

**TC DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL MYELOM KEMİK LEZYONLARI
VE DİĞER OSTEOLİTİK KEMİK
METASTAZLARININ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Uygur MUTLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2019

**MULTİPL MYELOM KEMİK LEZYONLARI
VE DİĞER OSTEOLİTİK KEMİK
METASTAZLARININ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**



Dr. Uygur MUTLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ali BALCI**

İZMİR 2019

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Prof.Dr.Ali BALCI olmak üzere, Hematoloji Anabilim Dalı 'ndan Hayri G. ÖZSAN'a ve Uzm. Dr. Ahmat ŞEYHANLI'ya ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sermin ÖZKAL'a tezin gerçekleştirilmesinde ayırdıkları zaman, paylaştıkları deneyim, sağladıkları imkanlar ve tüm katkıları için teşekkür ederim.

Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ ve Radyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına radyoloji eğitimime sağladıkları değerli katkılardan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	iii
İçindekiler	iv
Tablolar listesi	vii
Şekiller Listesi	x
Kısaltmalar Listesi	xi
Özet	xii
Abstract	xiii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1Plazma Hücreli Diskraziler ve Multipl Myelom	3
2.1.2 Asemptomatik Smoldering Myelom	4
2.1.3 Soliter Plazmositom	6
2.1.4 Multipl Myelom	9
2.2 Multipl Myelomda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	12
2.2.1 Radyografi	12
2.2.2 Bilgisayarlı Tomografi	13
2.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.2.4 PET-BT	17
2.2.5 Kemik Sintigrafisi	18
2.3 Multipl Myelomda Kemik Tutulumunun Fizyopatolojisi	21
2.3.1 Normal Kemikte Remodelling	21
2.3.2 Multipl Myelomda Osteoklastik Aktivitede Artış	22

2.3.3 Multipl Myelomda Osteoblastik Aktivitede İnhibisyon	24
2.4 Metastatik Kemik Hastalığı ve Fizyopatolojik Özellikleri	27
3. Gereç ve Yöntem	30
3.1 Araştırmanın Tipi	30
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı	30
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	30
3.4 Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları	31
3.5 Çalışmanın Değişkenleri, Değerlendirme Ölçütleri	31
3.5.1 Osteolitik Kemik Lezyonlarının Değerlendirme Ölçütleri	32
3.6 Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatiksel Analiz	36
3.7 Gerekli İzinler ve Etik Kurul Onayı	37
4. Bulgular	37
4.1 Genel Bulgular	37
4.2 Lezyonların Tümünün Değerlendirilmesine Ait Bulgular	37
4.3 Lezyonların İskelet Sistemindeki Yerleşimine Göre	
Gruplandırılması Sonrası Elde Edilen Bulgular	43
4.3.1 Kranium Lezyonlarının Değerlendirilmesine Ait Bulgular	44
4.3.2 Vertebra Lezyonlarının Değerlendirilmesine Ait Bulgular	44
4.3.3 Toraks Kafesi ve Toraks Duvarı Kemiklerini Tutan	
Lezyonların Değerlendirilmesine Ait Bulgular	48
4.3.4 Pelvik Kemikleri ve Sakrumu Tutan Lezyonların	
Değerlendirilmesine Ait Bulgular	51

4.3.5 Periferik İsklet Sistemini Tutan Lezyonların	
Değerlendirilmesine Ait Bulgular	53
4.3.6 İskelet Sistemi Alt Grupları İçin Lojistik Regresyon	58
Analizi Bulguları	
4.4 Diffüz Tutulumu Sahip Lezyonlara Ait Bulgular	59
4.5 İkinci Gözlemciye Ait Veriler	60
4.6 Gözlemciler Arası Uyumluluğun Değerlendirilmesi	60
4.7 Primer Neoplazi ve Multipl Myelom Birlikteliği Bulunan	
Hastalara Ait Veriler	62
4.8 Olgu Örnekleri	64
5. Tartışma	69
5.1 Çalışmanın Sınırlılıkları	77
6. Sonuç	77
Kaynakça	78
Etik Kurul	90

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.2. Smoldering Multipl Myelom Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.3. Soliter Plazmositom Tanı Kriterleri	8
Tablo 2.4. Multipl Myelom Tanı Kriterleri	11
Tablo 2.5. Uluslararası Multipl Myeloma Evreleme Sistemi	12
Tablo 2.6. Multipl Myelomda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	19
Tablo 2.7. Otopsi serilerinde saptanan kemik metastası insidansları	
lezyonlarda görülen tipik radyolojik görünüm	29
Tablo 4.1. Osteolitik metastazı bulunan hastalarda primer odaklara	
ait istatistiksel veriler	38
Tablo 4.2. Osteolitik metastazı bulunan hastalarda kemik metastazına	
yönelik biyopsi yapılan hastalara ait veriler	39
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri	39
Tablo 4.4. Multipl myelom ve osteolitik metastazlı hastalarda	
lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli	
alan varlığı , korteks bütünlüğü, ekspansiyon ,yumuşak	
doku komponenti ve perilezyonel skleroz açısından	
değerlendirilmesine ait veriler	41
Tablo 4.5. Kontrastsız incelemelerde multipl myelom ve metastaz	
hastalarına ait lezyonların , lezyon iç yapısı	
değerlendirilmesine ait bulguları	42
Tablo 4.6. Kontrastlı incelemelerde multipl myelom ve metastaz	
hastalarına ait lezyonların , lezyon iç yapısı	
değerlendirilmesine ait bulguları	43
Tablo 4.7. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait lezyonlarda	
fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular	43

Tablo 4.8 Metastaz ve multipl myelom hastalarında vertebra lezyonlarının özelliklerine ait bulgular	46
Tablo 4.9 Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait vertebra lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları	47
Tablo 4.10. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait vertebra lezyonlarının fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular	48
Tablo 4.11. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları	50
Tablo 4.12. Metastaz ve multipl myelom hastalarında toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonların özelliklerine ait bulgular	51
Tablo 4.13. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonların fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular	52
Tablo 4.14. Metastaz ve multipl myelom hastalarında pelvik kemikleri tutan lezyonların özelliklerine ait bulgular	54
Tablo 4.15. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait pelvik kemiklere ait lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları	55
Tablo 4.16. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait pelvik kemikleri tutan lezyonların fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular	55
Tablo 4.17. Metastaz ve multipl myelom hastalarında periferik iskelet sistemini tutan lezyonların özelliklerine ait bulgular	57

Tablo 4.18. Multipl myelom ve metastaz hastalarına aitperiferik iskelet sistemini tutan lezyonların, lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları (kontrastsız BT incelemelerinde)	58
Tablo 4.19. Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait periferik iskelet sistemini tutan lezyonların fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular	58
Tablo 4.20. Gözlemcilerarası uyumluluğun değerlendirilmesi	62
Tablo 4.21. Primer malignitesi bulunan sekonder olarak multipl myelom gelişen hastalar	63



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.Wnt sinyal yolağının myelomdaki etkisinin şematik görünümü 25

Şekil 2.2Multipl Myeloma Bağlı Kemik Hastalığının Şematik

Görünümü

27



KISALTMALAR LİSTESİ

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi

RANKL: "Receptor activator of NF- κ B ligand"

MIP 1-alfa: Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 -alfa

IL-6: İnterlökin -6

IL-7: İnterlökin -7

IL-3: İnterlökin -3

SDF 1 alfa: "Stromal derived factor 1 alfa"

DKK-1: " Dickkopf 1"

s-FRP 2 : "Secreted frizzled related protein-2 "

BMP-2 : Kemik morfohenik protein-2

Runx2/CBFA: " Runt-related transcription factor 2 /core-binding factor
runt domain alpha subunit 1"

TGF-beta : "Transforming growth factor-beta"

HGF-beta: Hepatosit büyüme faktörü -beta

CXCR4: C-X-C kemokin reseptör tip- 4

Wnt: "Wingless/integrated" sinyal yolağı

CCL-3: Kemokin ligand -3

CCL-20: Kemokin ligand- 20

PTHrP: Paratiroid hormon ilişkili peptid

TRAP: Tartarata dirençli asit fosfotaz

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

CCR 1: C-C kemokin reseptör tip 1

CCR 5: C-C kemokin reseptör tip- 5

ÖZET

Mutlu U. Multipl myelom kemik lezyonları ve diğer osteolitik kemik metastazlarının BT görüntüleme bulgularının karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İzmir. 2019

Multipl myelom, kemik iliğinde anormal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Osteolitik metastazlar, multipl myelom gibi kemiğin en sık malign tümörlerinden biridir. Metastaz ve multipl myelom, iki farklı klinik durum olup, hastaların uygun klinik değerlendirilmesi ve erken tedavi alabilmeleri için bu iki klinik sürecin ayrımı önemlidir. Çalışmamızda, multipl myelom ve osteolitik kemik metastazlarını BT bulguları ile ayrımı amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, Temmuz 2007- Kasım 2018 tarihleri arasında, multipl myelom ve osteolitik metastaz tanılı hastalara ait BT görüntüleri, önceden belirlenen bağımsız değişkenlere göre iki gözlemci tarafından değerlendirilmiştir.

Çalışmada, lezyon içerisinde kemik dansitesinde alan varlığının metastaz hastalarında myelom hastalarına göre daha sık olarak izlendiği görülmüştür. (metastaz: %85.2, myelom: %19, $p < 0.001$) (OR: 25.88, GA: 13.73-48.75, p değeri < 0.001 , Nagelkerke R^2 değeri: .516). Ayrıca perilezyonel skleroz varlığı ve silik konturlu olma özellikleri metastaz hastalarında daha yüksek oranda izlenmiştir (%38.9 - %13.2 $p < 0.001$, ve %34.6 - %9.1 $p < 0.001$). Ayrıca hem kontrastlı hem kontrastsız incelemelerde metastatik lezyonların daha çok heterojen iç yapıda olduğu izlenmiştir. (%81.6 - %29.4 $p < 0.001$, %60 - %19.1 $p < 0.001$). İskelet sistemi alt gruplara ayrıldığında da benzer şekilde lezyon içerisinde kemik dansitesinde alan varlığının metastatik lezyonlarda daha yüksek oranda izlendiği görülmüştür.

Sonuç olarak, metastaz ve myelom hastalarına ait lezyonlarının ayrımında, BT'de, lezyon içerisinde kemik dansitesinde alan varlığının kullanılabilir olduğu izlenmiştir. Ayrıca perilezyonel skleroz varlığı, silik kontur, heterojen iç yapı özelliklerinin, iki hasta grubunun ayrımında destekleyici bulgular olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, osteolitik metastaz, bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Comparison of CT findings of multiple myeloma bone lesions and other osteolytic metastatic bone lesions. Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Radiodiagnostic Department. Thesis. Izmir 2019

Multiple myeloma is a malignant disease characterized by abnormal proliferation of plasma cells in the bone marrow. Osteolytic metastases are one of the most common malignant tumors of bones like multiple myeloma. It is important to differentiate between these two clinical conditions because their treatment and clinical assessment are different from each other. We aimed in this study to distinguish lytic lesions of multiple myeloma from metastases using CT findings.

In our study, CT imaging findings that belong to patients diagnosed with multiple myeloma or lytic metastasis between July 2007 and November 2018 were evaluated by two different observers according to independent variables previously defined.

In our study, bone density area in the lesion was seen in metastatic lesions more than multiple myeloma lesions (metastasis: 85.2%, myeloma: 19%, $p < 0.001$) (OR: 25.88, CI: 13.73-48.75, $p < 0.001$, $R^2: .516$). Also, perilesional sclerosis and unsharp contour features were seen in metastatic patients more than myeloma patients (38.9% - 13.2% $p < 0.001$ and 34.6% - 9.1% $p < 0.001$). In addition to these findings, heterogeneous internal structure feature in the lesion was seen in metastatic patients more than myeloma patients in both contrast CT scans and non-contrast CT scans (81.6% - 29.4% $p < 0.001$ and 60% - 19.1% $p < 0.001$). When the skeletal system was divided into five subgroups, similarly, bone density area in the lesion was seen in metastatic lesions more than multiple myeloma lesions.

In conclusion, bone density area in the lesion is a useful finding to distinguish lytic lesions of multiple myeloma from metastases. Besides, features like perilesional sclerosis, unsharp contour and heterogeneous appearance are supportive findings that could be used for differentiation of these two clinical conditions.

Key words: Multiple myeloma, osteolytic metastasis, computed tomography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom, kemik iliğinde plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu ve serum veya idrarda anormal plazma hücreleri tarafından üretilen monoklonal proteinlerin artması ile karakterize malign bir hastalıktır (1). Non-Hodgkin lenfoma ve lösemilerden sonra üçüncü en sık hematolojik malignitedir (2). ABD'de her yıl yaklaşık 20 000 kişi yeni tanı almakta ve 11 000 kişi multipl myeloma bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Hastaların çoğu 60 yaşından büyük olup, tanı anında median yaş 66 olarak belirtilmiştir (3)

Meme ve prostat kanseri başta olmak üzere metastatik kanserlerde en sık etkilenen odaklardan biri iskelet sistemidir (4). Kemik metastazları, normal kemik remodelling sürecine olan etkilerine göre osteolitik, mikst veya osteoblastik olarak sınıflandırılır. Osteolitik metastazlar başlıca renal hücreli karsinom, melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, non-Hodgkin lenfoma, tiroid kanserinde izlenmekte olup normal kemiğin destrüksiyonu ile karakterizedir (5).

Metastatik kemik hastalığı ve multipl myelom tanı ve tedavi biçimleri birbirinden farklı iki klinik durumdur. Bu nedenle bu iki klinik tablonun birbirinden ayırt edilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca literatürde primer malignitesi bilinen hastalarda daha sonradan ikinci neoplazi odağı olarak multipl myelom gelişebileceğini gösteren olgu sunumları bulunmaktadır. Tomono ve ark. (6), Chandra ve ark. (7) , Hingmire ve ark. (8) ve Hough ve ark. (9) meme kanseri nedeni ile takip edilen takip süreçlerinde multipl myeloma bağlı litik kemik lezyonları gelişen olgularını yayınlamışlardır. Dört olgu sunumunda da hastaladaki lezyonlar ilk olarak kemik metastazı lehine değerlendirmiş ve daha sonradan yapılan biyopsiler ile myelom tanısı almışlardır. Dört araştırmacı da primer bilinen malignitesi bulunan hastalarda yeni gelişen litik kemik lezyonunun hastanın primer tümörüne bağlı metastaza mı yoksa sekonder olarak gelişen multipl myeloma mı ait olduğunun belirlenmesinin hastanın klinik sürecinde önemli olduğuna dikkat çekmiştir. Yeni gelişen osteolitik lezyonun hangi durumda metastaz olarak kabul edilmesi gerektiği, hangi durumlarda biyopsi yapılması gerektiğine yönelik konsensus olmadığını belirtmişlerdir.

Radyolojik görüntüleme, multipl myelonum evreleme ve tanısında önemli role sahiptir. Ayrıca multipl myelom ve diğer monoklonal protein hastalıklarının ayırımına da yardımcı olur (10). Konvansiyonel ve dijital radyografi, bilgisayarlı tomografi

(BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET-BT) multipl myelomu değerlendirilmesinde kullanılan başlıca görüntüleme araçlarıdır (11). Multipl myelomun tipik BT bulguları, "zımba deliği" litik lezyonlar, yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği lezyonlar, diffüz osteopeni, patolojik fraktürler ve nadiren de osteosklerozistir (12).

Multipl myelomda normal kemik remodelling sürecinde beklenen osteoblast ve osteoklast aktivitesi arasındaki denge kaybolmuştur. Artmış osteoklastik aktivite ile kemik rezorpsiyonunda artış ve osteoblastik aktivitedeki supresyon nedeni ile yeni kemik oluşumunda azalma izlenmektedir (13). Osteoklastik aktivite kadar osteoblastik aktivitenin de arttığı meme ve prsotat gibi kanserlerin kemik metastazlarından multipl myelomun temel farkı yeni kemik oluşumunun hemen hemen hiç izlenmemesidir (1,14). Osteolitik metastazlarda ise tümörün kemik içerisinde gelişimine ve büyümesine yol açan mekanizmalar kompleks olup hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivitenin stimülasyonunu içermektedir (15).

