düşük oranlarda sırasıyla anemi, kreatinin yüksekliği ve kalsiyum yüksekliği bulunur (140).

Son organ hasarı bulguları yönünden değerlendirildiğinde çalışmamızda MM'da en fazla tutulum (%68) gösteren organ kemik idi. Takiben anemi, kreatinin yüksekliği ve kalsiyum yüksekliği izlenmiş olup bulgularımız literatürle uyumlu idi (140).

Kreatin yüksekliği saptanan MGUS tanılı 3 hastada izlenen kreatinin yüksekliği renal hastalığa bağlı idi. Bu grupta 1 hastada da demir eksikliğine bağlı olarak anemi vardı.

Multipl Miyelom'lu hastalarda kemik survey litik lezyonların tespitinde, evrelemede ve takibinde yıllardır kullanılmaktadır. Yumuşak doku ve kaburgaların süperpoze olabilmesinden dolayı özellikle vertebralarda bulunan kemik lezyonlarını yanlış tahmin edebilir. Düşük duyarlılığın yanısıra miyelomatöz kemik tutulumunu benign osteopenik kemik lezyonlarından ayırt etmede düşük spesifiteye sahiptir ve benzer şekilde miyeloma bağlı ya da kemik kaybı ile giden benign durumların neden olduğu osteoporotik vertebral fraktürleri ayırt edemez (77,78). Ayrıca litik kemik lezyonları ancak trabeküler kemikte %30' dan fazla tutulum ve kayıp olduğunda konvansiyonel kemik grafisinde görünür olduğundan bu yöntemle hastalığın erken tespiti zordur. (79). Yeni görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkışı ile IMWG 2003 yılında Multipl Miyelom'da kemik hastalığı varlığını daha net ortaya koyabilmek için tanısız görüntülemelerde MRG, BT ya da F-18 FDG PET/BT gibi modalitelerin de kullanılabileceğine karar vermiştir. Ayrıca şüpheli SMM hastalarının hepsinde olanak ve kullanılabilirliğe göre F-18 FDG PET/BT, düşük doz tüm vücut BT ya da tüm vücut / vertebra MRG görüntülemelerinden herhangi birinin kullanılmasını önermiştir (1). Güncellenen IMWG kriterlerinde; kemik surveyde görünür olmasına bakılmaksızın BT veya F-18 FDG PET/BT'de bir ya da daha fazla osteolitik kemik destrüksiyonu (≥ 5 mm) görülmesi MM'da kemik hastalığı varlığı olarak kabul edilmiş olup F-18 FDG PET/BT'de artmış tutulumun tek başına MM tanısı için yeterli görülmeyeceği ve çalışmanın BT kısmında altta yatan osteolitik kemik destrüksiyonunun gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir (15).

Evreleme amacıyla 1975'ten beri kullanılan DSS kriterleri de 2006 yılında F-18 FDG PET/BT ve/veya MRG yöntemleri eklenerek DSS Plus adıyla revize edilmiştir (10).

Nanni ve ark. F-18 FDG PET/BT ile saptanan lezyonları sayı ve lokalizasyon açısından kemik survey ve MRG ile karşılaştırdıkları MM tanılı 28 hastayı içeren çalışmalarında olguların 16'sında (%57) F-18 FDG PET/BT ile kemik surveyden daha fazla sayıda lezyon saptamışlar. Ayrıca F-18 FDG PET/BT'de bir veya daha fazla kemik lezyonu saptanan 16 hastanın 9'unda kemik survey tümüyle negatif bulunmuş. Aynı çalışmada F-18 FDG PET/BT ile MRG karşılaştırıldığında; 7 hastada (%25) F-18 FDG PET/BT'de MRG'den daha fazla sayıda kemik lezyonu (tümü MRG'nin görüntü alanı dışında olan) saptanmış. Hastaların 14'ünde (%50) vertebra ve pelvisde F-18 FDG

PET/BT ve MRG ile aynı sayıda lezyon bulunmuş. Kalan 7 hastada (%25) ise vertebralarda F-18 FDG PET/BT negatif iken MRG’de kemik iliğinde infiltratif patern görülürken F-18 FDG PET/BT’de vertebral kolonda fizyolojik olarak değerlendirilmesi gereken düşük düzeyde diffüz F-18 FDG alımı artışı saptanmış (141).

Fonti ve ark. F-18 FDG PET/BT ile vertebra ve pelvis MRG’nin tanıya katkısını araştırdıkları 33 MM hastasını içeren prospektif bir çalışmalarında F-18 FDG PET/BT’de hastaların 32’sinde (%97) patolojik bulgu saptanmasına karşın (MRG’nin görüntü alanı dışında olan), MRG’de hastaların ancak 27’sinde (%82) patolojik bulgu saptamışlar. Vertebra ve pelvis bölgelerindeki fokal lezyonların tespitinde ise her iki görüntüleme modalitesi ile benzer sonuçlar bulunmuş (142).

Zamagni ve ark. F-18 FDG PET/BT ile vertebra-pelvis MRG ve kemik surveyi karşılaştırdıkları 46 yeni tanı MM hastasını içeren prospektif çalışmalarında kemik hastalığının değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT’nin 21 hastada (%46) kemik surveyden üstün olduğunu rapor etmişler. Ayrıca MRG ile F-18 FDG PET/BT karşılaştırıldığında hastaların 16’sında (%35) F-18 FDG PET/BT’de MRG’nin görüntü alanında olmayan sahalarda miyelomatöz hastalık bulunmuş. Vertebra ve pelvisteki miyelomatöz kemik lezyonlarının tespitinde ise 32 hastada (%70) F-18 FDG PET/BT ve MRG uyumlu olmakla birlikte 14 hastada (%30) F-18 FDG PET/BT negatif iken MRG’de kemik iliği tutulumu saptanmış (143).