Multipl myelomda osteoblastik aktivitede izlenen belirgin supresyon, diğer osteolitik metastatik süreçlerden en önemli farkı olarak gözükmektedir. Osteolitik lezyon nedeni ile tetkik edilen hastalarda, hastanın doğru tanıya yönlendirilmesi hastaların prognozları üzerinde önemli etkiye sahip olabilmektedir. Ayrıca primer malignitesi bilinen hastalarda yeni gelişen litik lezyonların hastanın primer tümörü ile ilişkili olamayabileceğini, hastada yeni gelişmiş ikinci bir tümör odağı olarak multipl myeloma ait olabileceğini gösteren olgu sunumları bulunmaktadır. Bu durum iki klinik durumun birbirinden ayırt edilmesinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda, multipl myelom ve osteolitik metastazların patoljik süreçlerinin farklılığından yola çıkarak, BT görüntülerinde, başta lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı olmak üzere, perilezyonel skleroz varlığı, korteks destrüksiyonu, ekspansiyon, yumuşak doku komponentinin eşlik etmesi, kontur ve lezyon iç özellikleri ile iki hastalık grubunun ayırt edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.PLAZMA HÜCRELİ DİSKRAZİLER VE MULTİPL MYELOM

Plazma hücreli neoplaziler, kemik iliğinde klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize değişik klinik ve biyolojik davranış özelliği gösteren farklı subtipleri olan geniş bir spektruma sahip hastalık grubunu içermektedir. Tipik olarak immünglobulin veya immünglobulin fragmanlarının monoklonal sekresyonu ile ilişkilidir (16). Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre plazma hücreli neoplaziler, matür B- hücre neoplazileri kategorisi içerisinde yer alıp, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, soliter plazmositom, plazma hücreli myelom veya multipl myelom, ekstraosseöz plazmositom ve monoklonal immünglobulin depozisyonu subkategorilerini içermektedir (17). Klinik açıdan bu sınıflamanın amacı sistemik tedavi gerektiren hastalar (semptomatik plazma hücreli myelom veya multipl myelom) hastalar ile sistematik tedavi gerektirmeyen (önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, asemptomatik plazma hücreli myelom ve soliter plazmositom) hastaları birbirinden ayırt etmektir (11).

Multipl myelomun hemen hemen hepsinin, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati denen asemptomatik premalign süreçten geçtiği düşünülmektedir(18). Multipl myelom tanısında klinik ve kaboratuvar bulgular, serum ve idrar immünoelektroforez incelemeleri gibi radyolojik incelemeler de önemli yer tutmaktadır(1).

2.1.1 Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati

Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati, asemptomatik, premalign klonal plazma hücrelerinin veya lenfoplazmositik hücrelerin proliferatif hastalıktır. En sık görülen plazma hücreli diskrazi olup, 50 yaş üstü popülasyonda prevalansı %3'ten fazladır (19). Afrika ve Afro-Amerikan popülasyonda beyaz popülasyona göre daha sık izlenmektedir. Yaş ile birlikte sıklığı artmaktadır. Premalign olması ve multipl myelom için prekürsör olması önemi bilinmeyen monoklonal gamopatiyi klinik olarak önemli hale getirmektedir (11) Yine başka bir çalışmada önemi bilinmeyen monoklonal gamopatinin klinik olarak aktif multipl

myelomdan saha sık izlendiği, 50 yaş üzeri popülasyonda %1 oranında, 75 yaş üzeri popülasyonda ise %10 oranında bulunduğu belirtilmiştir(20).

Önemi bilinmeyen atipili hastaların multipl myeloma dönme riski yıllık %1'dir (21) . M proteini ve serum serbest hafif zincir tipi düzeyine göre yapılan risk kategorizasyonuna göre önemi bilinmeyen monoklonal gamopati hastaların multipl myeloma dönme riski belirlenmektedir. Tanım gereği önemi bilinmeyen monoklonal gamopati tanılı hastaların plazma hücre proliferasyonuna bağlı gelişen herhangi bir semptomu olmamalıdır. Ayrıca serum M proteini düzeyi 3 g/dl'den düşük olmalıdır. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranının %10'dan az olduğu gösterilmelidir (11)(Tablo 1).

Önemi bilinmeyen monoklonal gamopatinin klinik olarak 3 tipi bulunmaktadır: non-Ig M tipi, Ig M tipi ve hafif zincir tipi. M proteini tipi serum immüfiksasyon yöntemi ile belirlenir. Multipl myelom hastalarını %80'i non-Ig M tipinden %20'si ise hafif zincir tipinden gelişmektedir. Ig M tipi genellikle Waldenström makroglobulinemisine ilerler. Nadiren Ig M multipl myeloma ilerler (1).

Düşük riskli hastalarda (Ig G tipi, serum M protein düzeyi 1,5 g/dl < vb.), kemik lezyonu veya multipl myeloma açısından klinik şüphe yoksa rutin olarak görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmaz (22). Yüksek riskli hastalarda multipl myelomu dışlamak için kemik survey grafileri kullanılır. Kemik survey grafilerinde bulgu saptanmamasına rağmen klinik kuşkunun devamı halinde daha sensitif olan MRG veya PET-BT yöntemleri kullanılabilir (11).Önemi bilinmeyen monoklonal gamopatide diffüz veya fokal kemik iliği tutulumu izlenmez.(23)

2.1.2 Asemptomatik Smoldering Myelom

Asemptomatik smoldering myelom, asemptomatik multipl myelom olarak da bilinir, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati ile semptomatik multipl myelom arasında yer alan klinik bir evredir (20). Önemi bilinmeyen monoklonal gamopatiden ayrımı, serum M proteini düzeyi ve kemik iliğindeki monoklonal plazma hücre oranı ile yapılır (24). Serum monoklonal protein düzeyi 3g/dl'den fazla olması ve/veya kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı %10-60 arasında olması ve myeloma bağlı klinik bulguların olmaması ile tanı konur (11)(Tablo 2). Bu hastaların ilk 5 yıllık takip sürecinde yıllık %10 oranında, ikinci 5 yıllık takip sürecinde %3 oranında, 10. yıl sonrasında ise yıllık %1,5 oranında multipl myeloma dönme riski bulunmaktadır. t(4;14) translokasyonu, del (17p) gibi genetik

değişiklikleri bulunan smoldering multipl myeloma hastalarının multipl myeloma dönme riski daha fazladır (25,26).

Tablo2.1: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati Tanı Kriterleri

HASTALIK	TANI KRİTERLERİ
Önemi Bilinmeyen non IG M Monokloanal Gamopati	Aşağıdaki üç kriter karşılanmalı: 1.Serum monoklonal protein(non Ig M) < 3mg/dl 2.Kemik iliğinde klonal plazma hücre <%10 3. Son organ hasarının bulunmaması (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları)
Önemi Bilinmeyen IG M Monoklonal Gamopati	Aşağıdaki 3 kriter karşılanmalı : 1.Serum Ig M monoklonal protein < 3 mg/dl 2. Kemik iliği lenfoplazmositik infiltrasyonu < %10 3. Lenfoproliferatif hastalığa bağlı anemi, hiperviskosite, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi semptomların olmaması
Hafif Zincir Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati	Aşağıdaki tüm kriterler karşılanmalı: 1. Anormal FLC oranı (<0,26 veya >1,65) 2. Monoklonal hafif zincir düzeyinde artış (artmış kappa zinciri bulunan hastalarında >1,65 FLC oranı , artmış lambda zinciri bulunan hastalarında < 0,26 FLC oranı) 3. İmmünfiksasyonda Ig ağır zinciri saptanmaması 4. Hastalığa bağlı son organ hasarının bulunmaması 5. Kemik iliğinde klonal plazma hücresi < %10 6. Üriner monoklonal protein < 500 mg/24 saat

Multipl myeloma ilerleme riski nedeni ile bu hastalarda kemik lezyonu varlığının saptanması önemlidir. Bu yüzden de laboratuvar testlerine ek olarak kemik lezyonlarının varlığının değerlendirilebilmesi için kemik survey grafileri, tüm vücut MRG, tüm vücut düşük doz BT görüntüleme veya PET-BT görüntüleme tetkiklerinden en azından birinin yapılması gereklidir. PET-BT ve MR görüntülemenin aktif kemik lezyonlarını saptama duyarlılığı yüksektir (11).

Bu hastalara tanı konulduktan itibaren asemptomatik olası kemik lezyonlarının saptanabilmesi için yıllık kemik survey grafileri veya kesitsel görüntüleme yöntemleri tarama yapılması gerekmektedir. Yüksek riskli hastalarda tanı sonrası 3-6 ay içinde MR incelemesinin eklenmesi kemik lezyonlarının saptanması için önemlidir. Asemptomatik myeloma hastalarında MR görüntülemede bir veya daha fazla fokal lezyonun saptanması multipl myeloma için tanısaldır ve tedavi endikasyonu olarak kabul edilir (11).

Smoldering multipl myeloma hastaları, fraktür ve tromboembolik hastalık gelişimi açısından yüksek riske sahiptir. Bu nedenle bu hastalara osteoporoz taraması açısından dual enerji X-ray absorpsiyon görüntüleme (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin yapılması ve vitamin D desteğinin sağlanması gereklidir (11).

Ayrıca önemi bilinmeyen monoklonal gamopati ve smoldering multipl myelom hastalarında ikincil kanser gelişme riski de yüksektir (27).

Tablo 2.2: Smoldering Multipl Myelom Tanı Kriterleri

HASTALIK	TANI KRİTERLERİ
Smoldering Multipl Myelom	Aşağıdaki iki kriter karşılanmalı: 1. Serum monoklonal protein (Ig G veya Ig A) ≥ 3 mg/dl 2. Myelomada tanımlanan kriterlerin ve amiloidozun olmaması

2.1.3 Soliter Plazmositom

Soliter plazmositom, kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu olmaksızın gelişen klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Plazma hücreli myelom hastalarının %5'ini oluşturur (28). Sıklıkla, klonal plazma hücre proliferasyonuna bağlı soliter litik

kemik lezyonu şeklinde görülür. Fakat nadiren ekstramedüller yerleşimli olarak da izlenirler(11,29).

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, soliter plazmositomu kemik iliği invazyonu gösterip göstermemesine göre iki alt gruba ayırmıştır. Kemik iliği invazyonu gösteren tipte kemik iliğinde klonal plazma hücre oranının %10'u geçmemesi gerekmektedir (24) (Tablo 3).

Kemiğin soliter plazmositomu, etkilenen kemikte ağrı ve fraktür ile klinik olarak bulgu verir. Aktif hematopoezin devam ettiği aksiyel iskelet elemanları daha çok etkilenir (30,31). Vertebra tutulumunda tek kollabe vertebra görünümü en sık görülen bulgusudur (32). Bu hastalarda fokal end-plate fraktürü sık olarak izlenir. İntervertebral disk tutulumu metastazdan ayırımında önemlidir (11). Hastaların 2/3'ünde karakteristik olarak litik komponenti belirgin mikst yapıda lezyonlar izlenmektedir. Tümör infiltrasyonu trabeküler kemikte görülür. Sklerotik kemik korteksi korunmuştur (33).1/3 hastada multikistik sabun köpüğü görünümü veya pür litik lezyon şeklinde daha atipik radyolojik görünümmler olabilir (11) .Soliter sklerotik plazmositom oldukça nadirdir. MRG'de plazmositomun, T1A(T1 ağırlıklı) görüntülerde hipointens , T2A (T2 ağırlıklı) görüntülerde hiperintens ve kontrast madde kullanımı ardından elde olunan görüntülerde yoğun homojen kontrastlanma göstermesi beklenir (11).

Metastatik lezyonlardan ayırımında kesin tanı için biyopsi gereklidir. Plazmositom hastalarında diğer kemiklerdeki olası lezyonların varlığının saptanabilmesi için MR görüntüleme veya PET-BT incelemenin yapılması gerekmektedir. Kemik survey grafileri ile değerlendirme bu hastalar için uygun değildir (11).

Soliter kemik plazmositomu olan hastalarda ortalama beklenen yaşam süresi 10 yıldır. 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile %75 ve %45'tir. Hastaların yaklaşık %50'sinde multipl myeloma dönüşüm izlenmektedir (30,31).

Soliter ekstramedüller plazmositom, kemik iliği dışından köken alır. Ekstramedüller plazmositom, multipl myelom hastalarının hastalık sürecinin herhangi bir evresinde izlenebilen klinik bir durum olup soliter ekstramedüller plazmositom ile karıştırılmaması gerekir. Soliter ekstramedüller plazmositom tüm plazma hücreli malignitelerin %3'ünü oluşturur. Hastaların median yaşı 55-60 olup hastaların 2/3'ü erkektir. Hastalığın semptomları tutulan bölge ile ilişkilidir. En sık tutulum yeri üst solunum yollarıdır (orofarenks, paramazal sinüs). Bu durumda hastalarda epistaksis, rinore veya nazal

obstruksiyon gibi şikayetlere yol açar. Gastrointestinal sistem tutulumu, karaciğer ve lenf nodu tutulumu nadirdir (34).

Soliter ektramedüller plazmositom hastalarında multipl myeloma prograsyon daha az olasılıkla izlenir (35).

Tablo 2.3: Soliter Plazmositom Tanı Kriterleri

HASTALIK	TANI KRİTERLERİ
Soliter Plazmositom	Aşağıdaki 4 kriter karşılanmalı: 1. Biyopsi ile kanıtlanmış klonal plazma hücreleri içeren soliter kemik veya yumuşak doku lezyonunun bulunması 2. Normal kemik iliği bulguları (plazma hücre infiltrasyonunun olmaması) 3. Normal kemik survey, MR veya PET-BT bulgularının olması (soliter lezyon dışında) 4. Hastalığa bağlı son organ hasarının bulunmaması
Minimal Kemik İliği Tutulumu Gösteren Soliter Plazmositom	Aşağıdaki 4 kriter karşılanmalı: 1. Biyopsi ile kanıtlanmış klonal plazma hücreleri içeren soliter kemik veya yumuşak doku lezyonunun bulunması 2. Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı <%10 3. Normal kemik survey, MR veya PET-BT bulgularının olması (soliter lezyon dışında) 4. Hastalığa bağlı son organ hasarının bulunmaması

2.1.4 Multipl Myelom

Multipl myelom, postgerminal santral plazma hücrelerinin dissemine malign hastalığıdır. Hemen hemen daima önemi bilinmeyen monoklonal gamopati veya smolderig multipl myelomdan gelişir (11).

Multipl myelom tüm malignitelerin %3'ünü, hematolojik malignitelerin %15'ini oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenir. Afrikan ve Afroamerikan popülasyonda beyaz ırka göre 2-3 kat daha fazla izlenir. Tanı anında median yaş 66'dır (20,36,37,38). Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi veya kemik lezyonunu düşündüren semptomları olan plazma hücreli diskrazi hastalarının multipl myelom açısından araştırılması gerekiyor (11).

Tek merkezli , retrospektif 1027 multipl myelom hastasına yönelik yapılan çalışmada hastaların %73'ünde anemi, %58'inde kemik ağrısı ve %48'inde kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Yorgunluk, bitkinlik hastaların %32'sinde ve kilo kaybı hastaların %24'ünde görülmüştür (36).

Anemi, multipl myelomun en sık klinik bulgusu olup en sık normokromik normositer anemi izlenir. Anemi, kemik iliğinin infiltrasyonu ve eritropoezi engelleyen TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör- alfa) ve IL-1 (İnterlökin-1) gibi sitokinlerin salınımı ile ilgilidir (39). M proteinin saptanması (monoklonal protein, myelom proteini) hastalığın en önemli laboratuvar bulgusudur. Protein elektroforezi, immünoelektroforez veya immünofikasyon yöntemleri ile serum ve idarda intakt immünglobulin veya immünglobulin hafif zinciri hastaların %97'sinde saptanır (36). M protein düzeyi, hastalığı tanısında, evrenmesinde, tümör yükünün belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde öneme sahiptir (39). Hastalarda izlenen immünglobulin tiplerinin sıklığına bakıldığında Ig G %52, Ig A %21, Ig hafif zincir %16, Ig D %2 oranında izlenmektedir. Ig M ise hastaların %1'inden daha azında saptanmaktadır (36)

Myelom hücrelerinin fenotipik özellikleri değişkenlik göstermektedir. Genel olarak myelom hücreleri CD 45 negatif, CD 38 ve CD 138 pozitifdir (40). Hastaların %15'inde erken B hücre antijenleri CD 19 ve CD 20, %55-78'inde CD 56 pozitif olabilmektedir (41).

Multipl myelomda kemik tutulumu en önemli morbidite sebebidir. Vertebralar, kafatası, kostalar, sternum, proksimal humerus ve proksimal femur en sık etkilenen bölgelerdir (36,39). Eskiden kemik lezyonu taraması için kemik survey grafileri kullanılırdı.

Fakat kemik trabekülasyonunda %30-50 rezorpsiyon gelişmesi gerekir (42). Bu nedenle artık tarama amaçlı survey grafilerinin kullanılması önerilmemektedir (11). Multipl myelom kemik tutulumunu saptamada MRG ve BT'nin duyarlılığı kemik survey grafilerinden daha yüksektir (43,44,45). Multipl myelomda görüntüleme yöntemleri ilgili konu, ilgili bölümde daha detaylı tartışılacaktır.

Multipl myelomda izlenen metabolik değişikliklere bakıldığında, hastaların %18-30'unda tanı anında hiperkalsemi izlenmekte olup %13'ünde serum kalsiyum düzeyi 11 mg/dl'nin üzerindedir (39). Tübüllerde monoklonal hafif zincir birikimi, hiperkalsemi, dehidratasyon ve hiperürisemi gibi etkenlere bağlı olarak tanı anında hastaların %25'inde serum kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerindedir (36,39,46).

Myelom hastalarında izlenen diğer bir sık bulgu enfeksiyonlar olup hastaların yarısına yakınında morbiditeden sorumludur (39,47). Kemoterapi tedavisi dışında, hipogamaglobulinemi ve böbrek yetmezliği bu hastalarda enfeksiyona yatkınlığa neden olmaktadır (48).

Hastalarda ayrıca kanamaya ve tromboza yatkınlığı içeren koagülasyon anormallikleri görülebilmektedir. Trombositopeni, artmış viskozite ve pıhtılaşma faktörleri ile olan etkileşimler buna neden olmaktadır (39).

Multipl myelom tanı kriterleri Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun tanımladığı üzere kemik iliği klonal plazma hücre oranının %10'dan fazla olması veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik kaynaklı veya ekstramedüller plazmositom varlığına ek olarak CRAB ve SLiM olarak adlandırılan myelom tanımlayıcı olaylardan herhangi birisinin varlığı ile konur (1,21) Multipl myelom tanı kriterleri Tablo 4'te ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Yapılan birkaç çalışmada multipl myeloma kriterini karşılayan her yeni biomarker ile semptomatik son organ hasarına progresyon riskinin %80'a ulaştığı bildirilmiştir. 2014'te Uluslararası Multipl Myelom Çalışma Grubu tarafından yeniden düzenlenen tanı kriterleri ile son organ hasarı gelişmeden önce tanı konması ve tedavinin başlanabilmesi amaçlanmaktadır (21)

Klinik olarak multipl myelom tanısından şüphelendiğinde , serum protein elektroforezi, serum immünfiksasyon veya serum serbest hafif zincir analizini içeren ve serumda M proteini varlığını gösteren testler uygulanmalıdır (49). Multipl myelom hastalarının %2'si non-sekretuar hastalık olup serumda M proteini varlığı gösterilememektedir (36). Tanı anında yapılan kemik iliği biyopsi incelemelerine floresan in-situ hibridizasyon (FISH) incelemesi de eklenmelidir. t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14),

t(14;20), trizomiler ve del(17p) gibi genetik değişikliklerin varlığı prognoz açısından değerlidir (50).

.Multipl myelomada ortalama beklenen yaşam süresi 6-7 yıldır. Hastaya ait faktörler, hastalık evresi, sitogenetik tip ve tedavi yanıtı prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir (51). Hastalık evresi Durie- Salmon evreleme sistemi ve Uluslararası Evreleme Sistemi 'ne göre belirlenmektedir (42,52) (Tablo 5)

Tablo 2.4: Multipl Myelom Tanı Kriterleri

Aşağıdaki iki kriter karşılanmalı:

1. Kemik iliğinde klonal plazma hücre $>10\%$ veya biyopsi tanımlı kemik veya ekstremiteler plazmositom
2. Aşağıdaki myelom bulgularında bir veya daha fazlası
 - a. Hastalığa bağlı son organ hasarının gelişmesi
 - Hiperkalsemi: serum kalsiyum düzeyi $0,25\text{ mmol/L}$ normalin üst sınırından daha yüksek olması veya $2-75\text{ mmol/L}$ (11 mg/dl)
 - Böbrek yetmezliği: kreatinin klirensi $<40\text{ ml/dk}$ veya serum kreatinini $>2\text{ mg/dl}$
 - Anemi: Hemaglobin değerinin normalin alt sınırından 2 g/dl daha fazla düşük olması veya hemaglobin değerinin $<10\text{ g/dl}$
 - Kemik lezyonları: kemik survey grafipleri, MR, PET- BT ile bir veya daha fazla osteolitik lezyon saptanması
 - b. Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı $\geq 60\%$
 - c. Monoklonal/poliklonal serum serbest hafif zincir oranı (FLC) ≥ 100 (monoklonal serum serbest zincir değeri 100 mg/L olmalı)
 - d.MR'da en az 5 mm çapında 1 veya daha fazla fokal lezyon bulunması

Multipl myelom tedavisinde kemoterapi ve otolog kök hücre nakli sonrası yüksek doz kemoterapi temel yöntemlerdir. Bu amaçla lenalidomid, bortezomib, deksametazon, talidomid gibi ajanlar farklı protokollerle kullanılabilir (21).

Tablo 2.5: Uluslararası Multiple Myeloma Evreleme Sistemi

EVRE

Evre 1

Aşağıdaki tüm koşulların karşılanması gereklidir.

- Serum albümin $\geq 3,5$ mg/dl
- Serum beta-2 mikroglobulin $< 3,5$ mg/L
- Yüksek riskli sitogenetik anomali bulunmamalıdır.
- Normal serum laktat dehidrogenaz seviyesi

Evre 2

Evre 1 veya Evre 3 kriterlerini karşılayamayan hastalar

Evre 3

Aşağıdaki iki koşulun da karşılanması gereklidir.

- Serum beta-2 mikroglobulin $5,5$ mg/L $<$
- Yüksek riskli sitogenetik anomali varlığı (t(4;14), t(14;16) veya del(17p)) veya serum laktat dehidrogenaz seviyesinde yükselme

2.2. MULTIPL MYELOMDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.2.1 Radyografi

Lateral kraniyum grafisi, anteroposterior ve lateral vertebra grafileri , humerus, kosta, pelvis ve femur anteroposterior grafilerini içeren kemik survey görüntüleri halen multipl myelom hastalarında tanıda ilk tetkik olarak kullanılabilir (10).

Multipl myelomun tipik radyografi bulgusu yassı kemiklerde ve kafatasında, osteolitik, zımba deliği şeklinde, kenarında sklerozun izlenmediği, keskin sınırlı lezyonlardır. Uzun kemiklerde ise çok farklı görünümde lezyonlara yol açmakta olup ,

basit endosteal scalloping görülebildiği gibi yaygın osteolitik değişiklikler de izlenebilmektedir (2,53).

Konvanisyonel radyografide litik lezyonlarının görünebilir hale gelmesi için kortikal kemik yıkımına bağlı kemik mineral dansitesinde %30-50 azalma olması gerekir. Erken evrede küçük fokal lezyonlar radyografide atlanabilmektedir (54,55). Süperpoze olan dokular ve kompleks anatomi radyografinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca diffüz paternde kortikal kemik kaybı varlığında, radyografinin duyarlılığı yetersiz kalmaktadır (55). Radyografinin bu özellikleri nedeni ile multipl myelom hastalarının evrelendirilmesinde yanlış değerlendirmelere ve erken evre hastaların saptanamamasına yol açmakta ve hastaların tedavilerinde aksamalara neden olmaktadır (56).

Konvasiyonel radyografinin en önemli dezavantajı düşük sensitivitede olması iken avantajları ise kolay ulaşılabilirliği, ucuz olması ve tüm iskeletin kısa sürede görüntülenebilmesidir (57). Ayrıca radyografi ile ekstraosseöz lezyonların saptanması güçtür. Litik lezyonlardaki tedaviye yanıtın klinik ve laboratuvar verilerindeki iyileşmeye göre daha geç ortaya çıkması nedeni ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanımı uygun değildir (57).

Kemik survey grafilerindeki kemik lezyonlarının sayısı direkt olarak Durie-Salmon sistemindeki evreleme ile ilişkilidir. Evre 1A; normal kemik survey grafisi veya 5 mm'den büyük tek lezyon olarak tanımlanır. Evre 1B; 1-5 lezyon içerirken evre 2A/B; 5-20 fokal lezyon içerir. Evre 3A/B'de 20'den fazla fokal lezyon vardır(58). Kemik survey grafisinde, soliter lezyon (plazmositom) ,diffüz kemik tutulumu (myelomatozis), diffüz osteopeni, osteosklerotik myeloma şeklinde dört tip kemik tutulumu tanımlanmıştır (10).

2.2.2 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Bilgisayarlı tomografi, yeni teknolojik gelişmeler ile birlikte, hızlı bir şekilde tüm iskelet sisteminin ve yumuşak dokunun değerlendirilmesinde, multipl myelom hastalarında yüksek doğrulukta bilgi sağlar (57).

Bilgisayarlı tomografi, yüksek kortikal kemik attenüasyonu ile konvasiyonel radyografide izlenemeyen litik lezyonları saptar. Fraktür riskini değerlendirmede, kompresyon fraktürünün karakterizasyonunu yapmada bilgisayarlı tomografi, konvasiyonel

radıyografiden üstündür. Ayrıca süperpozisyon ile radyografide değeriendirilemeyen kemiklerin tutulumu değeriendirmede katkı sağlar (59,60).

BT'nin , lezyon saptama duyarlılığının radyografiden üstün olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. 1985'de Schreiman ve ark. BT'nin direkt radyografiye göre lezyon saptamada daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ilk kez gösteren çalışmayı yayınlamışlardır (61). Regelink ve ark.larını yaptığı sistematik derlemeye göre , X-ray grafi ile karşılaştırıldığında, BT'de %4 ila %33 oranında daha fazla litik lezyon saptandığı belirtilmiştir (45).

Almanya'da tek merkezli prospektif bir çalışmada 29 hastada tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi ile kemik survey grafiilerinin bulguları karşılaştırılmıştır. İki metod arasındaki lezyon saptamada en büyük farklılık toraks kafesindeki ve vertebral kolondaki lezyonları saptamada bulunmuştur. Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi tekniği ile, vertebrada 7 kat daha fazla osteolitik lezyon saptanabilmektedir. 18 hastada toplam 97 lezyon kemik survey grafide görülmemesine rağmen BT'de saptanmıştır. Sadece 11 lezyon direkt grafide saptanırken BT'de izlenememiştir. Üst ekstremit ve kalvariyumda direkt grafi ile daha fazla lezyon saptanmıştır. Vertebra, pelvis ve torasik iskelette, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla lezyon izlenmiştir.($p<0,001$) Bu çalışmanın sonucu olarak hastaların %18,2'sinde tedavi planı değişmiştir (62). Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi ile kemik survey grafiilerini karşılaştıran başka bir çalışmada, tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi ile myelomatöz lezyonların %89,7'si saptanırken, direkt grafi ile lezyonların %69,2'si saptanmıştır (63). Yine Wolf ve ark.larının yaptığı çalışmada, tüm vücut MRG ve tüm vücut BT incelemesini, radyografi ile karşılaştırılmış ve her iki tetkikte de radyografiye göre daha yüksek oranda lezyon saptanmakta olduğunu göstermişlerdir (64). Princewill ve ark.ları yaptığı çalışmada kemik survey grafiilerinde lezyon saptanmayan hastaların %61'inde tüm vücut düşük doz BT incelemesinde en az bir adet osteolitik lezyon izlendiğini belirtmişlerdir (65).

Multipl myelomda tipik BT bulguları zımba deliği şeklinde "punched out" litik lezyonları, yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği ekspansil lezyonlar ,diffüz osteopeni, patolojik fraktürler ve osteosklerozistir (12)

Horger ve arkadaşları, lezyon saptama duyarlılığını koruyarak kemik survey grafiileri ile benzer dozda (4-5 mSv) hasta dozuna sahip tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi protokolünü ilk uygulayan araştırmacılarıdır (66). Bu nedenle tüm vücut düşük doz

bilgisayarlı tomografi tekniği , Avrupa'da multipl myeloma hastalarında fraktür riskini ve litik kemik lezyonlarını değerlendirmede standart tanı aracı haline gelmiştir. Ayrıca tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi tekniği, muti dedektör BT'ye göre daha hızlı olması, intravenöz kontrast madde kullanılmaksızın yüksek görüntü kalitesine sahip olması , konvasiyonel radyografi dozu ile benzer hasta dozuna sahip olması, biyopsi, cerrahi ve radyoterapi planlaması için uygun olması gibi başkaca avantajları bulunmaktadır (55). Ayrıca her ne kadar sınırlı sensitiviteye sahip olsa bile, tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi tekniği ile ekstraösseoz bulguların saptanmasına da katkı sağlar. Korteks destrüksiyonunu göstermede MRG incelemeye göre üstündür (23).

Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi tekniğinin dezavantajları ise diffüz kemik iliği infiltrasyonunun ve litik lezyon olmaksızın oluşan kemik iliği lezyonlarının saptanmasında düşük duyarlılığa sahiptir. Ayrıca daha önceden kemik yıkımı gelişen alanlarda devam eden myelom aktivitesini değerlendirmede yetersiz olması bu tekniğin diğer bir dezavantajıdır (10).

.2.2.3 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Ekstraaksiyel iskelette ve spinal bölgede fokal veya diffüz multipl myelom lezyonlarını saptamada en duyarlı yöntemdir (67). Hastalığın kemik iliği içindeki yayılımını değerlendirmede MRG , iyi bir tanı aracıdır. Ayrıca, MRG'nin prognostik değeri de vardır. MRG'de saptanan lezyon sayısı ve tutulum paterni, tedaviye yanıt ve hastaların beklenen ortalama yaşam süresi ile yakın ilişkilidir. Hastalığın prognozu ile olan bu ilişkisi nedeni ile MRG bulguları, Durie/Salmon PLUS evreleme sistemi içerisine dahil edilmiştir (68).

T1A ve T2A spin eko ,T2* gradiyent eko, STIR (short time inversion recovery) ve kontrastlı yağ baskılı T1A spin eko rutin kullanılan MR sekanslarıdır (69). Hızlı sekanslar ile elde edilen dinamik kontrastlı manyetik rezonans inceleme görüntüleri ile etkilenen bölgede lokal perfüzyon, rölatif kan volümü, permeabilite değerlendirilebilmektedir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin kullanımı da son yıllarda artmaktadır. Su moleküllerinin serbest hareketini temel alan diffüzyon ağırlık görüntülemelerde, tutulum bölgelerinde diffüzyon kısıtlanması izlenmektedir (23,70). Tipik olarak myelom lezyonları T1A'da hipointens, T2A ve STIR'da hiperintens ve kontrastlı incelemelerde boyanma gösteren lezyonlardır. MRG görüntüleme duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllüğü o kadar iyi değildir. Benzer patolojik ve fizyolojik süreçler benzer MRG bulgularına neden olabilir. Yeni teknolojik gelişmelerle, rutin MRG incelemesinde değerlendirilemeyen sternum,

kafatası ve kosta gibi kemik yapıların daha iyi çözünürlükte ve kalitede görüntülenmesi amaçlanmaktadır (23).

Multipl myelomada 5 farklı kemik iliği tutulum paterni bulunmaktadır(11).