Durie ve ark. F-18 FDG PET’in klinik yararlılığını araştırdıkları çalışmalarında önceden tedavi edilmemiş 16 aktif miyelom hastasının 4’ünde (%25) pozitif F-18 FDG PET bulgularına karşı kemik surveyde patolojik bulgu saptamamışlar (144).

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında kemik surveyde yanlış negatif olgular saptandı. Kemik survey normal olan hastaların 9’unda (%36) F-18 FDG PET/BT ve/veya MRG’de patolojik odak vardı. Kemik surveyi patolojik olan olguların tamamında F-18 FDG PET/BT’de patolojik bulgu saptandı. Ancak bu olguların 1’inde MRG, lezyonun ilgi alanı dışında olması nedeniyle normal olarak değerlendirildi. MRG ve F-18 FDG PET/BT karşılaştırıldığında MRG normal olan olguların 3/20’sinde (%15) F-18 FDG PET/BT’de patolojik bulgular saptanırken (MRG yanlış negatifliğinde etken lezyonların MRG’nin ilgi alanı dışında olmasıydı), MRG’de patolojik odak saptanan hastaların 4/23’ünde (%17) F-18 FDG PET/BT’de patolojik lezyon saptanmadı.

Çalışmamızda litik lezyon saptanan hastaların 10/44'ünde (%23) lezyonlar sadece kalvaryum ve/veya ekstras spinal kemiklerdeydi. Bu durum bölgesel MRG'nin (lumbal ya da lumbosakral) en önemli dezavantajı olarak görünmektedir. Diğer taraftan MRG'de saptanan bazı fokal odakların F-18 FDG PET/BT'de karşılığı yoktu. Bu hastalarda izlenen diffüz kemik iliği aktivitesi görünümün nonspesifik olması nedeniyle F-18 FDG PET/BT'de patolojik olarak değerlendirilmedi.

Pozitif F-18 FDG odakları ile BT'deki litik lezyon görünümü arasındaki korelasyon iskelet alanlarındaki miyelomatöz tutulumla ilişkin tanısal doğruluğu artırır. Bununla birlikte F-18 FDG pozitif fokal odakların hepsinde BT'de litik lezyon yoktur ancak BT'de görülme de F-18 FDG pozitif odakların varlığı metabolik olarak MM'daki patolojik kemik iliği sürecini yansıtabilir. Bu bize MM hastalarında miyelomatöz lezyonları kemik yıkımı gerçekleşmeden önce saptayarak kemik ile ilgili olayları önleme imkanı sunabilir (145). Güncel kılavuzlarda F-18 FDG PET/BT çalışmalarında MM tanısı için litik lezyonun gösterilmesi istenmektedir (15).

Sachpekidis ve ark. F-18 FDG PET/BT'nin MM tanısındaki değerini araştırdıkları 40 hastayı içeren çalışmalarında F-18 FDG PET/BT'de 265 adet FDG pozitif odak varken düşük doz BT'de sadece 130 adet litik lezyon ile görülmüş. Tespit edilen kemik iliği infiltrasyonu ile F-18 FDG PET/BT'de saptanan fokal lezyon sayısı arasında belirgin bir ilişki bulunmamış (145).

Çalışmamızda litik lezyon saptanan hastaların 4'ünde bazı fokal F-18 FDG odaklarının BT karşılığı yoktu. Bu bulgu osteolizis başlamadan önce F-18 FDG/PET ile patolojik miyelomatöz sürecin saptanabileceğini göstermektedir.

Litik kemik lezyonları, vertebra ya da kot fraktürlerinden ileri gelen sırt ya da göğüs ağrısı tablolarının hastaların yaklaşık %60'ında görüldüğü ve MM'daki osteolitik lezyonlarda sıklıkla görülen kemik fraktürlerinin ağrıya neden olduğu bilinmektedir (27).

Çalışmamızda litik kemik lezyonu izlenen yaklaşık 2 hastadan birinde (%48; 21/44) en az bir adet paramedüller lezyon ve MM tanısı almış 65 hastanın 11'inde en az bir adet fraktür saptandı. Bu durum MM hastalarında komşu dokulara bası veya infiltrasyona bağlı değişiklikler ve ağrıya neden olarak yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen paramedüller lezyon ve fraktürlerin MM hastalarında göz önüne alınması gereken önemli klinik durumlar olduğunu göstermektedir.

Klinik olarak Soliter Plazmositom tanısı alan hastalarda F-18 FDG PET/BT ile ek lezyonlar saptanması ile tanı değişikliği olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir:

Nanni ve ark. 28 yeni tanı MM hastasında saptanan lezyon sayısı ve lokalizasyonu açısından F-18 FDG PET/BT ile kemik survey ve MRG bulgularını karşılaştırdıkları 16 hastayı içeren çalışmalarında kemik surveyde soliter plazmositom saptanan 1 hastada F-18 FDG PET/BT’de ikinci bir lezyon saptandığı için tanının MM olarak değiştiğini rapor etmişler. Ayrıca F-18 FDG PET/BT ile MRG’den daha fazla lezyon saptanan 7 hastadan (saptanan lezyonlar MRG’nin görüntü alanı dışında) 1’inde F-18 FDG PET/BT’de ikinci lezyon saptandığı için tanı soliter plazmositom iken MM olarak değişmiş (142).

Schirrmeister ve ark. nın F-18 FDG PET/BT’nin hasta yönetimine etkisini araştırdıkları çalışmalarında soliter plazmositom tanılı 2 hastada F-18 FDG PET/BT’de kemik surveyde kaçırılan ek odaklar tespit edildiğinden tanı MM olarak değişmiş (11).

Çalışmamızda benzer şekilde MRG ile servikal 3. ve lumbal 5. vertebralar ile sakrumda saptanan lezyon nedeniyle soliter plazmositom tanısı alan 3 hastada F-18 FDG PET/BT ile saptanan ek lezyonlar nedeniyle tanı MM olarak değişti.