1. Normal kemik iliği
2. Fokal tutulum (5 mm çaptan büyük fokal lezyon varlığı)
3. Homojen diffüz infiltrasyon
4. Diffüz infiltrasyon ve fokal tutulum birlikteliği
5. Aralarda yağlı kemik iliğini adacıklarının izlendiği heterojen tuz- biber paterni

MRG ile saptanan fokal lezyonların sayısı ve kemik iliği tutulum paterni, tedavi yanıtı ve ortalama yaşam süresi ile korelasyonu yüksektir (68). Normal kemik iliği bulguları ve tuz-biber kemik iliği tutulum paterni evre 1 hastalık ile ilişkili iken fokal ve diffüz kemik iliği tutulum paterni daha ileri evre , evre 2 veya 3, hastalık ile ilişkilidir (68). Normal kemik iliği bulguları olan evre 3 hastaların ortalama yaşam süresi anlamlı derecede yüksekken, diffüz kemik iliği tutulum paterni bulunan hastaların tedaviye yanıtları daha kötü ve ortalama yaşam süresi daha kısadır (71). Walker ve ark.larının yaptığı çalışmada, manyetik rezonans görüntülemeye 5 mm'den daha büyük 7 veya daha fazla fokal lezyonu saptanan multipl myelom hastalarının ortalama yaşam süresi önemli derecede azaldığını tesbit etmişlerdir (44). MR'da saptanan hastalık yaygınlığı ve tümör yükü, multipl myelomun başlangıç değerlendirmesinde önemli prognostik faktörlerdir. Bu nedenler Uluslararası Myelom Çalışma Grubu ,2014'te, MR'da 5 mm'den büyük bir veya daha fazla lezyonu bulunan hastalara başka bir kriter aramaksızın tedavinin başlanabileceğini bildirmiştir (10)

MRG, multipl myeloma lezyonlarını saptamada yüksek duyarlılığa sahipken, tedavi yanıtını değerlendirmesinde uygun bir yöntem değildir. Lezyonlardaki iyileşme 9-12 ay sonra ancak MR'da görülebilir (23,44). Fokal lezyonların kaybolması, lezyonların sayısı ve büyüklüğünün azalması ,kemik iliği tutulum paterninin diffüz veya fokal paternden normal kemik iliğine dönmesi MRG'de tedavi yanıtının göstergeleridir (72). Kontrast kullanımı, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve yağ-su görüntüleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilecek kemik iliği sellülaritesi, vaskülaritesi ve anatomik lokalizasyonunun değerlendirilmesi gibi ek bilgiler sağlayabilir. Örneğin , diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye doku sellülaritesi ve ADC değerlerindeki değişimin hesaplanması tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (10,72)

MRG, kemik lezyonlarını saptamada tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi incelemesine göre üstün bulunmuştur (56).Prospektif bir çalışmada, Zamagni ve ark., 46 multipl myeloma hastasında omurga ve pelvise ait kemik survey grafileri ve MRG bulgularını PET-BT bulguları ile karşılaştırmıştır.PET-BT, kemik survey grafilerine göre lezyon saptamada daha duyarlı bulunmasına rağmen, MRG incelemeye göre duyarlılığı düşüktür. Hastaların %30'unda MRG incelemede kemik iliği tutulumu izlenmesine rağmen, PET-BT'de lezyon izlenmemiştir (73).

MRG'nin diğer bir üstünlüğü, kompresyon fraktürlerini ve spinal kord kompresyonunu değerlendirmesindeki avantajıdır. MRG, myelomatöz infiltrasyona bağlı kompresyon fraktürünü benign kompresyon fraktüründen ayırır (11).

MRG'nin en önemli limitasyonu, lezyon saptamada duyarlılığının yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Benzer patolojik süreçte sahip hastalıklar da aynı MR bulgularına yol açabilir. Rezidüel litik kemik hastalığının saptanmasında tüm vücut düşük doz bilgisayarlı tomografi yöntemine göre daha düşük duyarlılığa sahiptir. Tedavi sonrası MR'da yanıtın görülmesi, kemik iliğindeki tedaviye bağlı değişikliklerin saptanması zaman alıcı olabilir. Kafatası kemiklerindeki lezyonların saptanmasında, respiratuvar hareketler nedeni ile klavikula ve kostadaki küçük lezyonların saptanmasında düşük duyarlılığa sahip olabilir. Ayrıca MR'ın tetkik süresi, diğer radyolojik yöntemlere göre daha uzundur (10,57).

2.2.4 PET-BT

18-FDG gibi işaretelenmiş radyofarmotik ajanlarla tümör hücrelerindeki artmış metabolik aktiviteyi yansıtan bir yöntemdir. Multipl myelom hastalarında, aktif hastalığın yaygınlığını değerlendirmede , ekstrapedüller tutulumu değerlendirmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca soliter plazmositomlu olgularda erken evrede kemik iliği tutulumunun saptanmasında değerlidir (23,74)

PET-BT, kemik iliği tutulumunu saptamada, hipermetabolik intamedüller ve ekstrapedüller lezyonları değerlendirmede, nekrotik doku ve radyoterapiye bağlı skar dokusunun ayırımında katkı sağlar (35).Lezyon saptamada %85 sensitivite ve %92 özgüllük ile radyografiden üstündür (74). Tanı anında hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesinde yarar sağlar (20).

Hastalığın remisyonunu değerlendirmesinde MRG'ye göre daha faydalıdır. 191 multipl myeloma hastasını değerlendiren bir çalışmada, tedavi yanıtına bağlı

değişikliklerinin MR görüntülemeye göre PET-BT'de daha erken ortaya çıktığı izlenmiştir (75).

Multipl myelomda FDG tutulum paterni; fokal, multifokal, diffüz ve mikst paternde olabilir (76).

¹⁸F FDG PET BT ile biyopsi bulgularını karşılaştıran çalışmalarda, standarize maksimal uptake değeri (SUVMax) ile kemik iliği sellülaritesi ve plazma hücre oranı arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=0,54$ ve $r=0,74$, $p<0,01$)(77) Düşük dereceli kemik iliği infiltrasyonunu saptamadaki düşük duyarlılığına rağmen PET BT, diffüz kemik iliği infiltrasyonunu saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir (57).

Bazı çalışmalar PET-BT'nin önemli prognostik çıkarımlarda da bulunabileceğini belirtmiştir. Tanı anında PET-BT'de 3 veya daha fazla fokal lezyonun varlığı gen ekspresyon profili gibi diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak yüksek riskli hastalık için bir belirteç olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (78).

PET-BT'nin sınırlılıkları 10 mm'den küçük leyonlarda duyarlılığı düşük olduğu için dikkatli davranmak gerekir. Diffüz kemik iliği infiltrasyonuna duyarlılığı düşüktür. Tedavi sonrası evrelemedeki duyarlılığı, tedavi öncesi evrelemeye göre daha düşüktür (10).

2.2.5 Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisinin multipl myelomda kullanımı sınırlıdır. Teknesyum 99-m ile işaretli difosfonatlar ile kemik tutulumunun saptanması osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Fakat multipl myelomun temel olarak osteolitik lezyon olması ve osteoblastik aktivitenin baskılanması nedeni ile sintigrafinin myelom hastalarında kullanımı sınırlıdır. Kemik sintigrafisi, kosta ve sternum gibi radyografi ile değerlendirilmesi zor olan bölgelerde kullanılabilir (23).

Teknesyum metoksiizobutizonitril (Tc-MIBI), kemik ve kemik lezyonlarını saptamada direkt radyografi ve kemik sintigrafi incelemesine göre üstün bulunmuştur. Tc-MIBI uptake'i ve tutulum paterni hastalığın evresi ve klinik durum ile ilişkili bulunmuştur(2,79).

Tablo 2.6 : Multipl Myelomda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

	Avantajları	Dezavantajları
Radyografi	1) Geniş görüntüleme alanı (FOV) 2)Düşük maliyet 3) Bt ve PET-BT'ye göre düşük radyasyon dozu	1) Düşük sensitivite 2)Bt ve PET-BT'ye göre uzun tetkik süresi
Tüm vücut düşük doz bilgisayarlı Tomografi	1) Konvansiyonel radyografiye göre sensitivitesi yüksektir. 2) Hızlı tetkik süresi 3) Kompresyon fraktürü ve instabilizasyonun değerlendirilmesi 4) MR ve PET BT'ye göre daha ucuz olması	1) Radyasyon dozunun konvansiyonel radyografiden yüksek olması (1.3-3 katı) 2) İntramedüller lezyonları saptama duyarlılığı düşük olması 3)Diffüz kemik iliği infiltrasyonunun değerlendirilmesinde uygun olmaması
Manyetik rezonans görüntüleme	1) Diffüz kemik iliği infiltrasyonun saptamasında yüksek duyarlılığı 2) Konvansiyonel radyografi ve BT'ye göre duyarlılığı yüksektir. 3) PET BT'ye göre ucuz olması 4)Radyasyoniçermem	1) Uzun inceleme süresi 2) Konvansiyonel radyografi ve BT'ye göre daha pahalı olması 3) Kısıtlı görüntüleme alanı (düşük FOV)

esi

5) Kraniyal ve spinal
kord görüntüleme için en
uygun tetkik olması

6) Patolojik fraktürün
karakterizasyonunun
değerlendirmede en uygun
tetkik olması

4) Ulaşılabilirliğinin

zor olması

PET-BT

1) Ekstraskeletal
lezyonları değerlendirmede
optimal tetkik olması

1) Pahalı olması

2) Yüksek radyasyon
dozu

3) Diffüz kemik iliği
infiltrasyonu ve kraniyal
değerlendirmede suboptimal
olması

4) Kemik iliği biyopsi
alanında yanlış pozitif
sonuçların olması

5) Ulaşılabilirliğinin zor
olması

2.3. MULTİPL MYELOMDA KEMİK TUTULUMUNUN FİZYOPATOLOJİSİ

Myelomda radyolojik görüntülemeye izlenen destrüktif kemik lezyonları, myelom hücrelerinin direkt veya indirekt etkisi ile oluşan osteoklast aktivasyonunda artış ve osteoblast aktivasyonunda ise inhibisyon nedeni ile oluşmaktadır (23). Myelom hücreleri VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü) gibi birtakım adezyon molekülleri aracılığı ile osteoklast hücrelerine direkt olarak yapışır ve osteoklastogenezisi stimüle eder. Osteoblastik aktivitedeki temel inhibisyon, progenitör hücrelerin matür osteoblastlara differansiasyonunun önlenmesidir. Mezenkimal kök hücreler ile myelom hücrelerinin direkt kontaktı osteoblastogenezis inhibisyonunun temel mekanizmasıdır (23,80). Histolojik olarak plazma hücrelerine komşu alanlarda aşırı kemik rezorpsiyonu ve kemik yapımında ciddi inhibisyon bulunmaktadır (81). Kemik metastazına neden olan diğer malignitelerden farklı olarak, multipl myelomda yeni kemik oluşumu izlenmez (21).

Multipl myeloma bağlı kemik hastalığı, hastalarda önemli morbidite sebebi olup hasta tedavi maliyetlerini de arttırmaktadır. Kemik tutulumu olan multipl myelom hastalarında antimyelom tedavisine ek olarak, bifosfonat tedavisi, ağrı kontrolü ve radyoterapi ve cerrahi tedaviler gerekebilmektedir(14).

2.3.1. Normal Kemikte Remodelling

Normal kemik, mineralize kısım ve kollajen ve non-kollajen proteinlerden oluşan organik kısımdan oluşur. Kemik remodelling süreci, kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumunun bir arada olduğu bir süreçtir. Normal bireylerde bu iki süreç arasında denge bulunmaktadır (82,83).

Osteoklastlar, monosit-makrofaj hücrelerinin de farklılaştığı hematopoetik kök hücrelerinden köken alan multinükleer dev hücrelerdir. Kemik iliğinde uygun mikroçevre sağlandığı takdirde matür monosit ve makrofajlardan da osteoklast hücreleri farklılaşabilmektedir (14,84). Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumlu bilinen tek hücredir. Hücre içerisinde TRAP (tartarata dirençli asit fosfotaz) , tartarat rezistans trinükleotit fosfotaz, karbonik anhidraz 2, kalsitonin reseptörü ve katepsin(lizozomal enzimler) bulunmaktadır. Katepsinler, kemik rezorpsiyonundan sorumlu en önemli proteazlardır. Osteoklastlarda 7 tip katepsin bulunmaktadır (B,C,D,E,G,L ve K). Katepsin K

en osteolitik enzim olup, metastazlarda katepsin-K inhibitörleri en önemli tedavi hedeflerinden biridir (85,86).

Osteoblastlar, mezenkimal kök hücrelerden kaynaklı mononükleer hücrelerdir. Hücre içerisinde osteoblastik aktivitenin göstergesi olan alkalen fosfotaz bulunmaktadır (87). Osteoblastların normal lokalizasyonu, yeni kemik oluşumunun izlendiği kemik yüzeyidir. Kemik yapımındaki temel rolü, kollajen sentezi, osteokalsin üretimi ve mineralizasyondur. Osteoblastlar mineralize matriks ile çevrelendiğinde osteosit adını almaktadır(14).

2.3.2 MULTİPL MYELOMDA OSTEOKLASTİK AKTİVİTEDE ARTIŞ

Artmış osteoklastik aktivite, multipl myelom kemik tutulumunda temel mekanizmalardan biridir (88). Multipl myelom hastalarında kemik rezorpsiyon markerları artmış olarak bulunur. Multipl myelomda osteoklastik aktivitesinin artmasında birçok mekanizma vardır. Kemik iliği içerisinde, myelom hücreleri, T lenfosit ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki ilişki multipl myelom kemik tutulumunda önemlidir (14,89).

Myelom hücreleri, major olarak aktif kemik rezorpsiyonunun bulunduğu alanlarda yer aldığı fark edilmiştir. Bu hücrelerin, kemik iliği mikroçevresini oluşturan T lenfositler ve kemik iliği stromal hücreleri gibi sellüler yapılar ve ekstrasellüler matriks proteinleri, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi non-sellüler komponentler ile ilişkisi hastalığın gelişimi ve yayılımında kritik rol oynar (90).

Myelom hücreleri, osteoklast farklılaşmasından ve aktivitesinden sorumlu "decoy reseptör-3 (DcR3)" üretiminden sorumludur (91). Myelom hücreleri sitokin sentezi dışında, ayrıca multipl myelom kemik tutulumunda önemli bir role sahip olan RANKL("receptor activator of nuclear factor kappa ligand")/osteoprotegrin sisteminin aktivasyonu için kemik iliği stromal hücrelerin ve osteoblastları stimüle eder. Myelom hücreleri, ayrıca osteoklastları etkileyerek, kemik rezorpsiyonuna uygun hale gelmesini, multinükleer form kazanmasını sağlar (13,92). Myelom hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri etkileyerek anti-apoptotik proteinlerin ve sitokinlerin üretimine yol açar. Myelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki etkileşim, RANKL, interlökin-6, B hücre aktivasyon faktör ve aktivin-A artışına yol açar B hücre aktivasyon faktörü, B hücre gelişiminde role sahip olup osteoklastogenezisi artırır ve myelom hücrelerinin yaşam süresini uzatır (93,94).

RANK/RANK ligand sinyal yolağı kemik remodelling sürecinin düzenlenmesinde kritik role sahiptir (89). RANKL, kemik iliğı stromal hücreleri, osteoblastlar ve aktive T lenfositlerden salınmakta olup osteoklast prekürsörü hücreler üzerinde eksprese edilen transmembran RANK reseptörüne yapışmaktadır. RANKL, prekürsör osteoklastlar üzerinde yer alan RANK reseptörüne bağlandığında, osteoklastların matürasyonu artmakta, apoptozu ise azalmaktadır. Bu da osteoklastik aktiviteyi arttırmaktadır. Myeloma bağlı kemik tutulumunda, RANKL, temel osteoklastojenik faktördür (95). Osteoblastlar ve kemik iliğı stromal hücreleri tarafından salınan osteoprotegrin ise osteoklastofenik aktiviteyi baskılar (89). Multipl myelomda sadece RANKL ekspresyonu artmamakta, bunun yanında osteoprotegrin yıkımına da yol açılmaktadır. Sonuçta RANKL/osteoprotegrin oranı artmaktadır. Bu oranın artması hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (96).

Daha önceden makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa olarak bilinen ve myelom hücrelerinden salınan CCL-3("chemocin ligand 3") ve CCL-20 osteoklastogenezis indüksiyonunda rol oynar (89,97). CCL-3, CCR1 ve CCR5 kemokin reseptörleri aracılığı ile, osteoklastların direkt olarak aktivasyonunu sağlar. Ayrıca myelom hücreleri üzerlerinde CCR1 reseptörü taşır ve CCL-3, myelom hücreleri ile kemik iliğı stromal hücreleri ve osteoblastlar arasındaki etkilişimi artırır. Böylece RANKL ekspresyonu artırılır ve indirekt olarak kemik rezorpsiyonu artırılmış olur (98). MIP 1 (CCL-3) düzeyi, myelomun kemik tutulumun ciddiyeti ve hastaların sağkalım süresi ile direkt ilişkilidir. Preklinik hayvan deneylerinde, MIP 1 alfanın bloke edilmesinin kemik rezorpsiyonunu azalttığı göstermiştir (14). Ayrıca CCL-3, RUNX2 ve osterix üzerinden osteoblast aktivitesini inhibe edici etki gösterir (89).

İnterlökin- 6 (IL-6), myeloid öncülü hücrelerden salınır ve osteoklast differansiyasyonunu artırır ve myelom hücrelerinin yaşam süresini uzatır (89). IL-6 üretimi, aktif semptomatik myelom hastalarında, önemi bilinmeyen monoklonal gamopatili hastalara ve smoldering multipl myelom hastalarına göre önemli derecede artmıştır (99). İnterlökin-7 de benzer şekilde osteoklast aktivitesini artırırken, osteoblast matürasyonu ve aktivitesini baskılar (80). Multipl myelom hastalarında CD 138 pozitif plazma hücrelerinde, kemik iliğinde, IL-3 seviyesinin arttığı gösterilmiştir. MIP 1 alfa ve RANKL ile birlikte osteoklastik aktivitenin artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (100).