Düşük düzey SMM ve MGUS’da negatif F-18 FDG PET/BT bulguları vardır. F-18 FDG PET/BT’de artmış metabolik aktivite ve dolayısıyla artmış FDG tutulumu izlenmez. Diffüz kemik iliği aktivitesi artışı veya fokal lezyon yoktur. Bununla birlikte bu malignite prekürsörü durumlarında, zayıf fokal ya da diffüz şüpheli FDG uptake anomalileri progresyon riski gösterebileceğinden yakın takip gerektirir.

Çalışmamızda MGUS ve SMM hastalarında şüpheli olabilecek fokal metabolik aktivite artışı yoktu. Ancak diffüz kemik iliği aktivitesi değeri mediastinal kan havuzu aktivitesinin üzerinde olup (Deauville skor 3) MM grubuna benzer idi. Çalışmamız bu hastaların takibini içermediğinden progresyon riski göstergesi olarak değeri araştırılmadı.

Multipl Miyelom hastalarında F-18 FDG PET’de kemik iliğinde diffüz, fokal ya da fokal ve diffüz artmış F-18 FDG tutulumu şeklinde bulgular izlenebilir. Sadece diffüz kemik iliği aktivitesi artışının varlığı en önemli sorunlardan biridir. Anemi, enfeksiyon, kemoterapi gibi nedenlere bağlı olabilecek reaktif kemik iliği hiperplazisini MM’a bağlı patolojik görünümünden ayırt etmek zordur.

Schirrmeister ve ark. 43 hastada miyelom lezyonlarının tespitinde F-18 FDG PET'in doğruluğunu ve hasta yönetimine etkisini inceledikleri çalışmalarında kemik iliğinde fokal ya da mikst (fokal ve diffüz) F-18 FDG tutulum paterni olan hastaların tümünde kemik iliği biyopsisinde yüksek plazma hücre sayısı ya da artmış paraprotein düzeyi ile aktif hastalık olduğunu rapor etmişler. En az bir fokal lezyonu olan hastalarda pozitif prediktif değer (PPV) %100 iken diffüz kemik iliği tutulumu olan hastalarda PPV sadece %75 olarak bulunmuş. Fokal F-18 FDG tutulumunun aktif hastalığın güvenilir bir bulgusu olduğunu ancak sadece diffüz kemik iliği tutulumunun aktif hastalığın güvenilir göstergesi olmadığını rapor etmişler (11).

Sachpekidis ve ark. Kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu oranı ile kemik iliğindeki F-18 FDG tutulum paterni (negatif, fokal, diffüz ya da mikst) arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında F-18 FDG negatif görüntülemesi olan hastalarda %12,4 oranında (5 hasta; ortalama %8) kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu varken, fokal iskelet lezyonu olan hastalarda %32,8 oranında (15 hasta; ortalama %15) kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu ve diffüz kemik iliği tutulumu olan hastalarda %25 oranında (5 hasta; ortalama %19) kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu ve mikst tutulum paterni (fokal odak ve diffüz aktivite) varlığında en yüksek oranda kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu yüzdesi %45,7 (15 hasta; ortalama %46) saptadılar (146). Çalışmamızda MGUS, SMM ve MM hastalarında benzer diffüz kemik iliği F-18 FDG aktivitesi saptandı. Ancak Deauville skor 5 kemik iliği aktivitesi sadece MM grubundaydı ve 4 MM hastasında bu düzey saptandı. MRG ile patolojik odak izlenen 4 hastada F-18 FDG PET/BT'de diffüz kemik iliği aktivitesi artışı vardı (DV skor 3,3,4 ve 5). Buna karşılık MRG ve F-18 FDG PET/BT normal olarak değerlendirilen 17 hastada ise benzer şekilde artmış kemik iliği F-18 FDG aktivitesi artışı saptandı (3 hastada DV skor 4; 9 hastada DV skor 3; 5 hastada DV skor 2).

Sager ve ark. 42 hastada F-18 FDG PET/BT'nin başlangıç tanı anında miyelomatöz kemik iliği tutulumunun saptanmasındaki rolünü ve kemik iliğindeki en belirgin lezyon alanına çizilen ROI ile elde edilen SUVmaks ile kemik iliği sellülaritesi ve plazma hücresi oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında SUVmaks değeri ile kemik iliği sellülaritesi ve biopsi örneklerindeki plazma hücresi oranı arasında anlamlı korelasyon ($r = 0.54$ ve $r = 0.74, P < 0.01$) bulmuşlar. Buna göre F-18 FDG PET/BT pozitif ve SUVmaks değerleri başlangıç tanı anında yüksek olan hastaların F-

18 FDG PET/BT görüntüleme ya da MRG ile takip edilebileceğini ve takip periyodunda kemik iliği biyopsisinin gerekli olmayabileceği sonucuna vardılar (146).

Rauf Haznedar ve ark. 61 MM ve plazmositom hastasını içeren çalışmalarında kemik iliği SUVmaks değeri ile kemik iliği plazma hücresi yüzdesi arasında korelasyon ($r=0.30$, $p=0.02$) bulmuşlar. ROC analizinde F-18 FDG PET/BT taramada saptanan kemik iliği SUVmaks >2.05 değerinin güçlü bir şekilde kemik iliğinde $>\%30$ plazma hücresi varlığını öngördüğü belirtmişler (sensitivite $\%71,9$ ve spesifite $\%58.2$, $p=0.04$) (148). Çalışmamızdaki bulgulara benzerdi.

Çalışmamızda diffüz kemik iliği F-18 FDG aktivitesi (SUVmaks değerleri) ile kemik iliği plazma hücre aspirasyon yüzdesi ($r=0,32$; $p=0,002$) ve diffüz kemik iliği Deauville skoru ile kemik iliği plazma hücre aspirasyon yüzdesi arasında ($r=0,26$; $p=0,01$) korelasyon vardı. Multipl miyelom grubunda kemik iliği plazma hücre aspirasyon yüzdesi ile fokal odakların metabolik aktiviteleri (SUVmaks ve Dv skorları) arasında korelasyon saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon yüzdesi ile litik lezyon sayısı arasında da anlamlı ilişki yoktu ($r=-0,16$; $p=0,30$).

Tedavi edilmemiş yeni tanı konmuş 61 hastada (55 MM ve 6 plasmositom) kemik iliği SUVmaks değeri ile plazma hücre yüzdesi ve bazı tümör yükü parametreleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada kemik iliği SUVmaks değeri ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0.189$, $p=0.106$) (147).

Silvia Park ve ark. çalışmalarında litik lezyon sayısının hem prognoz hem de B2M, LDH, anemi gibi parametrelerle ilişkili olduğunu; SUVmaks <4 ve >4 olan gruplar arasında klinik özellik farklılığı yokken, litik lezyon sayısı <3 ve >3 olan gruplar arasında klinik özelliklerde belirgin farklılıklar olduğunu saptamışlar. Tanı anında saptanan anemi bulguları ile F-18 FDG PET/BT’de fokal lezyon sayısı >3 arasında uyum olduğunu bildirmişler ($p = 0.048$) (148).

Çalışmamızda MM grubunda Hb değeri diğer gruplara göre düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup MM’daki kemik iliği değişiklikleri ile açıklanabilir (149).

Kemik lezyonları MM’da litik karakterde olup osteosklerotik lezyon nadir görülür (150).

Durie-Salmon Plus kriterlerine göre litik lezyon sayısının artışı hastalık evresini artırmakta olup kötü prognoz göstergesidir. Çalışmamızda litik lezyon sayısı ve fokal

odak SUVmaks değeri ile incelenen tümör yükü göstergeleri arasında ilişki saptanmadı. Ancak litik lezyon sayısı ile lezyon SUVmaks değeri arasında ($r=0,45$; $p=0,002$) ve litik lezyon sayısı ile lezyon Deauville skoru arasında ($r=0,50$; $p<0,001$) korelasyon vardı. Bu da metabolik olarak daha aktif tümörlerin daha agresif seyrettiğini gösteren bir bulgu olarak gösterilebilir.

Patolojik odakta olan akümüasyonu, F-18 FDG PET çalışmasında en iyi ifade eden parametrelerin başında SUVmaks değeri gelmektedir. Tümör agresifliği ve prognoz ile SUVmaks değeri arasında birçok kanser türünde ilişki vardır. Ancak SUVmaks değeri MM tanılı hastalarda bu amaçla kullanılabilir bir parametre olmayabilir. Çalışmamızda lezyon SUVmaks değeri 1,23-15,75 (Deauville skoru 2-5) arasında değişti. Ortanca SUVmaks değeri 4,9 idi. Bazı hastalarda genellikle normal aktivite olarak kabul edilen mediastinal aktivitenin altında değerler saptandı. Bazı hastalarda ise hem yüksek SUVmaks değerleri olan litik lezyonlar hem de mediastinal kan havuzu ya da karaciğer aktivitesinin altında SUVmaks değerleri olan lezyonlar saptandı. Tedavi sonrası hipometabolik litik lezyonlar izlenmekte ve bu durum tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak, hastalarımızın hiçbiri tedavi almadığından bu durum hipometabolik ya da düşük SUVmaks değerine sahip litik odakların önceden aktif iken spontan değişim ile inaktif hastalığa dönüşümü olarak açıklanabilir. Ayrıca hücrel değişikliklere bağlı olarak glikoz metabolizmasının azalması da bir diğer etkidir (151).

Okasaki M ve ark F-18 FDG, C-11 metionin (C-MET) ve C-11 tiyotimidin (C-4DST) ile alınmış PET görüntülerini karşılaştırdı. Glikoz metabolik aktivitesi, aminoasit metabolizması ve proliferatif aktivite sırasıyla F-18 FDG, C-MET ve C4DST ile görüntülendi. C-MET tutulumu, hücrel proliferasyon ve protein sentezini gösterir. C-4DST tutulumu ise timidin kinaz aktivitesini göstermekte olup DNA sentezi dolayısıyla proliferasyon ile ilişkilidir. Bu çalışmada tedavi almamış hastalarda F-18 FDG ile negatif ya da equivocal (şüpheli) saptanan 4 litik lezyon C- MET ile pozitif idi. Glikoz aktivitesi düşük olan odakların F-18 FDG ile yanlış negatif olarak değerlendirilebileceği gösterildi (152).

Multipl Miyelom'da önemli sorunlardan birisi de tedaviye yanıtın görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesidir. Bu amaçla kullanılan MRG'de başarılı tedaviye rağmen anomaliler 9-12 ay devam edebilir (10). Kemik surveyde de litik lezyonlar bir

kez geliştiğinde fonksiyonel iyileşme olsa bile devam eder (153). Görüntüleme yöntemleri içerisinde tedaviye yanıtının en erken saptanabildiği yöntem bazal çalışmada litik lezyonlarda yeterli F-18 FDG tutulumu olan hastalarda, F-18 FDG/PET görüntülemidir. Lezyonların metabolik aktivitesi tedaviden sonra hızlıca azalır. Devam eden F-18 FDG pozitifliği erken relaps ile korelasyon gösterir. Tedaviye yanıtın göstergesi olan metabolik aktivite azalması F-18 FDG PET’de SUVmaks değeri ile belirlenir (151).

Çalışmamız tedavi almayan hastaları içerdiğinden tedavi yanıtı değerlendirmesi yapılamadı.