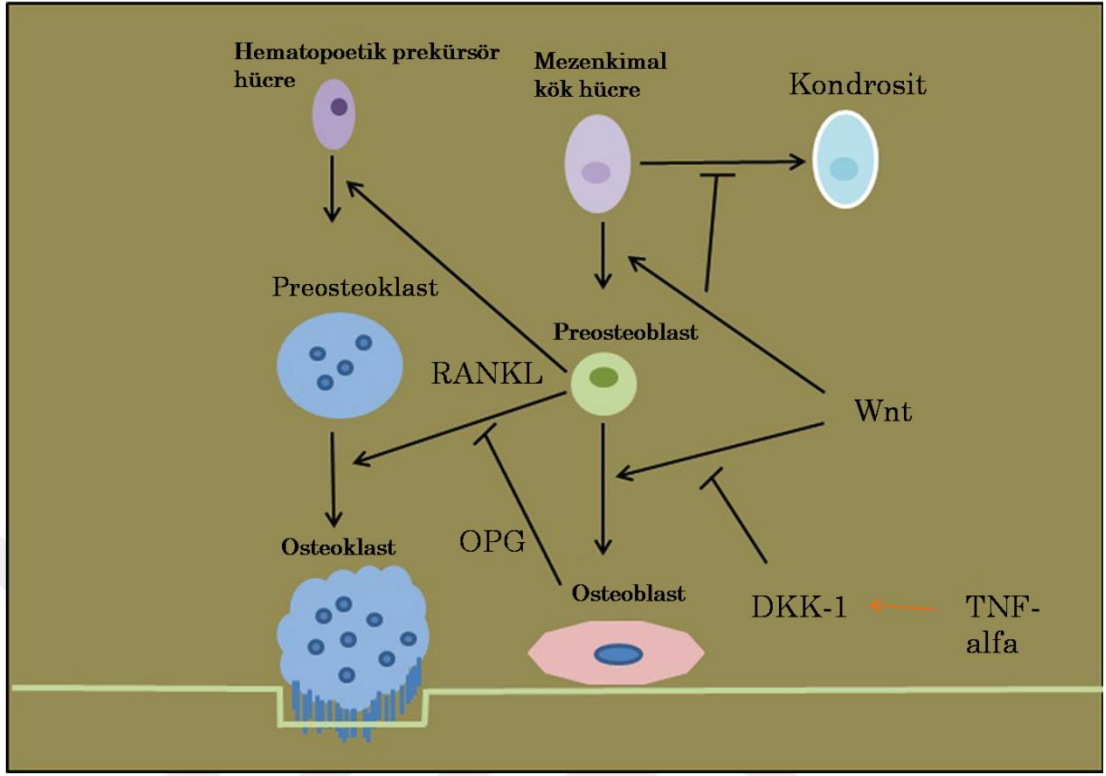
Osteoklastlar tarafından salınan non-kollajenöz kemik matriks proteini osteopontin, osteoklast aktivasyonunu ve lokal anjiogenezi artırıcı etki gösterir (101). VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), diğer bir anjiyogenetik faktör olup multipl myelomda, myelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücrelerinde üretimini artmıştır (14).

SDF 1 alfa ("Stromal derived factor 1 alfa") , kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir ve prekürsör osteoklast hücreleri üzerinde yer alan CXCR4 reseptörü aracılığı ile etkisini gösterir. SDF 1 alfa, myelom hücrelerinin migrasyonunda ve osteoklastik aktivitenin artmasında rolü bulunmaktadır (102). Bruton tirozin kinaz, myelom hücrelerinde üretilir ve CXCR4 ekspresyonu ile ilişkilidir (103). Myelom hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından üretilen anneksin-2, myelom hücrelerinin büyümesinde, migrasyonunda, anjiogenezi ve osteoklastik aktivitenin artışında rol oynar (89). Osteoklast formasyonu için esansiyel bir transkriptör faktör olan PU.1 de osteoklastofenik aktiviteyi artırıcı etki gösterir (89).

2.3.3 MULTİPL MYELOMDA OSTEOLASTİK AKTİVİTEDE İNHİBİSYON

Multipl myelom kemik tutulumunda, osteoblastik aktivitede azalmaya bağlı oluşan yeni kemik formasyonu oluşumun azalması, hastalığın ciddiyetinde önemli yere sahiptir (104). . Multipl myelomda osteoblastik aktiviteyi baskılayan birçok durum bulunmaktadır.

Wnt ("Wingless and integration-1") sinyal yolağının, kemik formasyonu ve remodelling sürecinde önemli rolü bulunmaktadır . Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonunda , ayrıca embriyogenezi, organogenezi ve doku rejenerasyonunda görevlidir (105,106). Beta katenin fosforilasyonunun inhibisyonu ve beta katenin yıkımını sağlayan formu kanonik formu iken beta katenin düzeyini değiştirmeyen formu non-kanonik formudur (107). Beta katenin, osteoblastlardan osteoprotegrin sentezinde ana faktördür. Wnt sinyal yolağında rolü olan LRP 5 geninin (" low- density lipoprotein receptor-related protein 5") inaktivasyonu, insanlarda osteoporozis-psödoglioma sendromuna yol açmaktadır. Bu genin aşırı aktivasyonu ise herediter yüksek kemik dansitesi sendromuna yol açmaktadır (14). İki temel antagonist, "Dickkopf 1"(DKK-1) ve s-FRP 2 ("secreted frizzled related protein-2"), bu yolağın regülasyonunda önemli role sahiptir.



Şekil :2.1 Wnt sinyal yolağının myelomdaki etkisinin şematik görünümü(14)

DKK-1, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenir ve Wnt yolağını antagonize eder. Wnt yolağının da inhibisyonu, osteoblast maturasyonu ve kemik formasyonunu inhibe eder (108). Multipl myelom hastalarında DKK-1 ekspresyonunun kemik iliğinde arttığı gösterilmiştir. DKK-1 ekspresyonunun artması, mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını önler (109). Ayrıca mezenkimal kök hücrelerden IL-6 sentezini artırarak myelom hücrelerinin apoptozunu azaltır. Ya-Wei Qiang ve ark., Wnt yolağındaki inhibisyonun, mezenkimal kök hücrelerden osteoprotegrin sentezini azalttığını, RANKL ekspresyonunu ise arttırdığını göstermiştir (108). sFRP-2, diğer Wnt yolak antagonistidir. Myelom hücrelerinden eksprese edilir. Wnt'nin membran reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Böylece osteoblastik aktiviteyi baskılar (104).

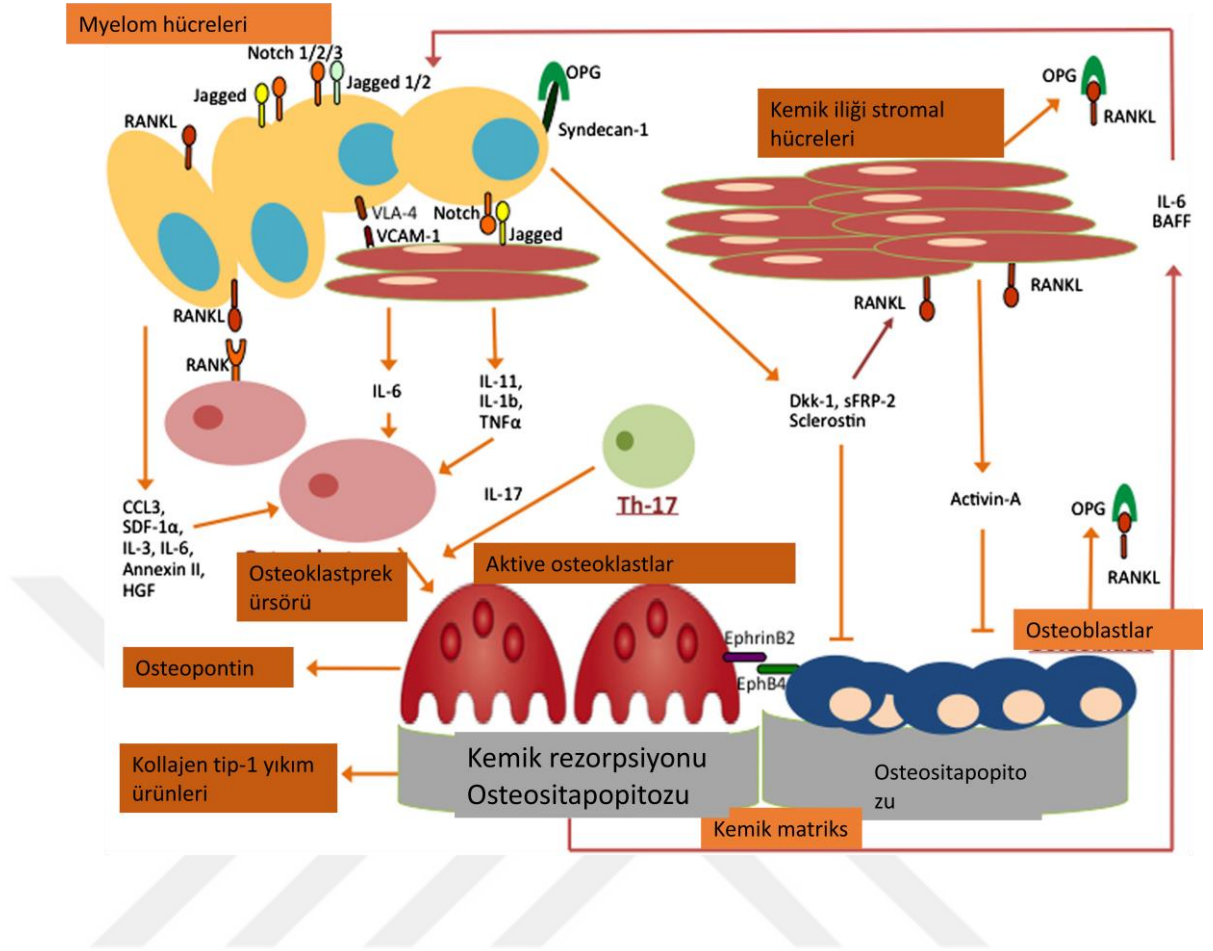
İnterlökin-3 (IL-3), osteoblastik aktivitenin azalmasından sorumlu diğer bir sitokindir. Ayrıca osteoklastik aktiviteyi de artırır (89). Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında, multipl myelomlu hastalarda kemik iliğinde IL-3 ekspresyonunun arttığı

izlenmiştir (100). Ehrlich ve ark., IL-3'ün osteoblast formasyonunda rolü olan BMP-2("bone morphogenic protein-2")'nin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir (110).

Runx2/CBFA (" Runt-related transcription factor 2 (Runx2)/core-binding factor runt domain alpha subunit 1 (CBFA1)"), non-kanonik Wnt sinyal yolağında görevlidir. Osteoblastların kemik iliği kök hücrelerinden ve kemik iliği stromal hücrelerinden farklılaşmasında ve osteoblast formasyonunda rol oynar (111). Preosteoblastik hücrelerde ve kemik iliği stromal hücrelerde Runx2/CBFA aktivasyonunun alkalen fosfotaz ve osteoklasin gibi osteoblastik markerların ekspresyonunda artışa yol açtığı izlenmiştir. Runx2/CFBA ekspresyonunun engellendiği farelerde, osteoblastik aktivitede ve kemik formasyonunda azalma izlenmiştir (80). Myelom hücreleri ve preosteoblastik hücrelerin birlikte kültüre edildiğinde, myelom hücrelerinin Runx2/CFBA ekspresyonunu azaltarak osteoblast formasyonu üzerine inhibitör etki gösterdiği izlenmiştir. Aynı çalışmada, osteolitik lezyonu bulunan myelom hastalarında kemik tutulumu olmayanlara göre, kemik iliği biyopsi örneklerinde Runx2/CFBA pozitif hücre sayısının belirgin olarak azaldığı izlenmiştir (112,113)

IL-7, osteoklastik aktiviteyi arttırdığı gibi osteoblastik aktivitenin baskılanmasına da yol açar. Multipl myelom hastalarında kemik iliğinde artmış IL-7 düzeyleri gösterilmiş olup IL-7, osteoblast farklılaşması ve formasyonunun inhibisyonuna yol açar. Ayrıca IL-7, Runx2/CFBA aktivasyonunu da azaltır (80).

Kemik rezorpsiyonu sırasında kemik matriksten salınan TGF-beta("Transforming growth factor-beta"), terminal osteoblastik farklılaşmasında inhibisyona yol açar. İnvitro çalışmalarda TGF-beta'nın blokajının hem myeloma hücrelerinde büyümenin inhibisyonuna hem de osteoblast farklılaşması ve formasyonunda artışa yol açtığı izlenmiştir (114). HGF-beta (hepatosit büyüme faktörü -beta) , myelom hücreleri tarafından üretilir. BMP-2 ve Runx2/CFBA1 inhibisyonu ile osteoblastik aktiviteyi baskılar (115).



Şekil 2.2: Multipl Myeloma Bağlı Kemik Hastalığının Şematik Görünümü

2.4. METASTATİK KEMİK HASTALIĞI VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kemik metastazları, kanser hastalarında sık metastatik odaklarından biridir. İskelet sisteminde primer kemik tümörlerinden daha fazla olarak metastazlar izlenir (116). Karaciğer ve akciğerden sonra kanser hastalarında en sık üçüncü metastatik odak kemiklerdir. İleri evre meme ve prostat kanserlerinde %70 oranında metastaz izlenir (117).

Tümör hücrelerinin moleküler ve selüler biyolojik özellikleri tümörün iskelet sistemindeki metastazının karakteristiğini belirler. Kemik metastazları en sık aksiyel

iskelette izlenir. Kapiller yapının özellikleri ve yavaş akım gibi kemik iliği içindeki kan dolaşımının özellikleri metastazların aksiyel iskelete yerleşmesini kolaylaştırır (4)

Kemik metastazları , radyolojik görüntüsüne göre tipik olarak litik, sklerotik veya mikst tipte sınıflandırılır. Kemik rezorpsiyonunun dominant olduğu, yeni kemik yapımının çok az olarak izlendiği , fokal kemik yıkımının belirgin olduğu metastazlarda osteolitik görünüm belirgindir. Osteoblastik aktivitenin arttığı metastazlarda osteosklerotik görünüm izlenir. Fakat bu sınıflama oldukça basit olup, aslında etkilenen kemikte hem kemik yıkımında hem de yeni kemik oluşumu süreçlerinde hızlanma mevcuttur. Bu durum radyolojik olarak mikst paternde lezyonlara yol açar (4). Osteoblastik metastatazlar daha çok prostat kanserinde, bazen mide ve andiffaransiye mide kanserinde izlenir. Osteolitik metastazlar ise, renal hücreli karsinom, melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme ,mide ,tiroid gibi birçok kanser türünde izlenir.(5, 118).

Osteolitik metastazda kemik destrüksiyonunun nedeni, tümörün direkt etkisinden daha çok osteoklast aracılı yıkım ile ilişkilidir (119). Başka bir ifadeyle, kanserin geç döneminde görülen vasküler kompresyon ve kemik dokuda oluşan iskeminin, kemik destrüksiyonundaki etkisi daha azdır (4).Paratiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP), osteolitik lezyon gelişiminde önemli rol oynar (120). PTHrP ekspresyonunun, kemik mikroçevresinin tümör hücreleri üzerine etkisi ile mi oluştuğu veya metastatik tümör hücrelerinde intrinsek bir artmış PTHrP ekspresyonundan mı kaynaklandığı net değildir (121). RANKL, osteoklast prekürsör hücrelerindeki RANK reseptörüne bağlanarak osteoklastik aktiviteyi arttırıcı etkisi, osteolitik metastazda kemik destrüksiyonuna etkili olur (122).

Prostat kanseri, karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma ve medulloblastomda izlenen osteoblastik metastazlar, yenikemik depozisyonu ile karakterizedir. Osteoblastik metastatazın mekanizması henüz tam anlaşılmış değildir (5). TGF, BMP ve endotelin-1, osteoblastik metastaz ile ilişkili araçılardır (123).

Eğer bir hastada hem osteolitik hem de osteoblastik metastazlar varsa veya aynı lezyon içerisinde hem osteolitik hem osteoblastik alanlar varsa mikst paternde metastaz olarak değerlendirilir. Meme kanseri, gastrointestinal kanserler ve skuamöz kanserlerde izlenir (5).