Çalışmamızda F-18 FDG PET görüntülerinde diffüz kemik iliği aktivitesini ve fokal odakların metabolik aktivitesini SUVmaks değeri ve İtalyan miyelom çalışma grubu (IMPETUs) modifiye Deauville kriterleri ile değerlendirdik. Lezyon SUVmaks değeri ile lezyon Deauville skoru arasında ($r=0,86$; $p<0,001$) korelasyon vardı. Deauville skorunun lezyon aktivitesini tanımlaması takipte oldukça önemlidir. Lezyon SUVmaks birçok faktörden etkilenebileceği ve bu nedenle her zaman doğruyu yansıtmayabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Radyofarmasötüğün ekstrasvazasyonu (tüm vücut dağılımını etkiler), obezite (bu nedenle vücut ağırlığı yerine yağsız vücut ağırlığını kullananlar vardır), F-18 FDG enjeksiyonundan görüntülemeye kadar geçen zaman aralığı, SUVmaks hesaplamasında kullanılan ROI’nin boyutu ve serum glikoz seviyesi SUVmaks değerini etkileyebilir (120). Bu değişkenler gerek lezyon alanlarının gerekse fizyolojik tutulum alanlarının F-18 FDG alımını etkilediğinden lezyonları SUVmaks a göre takip etmek bazı dezavantajlar içermektedir ve bu durum özellikle farklı merkezlerde yapılan çalışmaların karşılaştırılmasında dezavantaj oluşturmaktadır. Deauville skorlaması bu değişkenlerden daha az etkilendiğinden MM’da da kullanılabilirliği düşünüldü. İtalyan miyelom çalışma grubu yaptıkları multisentrik çalışmada Deauville skorlamasının kullanılabilirliğini araştırdı ve yaptıkları multisentrik çalışmada başarılı sonuçlar aldı. Çalışmamız karşılaştırmalı verileri içermemekle birlikte Deauville kriterlerinin kullanılmasının pratik olduğunu ve MM’da karşılaştığımız patolojilerin tümünü tanımlandığını saptadık. Deauville’e göre F-18 FDG PET/BT görüntülemeyle ilgili MM hastalarına ilişkin yeni kriterler olarak nitelendirilen IMPeTUs klinik uygulamalarda kullanılabilir.

SONUÇ:

Multipl Miyelom klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Lezyonların tüm vücutta izlenebilmesi, ektramedüller tutulum olabilmesi, iskelet lezyonlarının lokal yaklaşım gerektiren fraktür ve paramedüller hastalıkla seyredebilmesi, sıklıkla tutulum gösteren kalvaryum ve lumbosakral kemikler dışındaki kemiklerde de ihmal edilir olmayan oranda izlenebilmesi nedeniyle tüm vücut değerlendirmenin önemli olduğu bir hastalıktır. Bu amaçla kullanılabilecek yöntemlerin başında PET/BT gelmektedir. F-18 FDG PET/BT ile litik lezyonların saptanması yanı sıra lezyon glikometabolik aktiviteleri ve kemik bulgusu oluşmamış patolojik odakların gösterilmesi mümkün olmaktadır. Çalışmamızda PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlere üstün olduğu, MRG'ye göre çekim alanı dışında lezyon saptanması nedeniyle avantajlı olduğu gösterildi. En önemli kısıtlama ise sadece diffüz kemik iliği aktivitesi artışı gösteren olgulardı. Bunlarda diğer nedenlere bağlı aktivite artışı ile patolojik tutulum ayırt edilemedi. Lezyon metabolik aktivitesinin gösterilmesinde “Deauville skoru” da kolay ve efektif şekilde uygulanabilir bir parametre olarak saptandı. Lezyon metabolik aktiviteleri ile biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı ilişki kurulamadı. Çalışmamızda saptanan hastalar arasındaki litik lezyon aktiviteleri farklılığı ve aynı olguda farklı lezyonlarda izlenen farklı metabolik aktiviteleri açıklanmak için hücresel ve moleküler düzeyde yapılacak çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international myeloma working group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749–57.
2. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta2- microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C reactive protein in multiple myeloma. *Blood.*1993; 81: 3382–87.
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, and Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–20.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA and Melton LJ Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362–9.
5. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ and Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(25): 2582–90.
6. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D.Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol.* 2004;124(6):717-26.
7. Fentress DS, Orrico LA, Kruspe M, Briscoe KS, Laber DA. Multiple myeloma. *Hospital Physician.* 2006; 42:15–25.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics.CA Cancer J Clin. 2015;65(1) : 5-29.
9. Özhan GH. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.02 - Ekim 2016 (<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/77/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>)
10. Durie BG: The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon PLUS staging system. *Eur J Cancer.* 2006; 42:1539-43

11. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, Müller S, Messer P, Bunjes D, Döhner H, Bergman L, Reske SN. "Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET", *Eur J Nucl Med*. 2002; 29:361–366.
12. Lütje S, Rooy JJJ., Croockewit S, Koedam E, Oyen WJG. and Raymakers RA, "Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma," *Ann Hematol*. vol.88, no.12 , pp. 1161–1168,2009.
13. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Maziere B : FDG accumulation and tumor biology.*Nucl Med Biol*. 1998;25:317-322
14. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019–32.
15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzeri A, Weiss B, Leleu X, Zweegman S. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48
16. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, Zappasodi P, Pompa A, Landini B, Cazzola M, Corso A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol*. 2013;91(4):356–60.
17. Rajan AM, Rajkumar SV. Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol*. 2013;91(6):561–2.
18. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood*. 2012; 119 (12) : 2731–7
19. Yorulmaz E, Soysal Ö, Şeker S. Akciğerde kitle ile seyreden nonsekretuar multipl myeloma olgusu. *Türkiye Klinikleri Arch Lung*. 2007;8(1):33-5.
20. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multipl Myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324-339.