Tablo 2.7: Otopsi serilerinde saptanan kemik metastazı insidansları ve lezyonlarda görülen tipik radyolojik görünüm

	Kemik Metastazı İnsidansı	Osteolizis	Osteosklerozis
Myelom	%70-95	↑	↓
Renal hücreli kanser	%20-25		
Melanom	%14-45		
Mesane kanseri	%40		
Tiroid kanseri	% 60		
Akciğer kanseri	%30-40		
Meme kanseri	%65-75		
Prostat kanseri	%65-75		

Vasküler yapı içerisindeki tümör hücrelerinin kemik dokuya ekstrasvazasyonunda birçok adezyon ve kemotaktik faktör rol oynamaktadır. Kanser hücreleri endoteliuma yapışmak için VCAM (Vasküler hücre adezyon molekülü) ve E-selektin'i kullanır (124). Kemokinler, integrinler, osteopontin, kemik sialoprotein ve tip 1 kollajen , kanser hücrelerinin kemik içerisinde kolonizasyonunda etkilidir (125). Kemik dokuya geçtikten sonra "seed and soil" hipotezine göre, kemik mikroçevresi kanser hücrelerinin yaşaması ve gelişimi için uygun ortamı sağlar (126).

Kemik metastazları, hiperkalsemi, patolojik fraktür, spinal kord ve nöral kök basıları, ağrı gibi klinik bulgulara neden olarak hastanın yaşam kalites üzerinde olumsuz etki gösterir (4).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın tipi:

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Araştırma tipi kesitsel araştırmadır.

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı:

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmaya Temmuz 2007-Kasım 2018 tarihleri arasında multipl myelom tanılı veya osteolitik kemik metastazı bulunan primer maligniteli hastalardan , aşağıda 3.3.1 ve 3.3.2 konu başlıklarında tanımlanan çalışmaya dahil etme kriterlerini taşıyan, 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya uygun hastaların seçimini, hastaların kemik lezyonlarını değerlendirilmesinde yer almayacak üçüncü bir radyolog yapmıştır.

3.3.1.Multipl myelom hastaları için çalışmaya dahil etme kriterleri:

Çalışmaya dahil edilen tüm multipl myelom hastaları Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun 2014 kriterlerine göre tanı almıştır. Tüm hastaların kemik veya kemik iliği biyopsi sonuçları "plazma hücreli hastalık" olarak tanı almıştır. Klinik ve laboratuvar olarak multipl myelom kriterlerini taşımayan ve patoloji sonucu bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ayrıca çalışmaya hastane görüntüleme arşivi sisteminde, hastanın tedavi almadığı döneme ait BT görüntüleri bulunan , tanı anında herhangi bir sebeple çekilmiş BT görüntülerinde değerlendirilebilen kemik lezyonu içeren multipl myelom hastaları dahil edilmiştir. Hastane görüntüleme arşivi sisteminde hastanın tedavi almadığı döneme ait BT görüntüleri bulunmayan, sistemde sadece tedavi sonrası BT görüntüleri bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Eğer hastanın tedaviye başlangıç tarihine ait bilgiye hastane bilgi yönetim sisteminde ulaşamıyorsa o hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3.2.Osteolitik metastazı bulunan hastalar için çalışmaya dahil etme kriterleri:

Çalışmaya tanı anında osteolitik metastazı bulunan hastalar ve primer solid organ neoplazisi ile takip edilen ve kontrol BT görüntülemelerinde yeni gelişen osteolitik lezyonu bulunan hastalar dahil edilmiştir. Hastanın tanı aldığı dönemdeki bilgisayarlı tomografi

görüntülemeleri , hastanın kemoterapi veya radyoterapi aldığı dönemden sonraya aitse o hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tanı anında kemik metastazı bulunmamakla birlikte takiplerde bilgisayarlı tomografi görüntülerinde yeni gelişen osteolitik kemik metastazı saptanan hastalarda ise hastanın metastaz saptanmadan önceki dönemde tedavi almış olması dışlama kriteri olarak değerlendirilmemiştir.

Hastalarda metastaz tanısı patolojik olarak veya klinik ve laboratuvar verilerine dayanarak konmuştur. Osteolitik kemik metastazına yönelik patoloji sonucu olmamakla birlikte klinik ve laboratuvar verileri, hastanın hekimi tarafından metastaz lehine değerlendirilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Hem multipl myelom hastalarında hem de metastaz hastalarında lezyonun bulunduğu düzeye yönelik uygulanmış cerrahi işlem varlığı veya eşlik eden osteomyelit, septik artrit gibi enfeksiyöz ve/veya enflamatuvar süreçler varlığı dışlama kriteri olarak değerlendirilmiştir.

3.4. Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları:

Çalışmada, uygun kriterleri taşıyan multipl myelom ve osteolitik metastazı bulunan hastaların herhangi bir nedenle çekilen kranal, spinal, torakoabdominal, ekstremiteler, pelvik veya kemik survey bilgisayarlı tomografi görüntüleri değerlendirilmiştir. Hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleri Toshiba Aquilion Prime 160 kanallı , Philips Brilliance 16 kanallı ve Philips Brilliance 64 kanallı cihazlarında elde olunmuştur.

Araştırmacılar tarafından önceden belirlenen ve aşağıda 3.5 nolu konu başlığında belirtilen değerlendirme ölçütlerine göre gözlemciler hastaların kemik lezyonlarını değerlendirmiş ve Excel dosya formatında kaydedilmiştir.

3.5. Çalışmanın Değişkenleri, Değerlendirme Ölçütleri

Çalışmada hastalara ait lezyonlar araştırmacılar tarafından önceden belirlenen ölçütlere-bağımsız değişkenlere göre değerlendirilmiştir.

Buna göre değerlendirilen hastada ilk olarak lezyonun yaygınlığına bakılmıştır. Lezyon yaygınlığına göre hastalar; soliter, multipl ve diffüz olarak üç gruba ayrılmıştır. Değerlendirilen BT görüntülerinde tek bir lezyonu bulunan hastalar soliter, birden fazla lezyonu bulunan hastalar ise multipl grubuna dahil edilmiştir. Eğer hastanın görüntülerinde çok sayıda , birbirinden net ayırt edilemeyen, kontur özellikleri , iç yapısı

değerlendirilemeyen, normal kemik dokunun ayırt edilemediği lezyonlar varsa hasta diffüz tutulum grubunda değerlendirilmiştir. Soliter ve multipl lezyonu bulunan hastalarda, değerlendirmede lezyon boyutu, lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansitede alan varlığı, korteks bütünlüğünün korunup korunmadığı, lezyonun ekspansil karakteri, yumuşak doku komponentinin varlığı, lezyon çevresinde skleroz varlığı, tutulan bölgede fraktür gelişip gelişmediği , lezyonun sınır özellikleri ve lezyonun iç yapısı değerlendirilmiştir. Diffüz tutulum olarak değerlendirilen hastalarda ise sadece fraktür varlığı değerlendirilmiştir. Bu hastalarda diğer özellikler açısından değerlendirme yapılmamıştır. Multipl lezyonları bulunan hastalarda, hastanın BT incelemesinde izlenen en büyük lezyonun özellikleri bu kriterler açısından değerlendirilmiştir. Sadece fraktür varlığı açısından yapılan değerlendirmede, multipl tutulum paternine sahip hastalarda değerlendirilen en büyük lezyonun bulunduğu kemikte fraktür olmamasına rağmen, diğer düzeylerde kırık varlığında o hasta fraktür varlığı açısından pozitif kabul edilmiştir.

Çalışmada iskelet sistemi; kranial kemikler, vertebralar, kostalar,göğüs kafesi ve göğüs duvarı kemikleri , pelvik kemikler ve sakrum ve periferik iskelet kemikleri olarak beş gruba ayrılmıştır. Servikal , torakal ve lomber vertebralar vertebra kategorisine dahil edilmiştir. Göğüs kafesi ve göğüs duvarı kategorisine kostalar, sternum, skapulalar ve klavikülalar dahil edilmiştir. Pelvik kemikler ve sakrum grubunda ise, iliak, pubik ve iskial kemikler ve sakrum mevcuttur. Hastada izlenen kemik lezyonu veya lezyonlarının bu beş bölgeden hangisini içerdiği gözlemciler tarafından kaydedilmiştir. Eğer hastanın BT incelemesinde bu beş bölgenin birden fazlasını ilgilendiren kemik lezyonları varsa, tutulan her bölge için ayrı ayrı değerlendirme yapılmıştır.

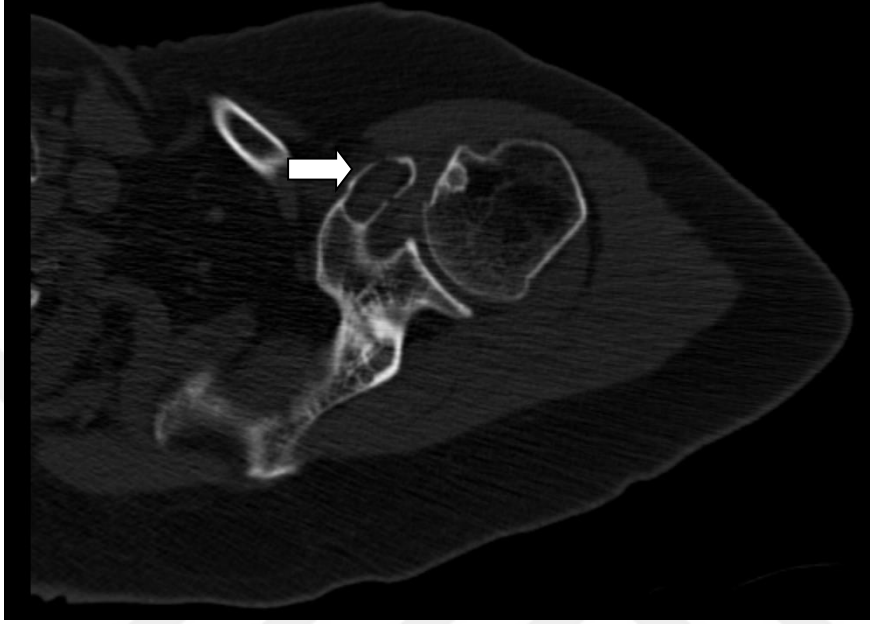
3.5.1. Osteolitik Kemik Lezyonlarının Değerlendirme Ölçütleri

1)Lezyon boyutu:

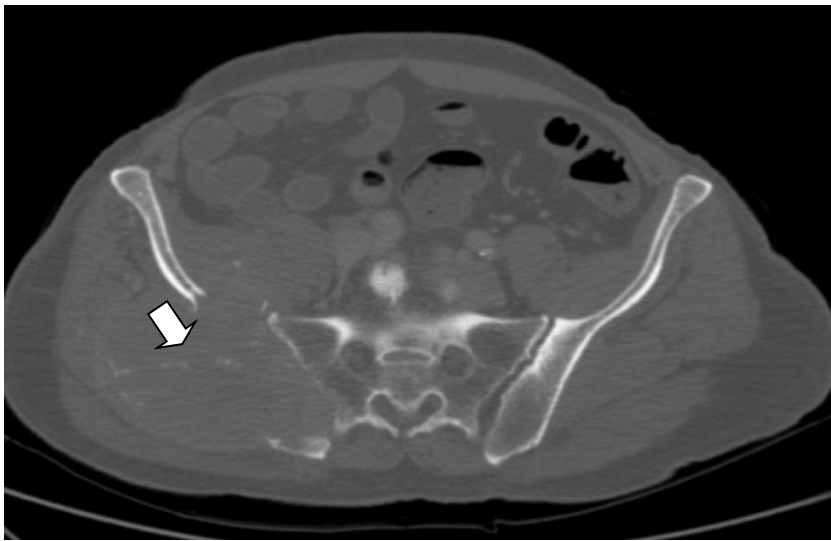
Değerlendirilen lezyonun en uzun aksının boyutu ölçülmüştür. Birden fazla lezyonu bulunan hastalarda en büyük lezyonun en uzun aksı ölçülmüştür. Diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilen hastalarda lezyon boyut ölçümü yapılmamıştır.

2) Lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansiteli alan varlığı: İncelenen lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansiteli alan varlığı değerlendirilmiştir. İzlenen yüksek dansiteli alanın lezyon içerisinde olup olmamasına dikkat edilmiş, lezyon çevresinde, yıkılmış veya ekspanse olmuş kortekse ait olduğu düşünülen alanlar lezyon

içerisinde yeni kemik oluşumuna ait yüksek dansiteli alan olarak değerlendirilmemiştir. Değerlendirme yapılırken, lezyon içerisinde yüksek dansiteli olarak izlenen alanın kemik dansitesinde olup olmadığına görsel olarak karar verilmiştir.



Resim 1: Lezyon içerisinde (okla işaretli) kemik dansitesi ile benzer dansitede alan izlenmediği durum gösterilmiştir.



Resim 2: Lezyon içerisinde kemik ile benzer dansitede lineer ve noktasal alanlar (beyaz ok) izlenmektedir. Bu durumda o lezyonda, "lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansiteli alan var " olarak kabul edilmiştir.

3) Korteks Bütünlüğü :

İncelenen lezyonun kemik korteks bütünlüğünde bozulmaya yol açıp açmadığı korteks bütünlüğünü korunup korunmadığına bakılmıştır. Kemik kortekte destrüksiyona yol açmış lezyonlar "korteks bütünlüğü yok" olarak değerlendirilmiştir. Kemik korteks devamlılığı izlenen, kortekte yıkımın izlenmediği hastalarda "korteks bütünlüğü korunmuş" olarak değerlendirilmiştir.

4) Ekspansiyon :

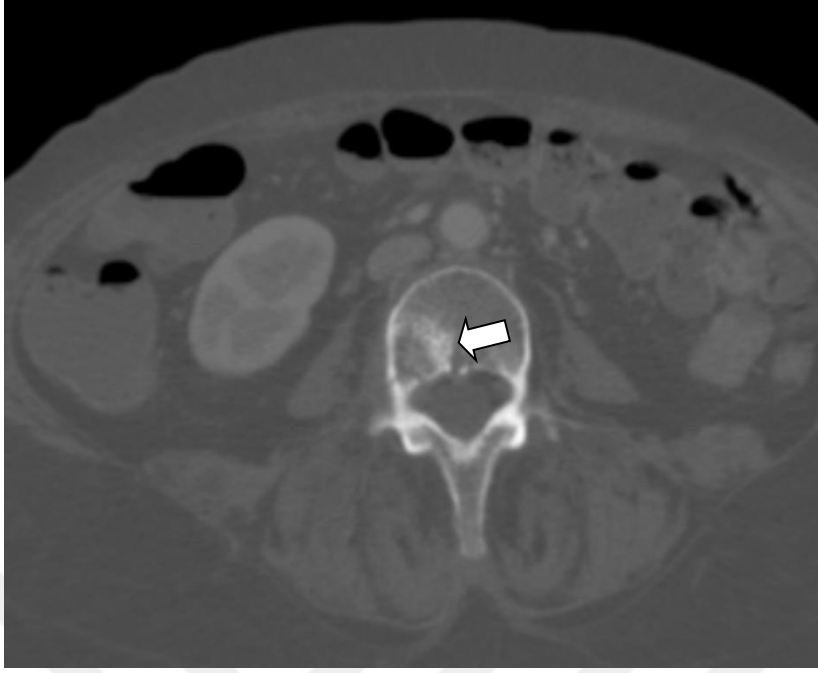
İncelenen lezyonun tutulan kemikte ekspansiyona yol açıp açmadığı görsel olarak değerlendirilmiştir.

5)Yumuşak Doku Komponenti:

İncelenen lezyona eşlik eden yumuşak doku komponentinin varlığı görsel olarak değerlendirilmiştir.

6) Perilezyonel skleroz :

İncelenen lezyon çevresinde, komşu normal kemik dokuya göre sklerotik görünümde alanın varlığı değerlendirilmiştir. Değerlendirme görsel olarak yapılmış olup herhangi bir dansite ölçümü yapılmamıştır. Lezyonun çevresinde, lezyonun bir bölümünü veya tamamını çevreleyen gözle görülebilir sklerotik alan bulunan hastalar perilezyonel skleroz varlığı açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir. Lezyon çevresinde gözle görülebilir dansite değişikliği fark edilmeyen veya kemiği tümü ile tutmuş lezyonlar ise "perilezyonel skleroz yok" olarak değerlendirilmiştir.



Resim 3: Lezyon çevresinde, lezyonun bir kısmını veya tümünü çevreleyen sklerotik alan varlığında (beyaz ok) o lezyonda perilezyonel skleroz olduğu kabul edilmiştir.

7) Kontur özellikleri :

İncelenen lezyonun komşu kemik doku ile sınır özellikleri değerlendirilmiştir. Lezyon ile normal kemik doku arasındaki sınırın net olmadığı, lezyon ile normal kemik doku arasındaki sınırın seçilemediği hastalar silik sınırlı olarak kabul edilmiştir. Eğer lezyon ile normal kemik doku arasındaki sınırları her planda gözle ayırt edilebiliyorsa, lezyon keskin sınırlı olarak kabul edilmiştir. Yine eğer lezyonun yumuşak dokuya uzanımı varsa, lezyonun yumuşak doku komponentinin çevre dokudan ayırt edilebilir olduğu durumlarda lezyon "keskin sınırlı", ayırt edilemediği durumlarda "silik sınırlı" olarak değerlendirilmiştir.

8) Lezyonun iç yapısı:

İncelenen lezyonun iç yapısı , lezyonun her yerinde benzer görünümde ise homojen, lezyon içerisinde yüksek ve düşük dansiteli alanlar birlikte bulunuyorsa heterojen olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede herhangi bir dansite ölçümü yapılmamış olup, tamamen görsel verilere dayanarak karar verilmiştir. Hastaların BT görüntüleri kontrastlı ve kontrastsız olarak iki gruba ayrılmış olup lezyon iç yapısının değerlendirmesi iki grup için ayrı ayrı yapılmıştır.

9) Fraktür varlığı:

Fraktür varlığı diffüz tutulum hasta grubu da dahil olmak üzere tüm hastalarda değerlendirilmiştir. Multipl tutulumu bulunan hastalarda değerlendirilen en büyük lezyonun bulunduğu kemikte fraktür olmamasına rağmen, diğer lezyonların yol açtığı, BT sınırlarında izlenebilen fraktürü bulunan hastalar, fraktür varlığı açısından pozitif olarak kabul edilmiştir. Diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilen hastalarda da tetkik dahilinde tutulum olan kemiklerde kırık saptanması durumunda fraktür varlığı açısından pozitif olarak kabul edilmiştir.

Vertebra kompresyon fraktürleri için, vertebra korpus yüksekliğinde %20 veya daha fazla kayıp olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleri , hastaların tanısı hakkında bilgi sahibi olmayan iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. Birinci gözlemci 21 yıllık, ikinci gözlemci ise 3 yıllık deneyime sahiptir. Birinci gözlemci tüm hastaları değerlendirirken, ikinci gözlemci hastaların bir kısmını değerlendirmiştir.

Lezyonlara ait değerlendirilen bilgisayarlı tomografi görüntü özellikleri-bağımsız değişkenler ile hastaların tanıları (multipl myelom veya metastaz) arasındaki ilişki için ki-kare analizi, fisher's exact testi ve lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Gözlemciler arasındaki uyum için kappa analizi yapılmıştır. İstatiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.7. Gerekli İzinler ve Etik Kurul Onayı

Çalışmanın yapılabilmesi ve hastaya ait bilgisayarlı tomografi görüntülerinin kullanılabilmesi için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan izin alınmıştır.

Multipl myelom hastalarına ait hasta listelerinin kullanımı ve hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin kullanımı için Hematoloji Anabilim Dalı'ndan izin alınmıştır.

Hastalara ait patoloji verilerinin kullanımı için Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan izin alınmıştır.

Çalışma için Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan gerekli onay alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Genel Bulgular:

Çalışmada toplam 207 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 90'ı multipl myelom , 117 hasta ise osteolitik metastazı bulunan primer neoplazi hastasıdır. 130 hasta erkek, 77 hasta ise kadındır.

Osteolitik metastazı hastalarının 68'i erkek, 49'u kadındır. Hastaların ortalama yaşı 58.80 ± 13.2 (min.22, max.85) 'dir. Osteolitik metastazlı hastaların primer tümör tipine göre dağılımı ve biyopsi sonucu bulunan hastalara ait bilgiler Tablo 4.1 ve 4.2'de belirtilmiştir. Metastaz hastalarının 59'unda kemik lezyonunun metastaz olduğuna dair patolojik kanıt bulunmaktadır. 58 hastanın ise kemik lezyonuna yönelik yapılmış biyopsi sonucu bulunmamakla birlikte klinik ve laboratuvar verileri metastazı desteklemekte olması nedeni ile lezyonlar metastaz olarak değerlendirilmiştir.

Multipl myelom hastalarının 62'si erkek, 28'i kadındır. Hastaların ortalama yaşı 59.99 ± 9.92 (min.33, max.81) 'dir.

Osteolitik metastaz ve multipl myelom hastalarının demografik bilgileri Tablo 4.3'de belirtilmiştir.

Çalışmada,iskelet sistemi 5 gruba ayrılmış olup bir hastada birden fazla gruba ait lezyon varlığında ise o hasta birden fazla kez değerlendirilmiştir. 127 hastada sadece 1 iskelet bölgesinde tutulum izlenmiştir. 52 hastada 2 bölgede , 23 hastada 3 bölgede ,5 hastada ise 4 bölgede tutulum izlenmiştir.

Bu şekilde sınıflama yapıldığında toplam değerlendirilen lezyon sayısı 320 olmaktadır. Bu lezyonlardan 37 tanesi daha önce tanımlanan kriterlere uygun olarak diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan 283 lezyon, bağımsız değişkenler açısından ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. 283 lezyonun 162 'si metastaz hastalarına, 121'si ise multipl myelom hastalarına aittir.

4.2. Lezyonların Tümünün Değerlendirilmesine Ait Bulgular

İskelet sistemi beş farklı kategoriye ayrılmadan önce yapılan değerlendirmede 162'si metastaz, 121'i multipl myelom hastası olmak üzere toplam 283 lezyon değerlendirilmiştir.

Tablo4.1: Osteolitik metastazı bulunan hastalarda primer odaklara ait istatistiksel veriler.

Primer tümör odağı	Hasta sayısı	Metastaz hastaları içerisinde oranı
Akciğer	33	28.2
Meme	27	23.1
Böbrek	12	10.3
Mide	6	5.1
Tiroid	5	4.3
Prostat, lenfoma	3	2.6
Nöroendokrin, serviks, üretelyal karsinom,sinoviyal sarkom	2	1.7
Paraganglioma, sarkom, leimyosarkom, endometrium, karaciğer, parotis, özefagus ,malign melanom,kolon ,mezotelyoma ,mesane ,larinks	1	0.9
Primeri bilinmeyen metastaz	8	6.8
Toplam	117	

Lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansiteli alan varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait 162 lezyonun 138'inde (lezyonların %85.2'sinde), multipl myelom hastalarına ait 121 lezyonun ise 23'ünde(lezyonların %19'unda), değerlendirilen lezyonda yeni kemik oluşumuna ait yüksek dansiteli alan izlenmiştir. İki grup arasında izlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$)

Tablo 4.2: Osteolitik metastazı bulunan hastalarda kemik metastazına yönelik biyopsi yapılan hastalara ait veriler

Primer tümör odağı	Hasta sayısı	Biyopsi tanılı hasta sayısı
Meme	27	16
Akciğer	33	12
Tiroid	5	4
Böbrek	12	3
Mide	6	3
Lenfoma	3	3
Üroepitelyal karsinom	2	2
Prostat	3	2
Sarkom	1	1
Nöroendokrin	2	1
Leimyosarkom	1	1
Sinoviyal sarkom	2	1
Endometrium	1	1
Özefagus	1	1
Primeri bilinmeyen kanser	8	8
Tanısı bulunmayan metastatik odaklar: Serviks, paraganglioma, karaciğer, parotis, malign melanom, kolon mezotelyoma, mesane, larinks		

Tablo 4.3: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri.

	Multipl Myelom			Metastaz		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta sayısı	62	28	90	68	49	117
Yaş ortalaması	59.39± 10.37	61.32± 8.87	59.92± 9.92	61.62± 11.23	54.90± 14.77	58.80± 13.20

Her iki gruba ait lezyonlar, kemik korteks bütünlüğünde bozulma açısından değerlendirildiğinde hem metastaz hem de myelom hastalarında lezyonların büyük çoğunluğunun korteks bütünlüğünde kayba yol açtığı izlenmiştir. Osteolitik metastazlı

hastaların 149'unda (lezyonların %92'si) değerlendirilen lezyon korteks bütünlüğünde kayba neden olmuştur. Myelom hastalarında ise bu oran %82.6 olup 121 lezyonun 100'ünde korteks bütünlüğünde kayıp izlenmiştir. İki grup arasında izlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.017$).

Kemikte oluşan ekspansiyon açısından yapılan değerlendirildiğinde metastatik hastalara ait lezyonların %66.7 'sinde, toplam 108 lezyonda ekspansiyon mevcutken, myelom hastalarında bu oran %59.5 olup 72 hastada ekspansiyon saptanmıştır. İstatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.215$).

Osteolitik metastazlı hastalara ait lezyonların %59.3'ünde, toplam 96 lezyonda, lezyona eşlik eden yumuşak doku komponenti izlenmiştir. Multipl myelom hastalarında bu oran %47.9 olup, toplam 58 lezyonda yumuşak doku komponenti ile uyumlu görünüm gözlemci tarafından belirtilmiştir. İstatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.058$).

Perilezyonel skleroz açısından lezyonlar değerlendirildiğinde her iki grupta lezyonların çoğunda perilezyonel skleroz ayırt edilmemiştir. Fakat perilezyonel skleroz izlenen lezyonların çoğunun metastaz hastalarına ait olduğu dikkati çekmiştir. Metastaz hastalarında izlenen lezyonların %38.9'unda toplam 63 hastada lezyon çevresinde skleroz izlenmiştir. Myelom hastalarında ise lezyonların %13,2'sinde 16 lezyonda perilezyonel skleroz ayırt edilmiştir. İstatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Lezyonların kontur özelliğine bakıldığında, her iki hasta grubunda da lezyonların büyük oranda keskin konturlu olduğu izlenmektedir. Fakat silik konturlu olarak değerlendirilen lezyonların çoğunluğunun metastaz hastalarına ait olduğu görülmüştür. Metastaz hastalarına ait lezyonların %34.6'sı (56 lezyon) silik konturlu, %65.4 'ü (106 lezyon) keskin konturlu olarak değerlendirilmiştir. Multipl myelom hastalarında ise lezyonların %9.1'i (11 lezyon) silik konturlu, %90.9'i (110 lezyon) keskin konturlu olarak saptanmıştır. İstatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.4: Multipl myelom ve osteolitik metastazlı hastalarda lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı , korteks bütünlüğü, ekspansiyon ,yumuşak doku komponenti ve perilezyonel skleroz açısından değerlendirilmesine ait veriler

		TANI		
		Multiple Myelom	Metastaz	
Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan	Var	23 (%19)	138 (%85.2)	
	Yok	98 (%81)	24 (14.8)	
				p <0.001
Korteks bütünlüğü	Var	21 (17.4)	13 (%8)	
	Yok	100 (%82.6)	149 (%92)	
				p =0.017
Kemik dokuda ekspansiyon	Var	72 (%59.5)	108 (%66.7)	
	Yok	49 (%41.5)	54 (%34.3)	
				p =.215
Yumuşak doku komponenti	Var	58 (%47.9)	96 (%59.3)	
	Yok	63 (%52.1)	66 (%41.7)	
				p =.058
Perilezyonel skleroz	Var	16 (%13.2)	63 (%38.9)	
	Yok	105 (%86.8)	99 (%61.1)	
				p <0.001
Kontur özelliği	Keskin	110 (%90.9)	106 (%65.4)	
	Silik	11 (%9.1)	56 (%34.6)	
				p <0.001

Lezyonun iç yapısı, daha önce de belirtildiği gibi kontrastlı ve kontrastsız incelemelerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Kontrastsız incelemelerde metastaz hastalarında toplam 90 lezyon, myelom hastalarında ise toplam 89 lezyon değerlendirilmiştir. Bu lezyonlar değerlendirildiğinde metastaz hastalarına ait lezyonların %40'ı (36 hasta) homojen iç yapıda, %60'ı (64 hasta) heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. Myelom hastalarında ise lezyonların %80.9 (72 hasta) homojen , %19.1'i (17 hasta) heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Kontrastlı incelemelerde metastaz hastalarına ait 72 lezyon, myelom hastalarına ait 34 lezyon değerlendirilmiştir. Metastaz hastalarına ait lezyonların %19.4 'ü (14 hasta) homojen, %81.6'ı (58 hasta) heterojen olarak izlenmiştir. Myelom hastalarında ise hastalara ait lezyonların %70.6'sı (24 hasta) homojen iç yapıda, %29.4'ü (10 hasta) heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.5 : Kontrastsız incelemelerde multipl myelom ve metastaz hastalarına ait lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon iç yapısı	Homojen	72 (%80.9)	36 (%40)	P <0.001
	Heterojen	17 (%19.1)	54 (%60)	
	Toplam	89	90	

Tablo 4.6: Kontrastlı incelemelerde multipl myelom ve metastaz hastalarına ait lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon iç yapısı	Homojen	24 (%70.6)	14 (%19.4)	P <0.001
	Heterojen	10 (%29.4)	58 (%81.6)	
	Toplam	34	72	

Fraktür varlığı diffüz tutulum paternine sahip lezyonlar da dahil olmak üzere tüm lezyonlarda değerlendirilmiştir. Metastaz hastalarına ait olan 164 lezyonun %27.4'ünde (45 lezyon) , myelom hastalarına ait 156 lezyonun %35.3'ünde (55 lezyon) fraktür saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=.148).

Tablo 4.7: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait lezyonlarda fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Fraktür varlığı	Var	55 (%35.3)	45 (%27.4)	
	Yok	100 (%64.7)	119 (%72.6)	
	Toplam	156	164	p =.104

Ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlılık taşıyan lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı, perilezyonel skleroz ,kontur özelliği ve lezyon iç yapısı bağımsız değişkenleri ile oluşturulan model ile lojistik regresyon analizi yapılarak bağımlı değişken olan hastaların tanıları ile ilişkisine bakılmıştır.

Elde edilen analizde lezyon içerisinde yüksek dansiteli alan bulunmamasının , lezyonun multipl myeloma ait olma olasılığının metastaza göre 25.88 kat arttırdığı bulunmuştur (OR:25.88, GA: 13.73-48.75, p değeri <0.001, Negelskerke R² değeri: 516). Diğer bağımsız değişkenlerde anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmemiştir.

4.3. Lezyonların İskelet Sistemindeki Yerleşimine Göre Gruplandırılması Sonrası Elde Edilen Bulgular:

Toplam değerlendirilen 320 lezyonun, 11'i kraniyuma, 129 lezyon vertebraya, 58 lezyon toraks kafesi ve toraks duvarı kemikleri grubuna, 83 lezyon pelvik kemikler ve sakruma ve 39 lezyon periferik iskelet sistemine aittir. Diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilen hastalar çıkartıldığında vertebralarda 112 lezyon, toraks kafesi ve toraks duvarı kategorisinde 49 lezyon ve pelvik kemikler ve sakrum kategorisinde 72 lezyon

değerlendirilmiştir. Kraniyum ve periferik iskelette diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilen lezyon izlenmemiştir.

Daha önceden de belirtildiği gibi lezyon iç yapısı değerlendirilmesi kontrastlı ve kontrastsız incelemelerde ayrı ayrı olarak yapılmıştır. Çalışmamızda iskelet sistemi tüm alt gruplarında, yeterli lezyon sayısı olmadığı için, kontrastlı incelemede lezyon iç yapısı ile hastaların tanıları arasındaki ilişkiyi değerlendirme için ki-kare analizi yerine Fisher's exact analizi yapılmıştır.

4.3.1 Kraniyum Lezyonlarının Değerlendirilmesine Ait Bulgular:

Çalışmada kraniyumda tutulum gösteren 11 lezyon izlenmiştir. Değerlendirilen 11 lezyonun 10'u myelom 1'i ise metastaz hastalarına aittir. Kraniuma ait tüm lezyonların konturu keskin olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir lezyon çevresinde perilezyonel skleroz ayırt edilmemiştir. 10 myelom hastasının 9'unda lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmemiştir. Metastaz hastalarına ait tek lezyon izlenmiş olup lezyon içerisinde lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan ayırt edilmemiştir. 10 myelom hastasının 7'inde korteks bütünlüğünün korunmadığı izlenmiştir. İki lezyonda yumuşak doku komponenti eşlik etmektedir. Değerlendirilen tek metastaz hastasına ait lezyonda korteks bütünlüğü izlenmemiş olup yumuşak doku komponenti eşlik etmektedir. Kontrastlı incelemeler çıkarıldığında myelom hastalarına ait 9 lezyon, lezyon iç yapısı açısından değerlendirilebilmiş olup 7 lezyon homojen , 2 lezyon heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. Kafatası kemiklerine ait yeterli lezyon olmaması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

4.3.2 Veretbra Lezyonlarının Değerlendirilmesine Ait Bulgular:

Vertebralarda toplam 129 hastada lezyonların özellikleri değerlendirilmiştir. 17 lezyon diffüz tutulum paterninde izlenmiştir.