21. This National Cancer Institute (NCI) NIH Publication No.08-1575 Revised August 2008.
22. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to radiation dose absorbed by marrow. J Natl Cancer Inst. 1982; 69:323.
23. Atamer T, Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi, 2004, Vol:2, No:1, P:60-69
24. Tombuloğlu M. Myelomun tanı ve tedavisi: klasik yaklaşım, Türk Hematoloji Derneği Myelom Günleri, Ege Üniversitesi İzmir. 2006, (4),s:9-13
25. Riedel DA, Pottern LM, The Epidemiology of Multiple Myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6 :225-247
26. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple Myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B editors. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2004;2583- 2635.
27. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzeri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003; 78(1):21-33.
28. Lichtenstein A, Tu Y, Fady C, Vescio R, Berenson J. Interleukin-6 inhibits apoptosis of malignant plasma cells. Cell Immunol. 1995; 162(2):248-55.
29. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas , leukemia and multiple myeloma in patient with rheumatoid arthritis. J Chron Dis. 1978;31(11): 691-96
30. Bakkus MHC, Van Reit I, De Greef C, Van Camp B, Thielemans K: The clonogenic precursor cell in multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 1995;18(3-4):221-9.
31. Bakkus MHC, Van Reit I, Van Camp B, Thielemans K. Evidence that the clonogenic cell in multiple myeloma originates from a preswitched but somatically mutated B-cell. Br J. Haematol. 1994;87(1): 68-74.
32. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet. 2004; 363(9412): 875–87.

33. Durak B, Gülbaş Z. Multiple myeloma genetics. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2008;1(1): 9-13.
34. Çevigen T. Multipl myelomlu hastalarda HLA sınıf-I ve HLA sınıf-II alel sıklığının araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2005.
35. Yıldız A. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri hematolog olmayanlar için hematolojik maligniteler. Sempozyum dizisi.2005; 45: 249-262.
36. Özsan GH. Biology of multiple myeloma. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2008;1(1): 5-8.
37. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MC, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998; 93:165–76.
38. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med*. 1998; 188(5): 997–1001.
39. Mundy GR, Bertoline DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol*. 1986; 13(3): 291–299.
40. Tricot G, Fassas A. Multiple Myeloma and other plasma cell disorders. In Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, USA.2005; 1501- 1535.
41. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4): 553-68.
42. Albayrak B, Yücel S, Atakanlı LK, Yıldırım A, Konuralp N, Özgüzel H. Sklerozan multiple myelom (Bir olgu nedeniyle).SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesi, İstanbul *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51(1): 33-36.
43. Haznedar R. Plazma hücresi bozuklukları. Ed: Gürler İ, Kadir B, Gültekin S, Serhat Ü. İç Hastalıkları. 1.Cilt, 2. Basım, 2003, Ankara, Güneş Kitapevi, s.1943-1951.

44. Baur A, Stabler A, Nagel D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, Wendtner C, Bachner F, Reiser M. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer*. 2002; 95(6):1334-45.
45. Garrett IR, Durie BG, Nedwin GE, Gillespie A, Bringman T, Sabatini M, Bertolini DR, Mundy GR. Production of lymphotoxin, a bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med*. 1987;317(9):526-32.
46. Foerster J. Multiple Myeloma. Ed: Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrob's Clinical Hematology*. Ninth edition, Philadelphia, London. Lea Febiger. 1993; 2.Volume. pp. 2219-49.
47. Şengül Ş, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: new insight into mechanisms. *Turk J Haematol*. 2004;21(2): 59-70.
48. Osserman EF. Plasma cell myeloma. *N Engl J Med*. 1959;261:952-1006
49. Oyajobi BO, Mundy GR. Pathophysiology of myeloma bone disease. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DS, editor. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. 2. London, UK: Arnold;2004; pp.74–88.
50. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, Schmaldienst S, Dekker F, Verrina E, Jager KJ. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 1200–06.
51. Şahin B, Renal Diseases in multiple myeloma. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2008; 1:65-68.
52. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005; 23(36):9219–9226.
53. Atmaca H. Multiple myeloma hastalarında serum bakır ve çinko düzeylerinin ve bakır/çinko oranının hastalık seyrinde prognostik önemi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Malatya, 2005.

54. Cohen G, Hörl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial.* 2009; 22(4): 369-72.
55. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int.* 1995; 48(4): 1347-61.
56. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma: A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(3):342-55.
57. Ullrich S, Zolla-Pazner S. Immunoregulatory circuits in myeloma. *Clin Haematol.* 1982; 11(1):87-111.
58. Kelleher P, Chapel H. Infections: principles of prevention and therapy. In: Metha J, Singhal S (Eds.). *Myeloma*, London: Martin Dunitz Ltd; 2002;223-239.
59. Oken MM. Multiple myeloma. *Med Clin North Am* 1984; 68:763-764.
60. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennet JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med.* 1996;100(6):624-8
61. Chandy KG, Stockley RG, Leonard RC, Crockson RA, Burnett D, MacLennan IC. Relationship between serum viscosity and intravascular IgA polymer concentration in IgA myeloma. *Clin Exp Immunol.* 1981;46(3):653-61
62. Yetişiğit T. Multipl miyelomlu hastalarda çevresel kan lenfosit alt tiplerinin klinik laboratuvar parametreleri ve prognoz ile ilişkisi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Edirne, 2006.
63. Dönmez A. Multiple myelom ve venöz tromboemboli. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics.* 2008;1(1): 75-82.
64. Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenstrom's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher.* 1999; 3(1):8-19.
65. Pasmantier MW, Azar HA. Extrasketal spread in multiple plasma cell myeloma. *Cancer.* 1969;23(1):167-74.
66. Hoffman R. *Haematology Basic Principle and Practice.* 3. Baskı, New York , Churchill-Livingstone, 2000;2584.

67. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC. Myeloma biology and management. Third edition. Saunders. 2004.
68. Hind CRK, Baitz ML, Pepys MB. Amyloidosis in multiple myeloma and other paraproteinaemias, edited by W Delamore, Churchill Livinstone, Edinburg, 1986:234.
69. Keskin A. Multiple Myelomda Nörolojik sorunlar ve Tedavi Yaklaşımları. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2008;1:69-74.
70. Kyle RA. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. The Oncologist. 1996;1:315-323
71. Alexanian R, Frascini G, Smith L. Amyloidosis in multpl myeloma or without apparent cause. Arch Intern Med. 1984;144(11):2158-60.
72. Bolaman AZ. Multipl myelom tanısı ve tedaviye yanıt kriteri. Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2008; 1(1): 1-4.
73. Dimopoulos M, Kyle R, Femand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac M, Anderson KC, Moreau P. and the behalf of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011; 117(18): 4701–5.
74. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Lopez Corral L, Rosinol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, Lopez J, Olavarria E, Quintana N, Garcia JL, Blade J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2013; 369(5): 438–47
75. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2011; 365(5): 474–75.
76. Joshua DE, Brown RD, Gibson J. Prognostic Factors in Myeloma what they tell us about the pathophysiology of the disease. Leuk. Lymph. 1994;15:375-381.
77. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA and Durie BGM: 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;23:1545-1556.

78. Wahlin A, Holm J, Osterman G, Norber B: Evaluation of serial bone X-ray examination in multiple myeloma. *Acta Med Scand*. 1982;212(6):385-387.
79. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS: The radiological demonstration of osseous metastases: Experimental observations. *Clin Radiol*. 1967;18:158-62.
80. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U, Günther RW: Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: Comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178(6):1429-36.
81. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M: Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol*. 2007;137(1):49-63.
82. Avva R, Vanhemert RL, Barlogie B, Munshi N, Angtuaco EJ. CT-guided biopsy of focal lesions in patients with multiple myeloma may reveal new and more aggressive cytogenetic abnormalities. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:781-785.
83. Furtado CD, Aguirre DA, Sirlin CB, Dang D, Stamato SK, Lee P, Sani F, Brown MA, Levin DL, Casola G. Whole-body CT screening spectrum of findings and recommendations in 1192 patients. *Radiology* 2005;237(2):385-94.
84. Hur J, Yoon CS, Ryu YH, Yun MJ, Suh JS: Efficacy of multidetector row computed tomography of the spine in patients with multiple myeloma: Comparison with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(3):342-7.
85. Valentin J: How high are the doses? *ICRP*. 2000;30:19-24.
86. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, McHugh J, O'Connell M, O'Gorman P, Eustace SJ: Accuracy of whole-body low dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol*. 2009;38(3):225-36.

87. Baur Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, Reiser MF. Wholebody MRI versus wholebody MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(4):1097-104.
88. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA: Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood*.1997;90:2127-47.
89. Delorme S, Baur-Melnyk A: Imaging in multiple myeloma. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):401-8.
90. Hillengass J, Wasser K, Delorme S, Kiessling F, Zechmann C, Benner A, Kauczor HU, Ho AD, Goldschmidt H, Moehler TM. Lumbar bone marrow microcirculation measurements from dynamiccontrast-enhanced magnetic resonance imaging is a predictor of event-free survival inprogressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(2):475-81.
91. Mouloupoulos LA, Varma DG, Dimopoulos MA, Leeds NE, Kim EE, Johnston DA, Alexanian R, Libshitz HI. Multiple myeloma: Spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology*. 1992; 185(3): 833-40.
92. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol*.2005;55(1):56-63.
93. Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*.1988;168(3):679-93.
94. Nicholas BA, Vricella GJ, Smith M, Passalacqua M, Gulani V, Ponsky LE. Contrast-induced nephropathy and nephrogenic systemic fibrosis: Minimizing the risk. *Can J Urol*.2012;19(1):6074-80.
95. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, McHugh J, O'Connell MJ, O'Gorman PJ, Eustace SJ. Whole-body MRI versus PETin assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(4):980-6.
96. Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am*.2001; 39(5): 919-29.
97. Sönmezoğlu K. The use of FDG-PET scanning in lung cancer. *Tuberk Toraks*.2005 53(1): 95-114.
98. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Köhl H. Gastrointestinal tumors and PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008; Epub ahead of print.

99. Takalkar am, El-Haddad G, Lilien DL. FDG-PET and PET/CT. Indian J. Radio Imaging. 2007;17(3):169-79.
100. Chungani HT. The use of positron emission tomography in the clinical assessment of epilepsy. Semin Nucl Med; 1992; 22: 247-52.
101. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul, 2008; 95-96.
102. Workman RB, Coleman RE. PET/CT: Essentials for Clinical Practice, USA Springer ,2006; 1-104.
103. Maulard C, Housset M, Brunel P, Huart J, Ucla L, Rozec C, Delanian S, Baillet F. Postoperatif radiation therapy for cervical lymph node metastasis from an occult squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 1992;102(8):884–90.
104. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. J Nucl Med. 2001; 42(12): 1831-2.
105. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001; 1(1): 5-8.
106. Bailey DL. Transmission Scanning in Emission Tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25: 774-87.
107. Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, Marshall LT, Links JL, Kohlmyer S, Wahl RL. PET/CT: Comparison of Quantative Tracer Uptake between Germanium and CT Transmission Attenuation-Corrected Images. J Nucl Med. 2002; 43: 1137-1143.
108. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene. 2004; 23(38):6524-34.
109. Ziessman HA, O'Malley JP. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology. Third edition. 2006; 304.
110. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. J Nucl Med. 1999; 40(4): 591- 603.
111. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H, Oguchi M, Taniguchi M, Taki S, Tonami H, Katsuda S, Yamamoto I. Comparison of (18F) FDG PET and 201 TI SPECT in evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med. 2001; 42(10): 1489-96.
112. Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Hojgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(10): 1167-75.

- 113.Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, Pan T, Knight AE, Macapinlac HA, Podolof DA, Chasen M. Quantifying the effect of IV contrast media on integrated PET/CT: clinical evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186(2): 308-19.
- 114.Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(12): 115–24.
- 115.Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S. Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18 F FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006; 47 (5): 885-95
- 116.Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(6): 932-45.
- 117.Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics*. 1998; 18(1): 5-20.
- 118.Wiest PW, Locken JA, Heintz PH, Mettler FA Jr. CT scanning: a major source of radiation exposure. *Semin Ultrasound CT MR*. 2002; 23(5): 402–10.
- 119.Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of 18F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med*. 2001; 42(8): 1238-42.
- 120.Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *AJR Am J Roentgenol*.2010; 310-20.
- 121.Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol*. 2007; 62(2): 97-108.
- 122.Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Sanderson R, Anaissie E, Walker R, Tricot G. Plasma cell myeloma. In:Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Editors. *William’s Hematology* 7th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Medical 2007; 1501- 1533.
- 123.Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842- 54.

- 124.Kyritsonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E ve Bradwell AR; Staging Systems and Prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma; *Semin Hematol.* 2009; 46: 110-17.
- 125.Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol.* 2006;132(4): 410–51.
- 126.Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010; 24(6): 1121-7.
- 127.Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD, Devine S, Djulbegovic B, Gasparetto C, Huff CA, Jagasia M, Medeiros BC, Meredith R, Raje N, Schriber J, Singhal S, Somlo G, Tricot G, Vose JM, Weber D, Yahalom J, Yunus F. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7(9): 908-42.
- 128.Rajkumar SV and Dispenzieri A. Multiple Myeloma and Related Disorders. . *Abeloff's Clinical Oncology : Fifth Edition.* Elsevier Inc. 2013;104: 1991-2017. e7.
129. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Bringhen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Blade J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzeri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BG, Lonial S; IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2009; 23(10): 1716-30.
130. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol.* 1998; 16(12): 3832–42.

131. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma . *Int J Rad Onc Biol Phys.*1988; 15(6): 1363–69.
132. Adamietz IA, Schober C, Schulte RWM, Peest D, Renner Kh. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. *Radiother Oncol.*1991; 20(2): 111–16.
133. Rostom AY. A review of the place of radiotherapy in myeloma with emphasis on whole body irradiation. *Hematol Oncol.* 1988; 6(2): 193–8.
134. Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B, Malghem J, Maldague B, Jamart J, Ferrant A, Michaux J. Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Brit J Haematol.* 1997; 96(4): 743–45.
135. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases- surgical management. *Cancer.* 2000; 88(suppl S 12): 2940–51.
136. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res.*2002; 55(4): 210–24.
137. Nanni C, Zamagni E, Versari, A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, Bello M, Rambaldi I, Gallamini A, Patriarca F, Gay F, Gamberi B, Cavo M, Fanti S. 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). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3): 414-21.
138. Bodet-Milin C, Eugène T, Bailly C, Lacombe M, Frampas E, Dupas B, Moreau P, Kraeber-Bodere F. FDG-PET in the evaluation of myeloma in 2012. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(2):184–89.
139. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23 (1): 3–9.
140. Kyle RA and Rajkumar SV. Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2009;0887-6924/09.
141. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, Salizzoni E, Canini R, Cavo M, Fanti S. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(5): 525–31.

- 142.Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, Sirignano C, Segreto S. 18F-FDG PET/CT, 99m Tc-MIBI and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med.* 2008;49:195–200.
- 143.Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castelucci P, Geatti O, Tosi P, Tacchetti P, Cangini D, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Buttignol S, Fanin R, Salizzoni E, Baccarani M, Fanti S, Cavo M. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007; 92(1):50–5.
- 144.Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Wholebody (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med.*2002;43(11):1457–63.
- 145.Sachpekidis C, Mai EK, Goldschmidt H, Hillengass J, Hose D, Pan L, Haberkorn U, and Dimitrakopoulou –Strauss A. *Clin Nucl Med.* 2015;40(6):e300–e07.
- 146.Sager S, Ergül N, Ciftci H, Cetin G, Güner Sİ, Cermik TF. *Skeletal Radiol.* 2011; 40:843–47.
- 147.Rauf Haznedar R, Akı SZ, Akdemir ÖU, Özkurt ZN, Çeneli Ö, Yağcı M, Sucak GT, Ünlü M. Value of 18 F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography /computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1046–53.
148. Park S, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, Hong JY, Choi MK, Kim YS, Jung CW, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Choi JY, Kim K. Positive Correlation between Baseline PET or PET/CT Findings and Clinical Parameters in Multiple Myeloma Patients. *Acta Haematol.* 2014;131:193–99.
- 149.Rokicka-Piotrowicz M, Paszkowska M, Król M, Kuratowska Z. Analysis of causes for anemia in patients with multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn.* 2000;104(6):843-51.
- 150.Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, Inwards DJ, Kyle RA. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol.* 1997;56(4):288-93.
151. Mihailovic J, Goldsmith SJ. Multiple Myeloma: 18F-FDG-PET/CT and Diagnostic Imaging. *Semin Nucl Med.* 2015;45(1):16-31.
152. Okasaki M, Kubota K, Minamimoto R, Yoko M, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, Inoue T, Hirai R, Hagiwara S, Miwa A. Comparison of 11C-40-

thiothymidine, ^{11}C -methionine and ^{18}F -FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma. *Ann Nucl Med*.2015; 29(3):224–32.

153. Collins CD. “Problems monitoring response in multiple myeloma,” *Cancer Imaging*. 2005; 5(Spec No A),S119–26.