Vertebra lezyonlarına bakıldığında, 65 metastaz hastasına ait lezyonun 61'inde (%93.8) , 47 myelom hastasının 14'ünde (%29.8) lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmiştir. Metastaz hastalarında izlenen osteolitik lezyonlarda daha yüksek oranda lezyon içerisinde yeni kemik oluşumuna ait görünüm izlenmiş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Vertebra lezyonlarında korteks bütünlüğü açısından yapılan değerlendirmede, 65 metastaz hastasının %84.6'ında 55 hastada ve 47 multipl myelom hastasının %87.2'sinde 41 hastada korteks bütünlüğünde kayıp izlenmiştir. İzlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=.696$)

Lezyonlarında kemikte yol açtığı ekspansiyona bakıldığında metastaz hastalarının %58.5'inde (38 hastada), myelom hastalarının ise %66'sında (31 hastada) ekspansiyon izlenmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=.421$)

Vertebra lezyonları eşlik eden yumuşak doku komponenti açısından değerlendirildiğinde, metastaz hastalarının %43.1'inde 28 hastada, multipl myelom hastalarının ise %57.4'ünde 27 hastada eşlik eden yumuşak doku komponenti izlenmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark izlenmemiştir ($p=.133$).

Vertebra lezyonlarının kontur özellikleri her iki grupta değerlendirildiğinde metastaz hastalarına ait 65 lezyonun 47'si (%72.3'ü) keskin konturlu, 18'i (%27.7'si) silik sınırlıdır. Multiple myelom hastalarına ait 47 lezyonun ise 39'u (%83'ü) keskin konturlu, 8'i (%17'si) silik konturludur. İki grubun yüzdeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.187$)

Perilezyonel skleroz, metastaz hastalarına ait lezyonların 44'ünde(%67.7'si) , myelom hastalarına ait lezyonların ise 13'ünde(%27.7) perilezyonel skleroz izlenmiştir. İki grup arasında izlenen yüzdeler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$).

Vertebra lezyonu açısından değerlendirilen ve diffüz tutulum paternine sahip olmayan 112 hastanın 65'inindeğerlendirilen BT görüntüleri kontrastsızdır. Bu hastaların 30'u metastaz, 35'i myelom tanılıdır. Metastaz hastalarına ait lezyonların 21'i (%70'i) heterojen iç yapıda, 9'u (%30'u) homojen iç yapıda değerlendirilmiştir. Myelom hastalarında ise lezyonların 9'u (%25.7'si) heterojen iç yapıda, 26'sı (%74.3'ü) homojen iç yapıda değerlendirilmiştir. İstatistiksel açıdan bu fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrastlı incelemeler değerlendirildiğinde metastaz hastalarına ait 35 lezyon , multipl myelom hastalarına ait ise 12 lezyon değerlendirilmiştir. Metastaz hastalarına ait lezyonların %80'ı(28 lezyon) heterojen iç yapıda , multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise %33.3'ü (4 lezyon) heterojen iç yapıdadır ($p=0.009$).

Tablo 4.8: Metastaz ve multipl myelom hastalarında vertebra lezyonlarının özelliklerine ait bulgular

		TANI		p değeri
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteal alan	Var	14 (%29.8)	61 (%93.8)	
	Yok	33 (%70.2)	4 (%6.2)	
				p <0.001
Korteks bütünlüğü	Var	6 (%12.8)	10 (%15.4)	
	Yok	41 (%87.2)	55 (%84.6)	
				p =0.696
Kemik dokuda ekspansiyon	Var	31 (%66)	38 (%58.5)	
	Yok	16 (%34)	27 (%41.5)	
				p =.421
Yumuşak doku komponenti	Var	27 (%57.4)	28 (%43.1)	
	Yok	20 (%42.6)	37 (%56.9)	
				p =.133
Perilezyonel skleroz	Var	13 (%27.7)	44 (%67.7)	
	Yok	34 (%72.3)	21 (%32.3)	
				p <0.001
Kontur özelliği	Keskin	39 (%83)	47 (%72.3)	
	Silik	8 (%17)	18 (%27.7)	
				p =.187

Vertebralarda fraktür açısından değerlendirme, diffüz tutulum paternine sahip hastalara ait lezyonlar da dahil olmak üzere 129 hastada değerlendirilmiştir. 66 metastaz hastasının 24'ünde (%36.4'i), multipl myelom hastalarına ait 63 lezyonun ise 33'ünde (%52.4'ünde) fraktür izlenmiştir. İki grup arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.067$).

Tablo 4.9: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait vertebra lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları

a)Kontrastsız incelemeler

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon iç yapısı	Homojen	26 (%78.3)	9 (%30)	
	Heterojen	9 (%21.7)	21 (%70)	
	Toplam	35	30	p <0.001

b) Kontrastlı incelemeler

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon iç yapısı	Homojen	8 (%66.7)	7 (%20)	
	Heterojen	4 (%33.3)	28 (%80)	
	Toplam	12	35	p =0.009

Tablo 4.10.: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait vertebra lezyonlarının fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Fraktür varlığı	Var	33 (%52.4)	24 (%36.4)	
	Yok	30 (%47.6)	42 (%63.6)	
	Toplam	63	66	^p =.067

4.3.3 Toraks Kafesi ve Toraks Duvarına Ait Kemik Yapıları Tutan Lezyonlara Ait Bulgular:

İskelet sisteminde üçünü değerlendirilen bölge kostalar, sternum , skapula ve klavikulayı içeren toraks kafesi ve toraks duvarı kemikleridir. Bu bölgeyi içeren toplam 58 lezyon değerlendirilmiştir. Bu lezyonların 23'ü metastaz, 35'i multipl myelom hastalarına aittir. Diffüz tutulum paterni olan 9 lezyon bulunmaktadır. Tümü multipl myelom hastalarına aittir.

Lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansiteli alan varlığı değerlendirildiğinde, 23 metastaz hastasına ait lezyonların % 69.6'sında 16 hastada, multipl myelom hastalarına ait lezyonlarının ise %19.2'sinde, 5 lezyonda, lezyon içerisinde kemik ile benzer dansitede yüksek dansiteli alan ile uyumlu görünüm izlenmiştir. İki hasta grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$)

Korteks bütünlüğü açısından yapılan değerlendirmede 23 metastaz hastasının hepsinde korteks bütünlüğünde kayıp izlenmiştir. 26 myelom hastasına ait lezyonların ise sadece 2'sinde korteks bütünlüğü korunmuştur. 24 hastada korteks bütünlüğünde kayıp mevcuttur.

Lezyonların kemik dokuda oluşturduğu ekspansiyon değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %91.3'ünde (21 hastada), myelom hastalarına ait lezyonlarının ise %84.6'sında (22 hastada) ekspansiyon izlenmiştir. Korteks bütünlüğü ve kemik dokuda ekspansiyon değişkenleri açısından istatistiksel fark iki grup arasında izlenmemiştir.

Eşlik eden yumuşak doku komponenti varlığı açısından değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %91.3'ünde (21 hastada), myelom hastalarında ise lezyonların %57.7'sinde (15 hastada) eşlik eden yumuşak doku komponenti izlenmiştir. İki grup arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.008$)

Perilezyonel skleroz varlığı açısından değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait 23 lezyonun sadece birinde, multipl myelom hastalarına ait 26 lezyonun ise sadece 2'sinde perilezyonel skleroz izlenmiştir.İki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Lezyonların kontur özelliği değerlendirildiğinde,metastaz hastalarına ait lezyonların 13'ü keskin 10'u silik sınırlı, myelom hastalarına ait lezyonların ise 23'ü keskin 3'ü silik olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.011$).

Lezyonların iç yapısı kontrastsız incelemelerde değerlendirildiğinde 15 metastaz, 13 multipl myelom hastasına ait lezyon değerlendirilmiştir. Metastaz hastalarına ait lezyonların 10'u homojen 5'i heterojen iç yapıda, myelom hastalarına ait lezyonların ise 10'u homojen 3'ü heterojen iç yapıda olarak değerlendirilmiştir.İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=.686$). Kontrastlı incelemelerde ise 8 metastaz, 13 multipl myelom hastası değerlendirilmiş olup metastaz hastalarına ait lezyonların %75'i heterojen, multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise %23.1'i heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir.İstatistiksel analizde izlenen bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0.032$).

Fraktür varlığı, diffüz tutulum paternine sahip hastalar da dahil olmak üzere 58 hastada değerlendirilmiştir. Toplam 23 metastaz hastasının %21.7'sinde 5 hastada, 35 multipl myelom hastasının %54.3'ünde 19 hastada fraktür izlenmiştir. İki grup arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.014$).

Tablo 4.11: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonların , lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları

a)Kontrastsız incelemelerde

		TANI	
		Multipl Myelom	M etastaz
Lezyon iç yapısı	Homojen	10 (%76.9)	10 (%66.7)
	Heterojen	3 (%23.1)	5 (%33.3)
	Toplam	13	15
	p= .686		

b) Kontrastlı incelemelerde:

		TANI	
		Multipl Myelom	M etastaz
Lezyon iç yapısı	Homojen	10 (%76.9)	2 (%25)
	Heterojen	3 (%23.1)	6 (%75)
	Toplam	13	15
	p= .032		

Tablo 4.12.: Metastaz ve multipl myelom hastalarında toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonların özelliklerine ait bulgular

		TANI		
		Multipl Myelom	Me tastaz	
Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteal alan	Var	5 (%19.2)	16 (%69.6)	
	Yok	21 (%81.8)	7 (%31.4)	
				p <0.001
Korteks bütünlüğü	Var	2 (%7.7)	0 (%0)	
	Yok	24 (%92.3)	23 (%100)	
				p =.491
Kemik dokuda ekspansiyon	Var	22 (%84.6)	21 (%91.3)	
	Yok	4 (%15.4)	2 (%8.7)	
				p =.671
Yumuşak doku komponenti	Var	15 (%57.7)	21 (%91.3)	
	Yok	11 (%42.3)	2 (%8.7)	
				p =.008
Perilezyonel skleroz	Var	2 (%7.7)	1 (%4.3)	
	Yok	24 (%92.3)	22 (%95.7)	
				p >0.9
Kontur özelliği	Keskin	23 (%88.5)	13 (%56.5)	
	Silik	3 (%11.5)	10 (%43.5)	
				p =.011

Tablo 4.13: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonların fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Fraktür varlığı	Var	19 (%54.3)	5 (%21.7)	
	Yok	16 (%45.7)	18 (%78.3)	
	Toplam	35	23	p =.014

4.3.4 Pelvik Kemikleri ve Sakrumu Tutan Lezyonlara Ait Bulgular:

Her iki iliak, pubik ve iskiak kemiklerin ve sakrumun değerlendirildiği pelvik iskelet tutulumunda, 47 metastaz 36 multipl myelom hastası olmak üzere toplam 83 hasta değerlendirilmiştir. 11 hasta diffüz tutulum paternine sahiptir.

Pelvik tutulum, lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı açısından değerlendirildiğinde, 46 metastaz hastasının %84.8'inde(39 hastada), 26 multipl myelom hastasının %7.7'sinde (2 hastada) lezyon içerisinde kemik ile benzer yüksek dansiteli alan varlığı izlenmiştir. İstatiksel olarak izlenen bu fark anlamlıdır ($p<0.001$)

Korteks bütünlüğü değerlendirildiğinde 46 metastaz hastasının hepsinde korteks bütünlüğünün korunmadığı, korteks bütünlüğünde kayıp olduğu izlenmiştir. 26 myelom hastasında ise lezyonların %76.9'unda (20 hastada) korteks bütünlüğünün kaybolduğu izlenmiştir. İstatiksel analizde iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.001$). Lezyonların kemikte yol açtığı ekspansiyon değerlendirildiğinde, metastaz hastalarının %65.2'sinde (30 hastada) , myelom hastalarını ise %53.8'inde (14 hastada) ekspansiyon izlenmiştir. İki grup istatiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.342$) .

Eşlik eden yumuşak doku komponenti varlığı açısından değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %60.9'nında (28 hastada), multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise %42.3'ünde (11 hastada) eşlik eden yumuşak doku komponenti

izlenmiştir. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.129) .

Perilezyonel skleroz açısından hastalar değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %26.1'inde (12 hastada) perilezyonel skleroz izlenmiştir. Multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise sadece birinde lezyon çevresinde skleroz izlenmiştir. İstatistiksel analizde izlenen farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p=.024)

Lezyonların kontur özelliği değerlendirildiğinde, metastaz hastalarının %67.4'ünde (31 hasta) lezyonlar keskin sınırlı, %32.6'sında (15 hasta) silik sınırlı olarak değerlendirilmiştir. Myelomda ise değerlendirilen 26 lezyonun tümü keskin sınırlı olarak izlenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde iki grup arasındaki fark anlamlıdır (p=0.001).

Lezyonların iç yapısı kontrastsız incelemelerde değerlendirildiğinde metastaz hastalarına ait lezyonların 8'i homojen 14'i heterojen iç yapıda, myelom hastalarına ait lezyonların ise 19'u homojen 2'si heterojen iç yapıda olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001). Kontrastlı incelemelere bakıldığında 5 multipl myelom, 24 metastaz hastasına ait lezyon değerlendirilmiştir. Metastaz hastalarının %79.2'si heterojen, multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise %40'ı heterojen iç yapıda izlenmiştir.

Fraktür varlığı, diffüz tutulum paternine sahip hastalar da dahil olmak üzere 83 hastada değerlendirilmiştir. Toplam 47 metastaz hastasının 5'inde fraktür izlenmiştir. 36multipl myelom hastasının herhangi birinde ise fraktür ayırt edilmemiştir. İstatistiksel analizde fark ayırt edilmemiştir.

4.3.5 Periferik İskelet Sistemini Tutan Lezyonlara Ait Bulgular:

Araştırmada periferik iskelet tutulumu olan toplam 39 hasta değerlendirilmiştir. Bunların 27'si metastaz, 12'si ise multipl myelom hastasıdır. Periferik iskelette diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilen herhangi bir hasta bulunmamaktadır.

Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %81.5'inde (22 hastada), multipl myelom hastalarına ait lezyonlarının ise %8.3'ünde (1 hastada) lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında izlenen fark anlamlıdır (p <0.001).

Tablo 4.14: Metastaz ve multipl myelom hastalarında pelvik kemikleri tutan lezyonların özelliklerine ait bulgular

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteal alan	Var	2 (%7.7)	39 (%84.8)	
	Yok	24 (%92.3)	7 (%15.2)	
				p <0.001
Korteks bütünlüğü	Var	6 (%23.1)	0 (%0)	
	Yok	20 (%76.9)	46 (%100)	
				p =0.001
Kemik dokuda ekspansiyon	Var	14 (%53.8)	30 (%65.2)	
	Yok	12 (%46.2)	16 (%34.8)	
				p =.342
Yumuşak doku komponenti	Var	11 (%42.3)	28 (%60.9)	
	Yok	15 (%57.7)	18 (%39.1)	
				p =.129
Perilezyonel skleroz	Var	1 (%3.8)	12 (%26.1)	
	Yok	25 (%96.2)	34 (%73.9)	
				p =0.024
Kontur özelliği	Keskin	26 (%100)	31 (%67.4)	
	Silik	0 (%0)	15 (%32.6)	
				p =.001

Tablo 4.15: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait pelvik kemiklere ait lezyonların ,lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları

a) Kontrastsız incelemelerde

		TANI		
		Multiple Myelom	Metastaz	
Lezyon iç yapısı	Homojen	19 (%90.5)	8 (%36.4)	
	Heterojen	2 (%9.5)	14 (%63.6)	
	Toplam	21	22	P <0.001

b) Kontrastlı incelemelerde

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon iç yapısı	Homojen	3 (%60)	5 (%20.8)	
	Heterojen	2 (%40)	19 (%79.2)	
	Toplam	5	24	P =.112

Tablo 4.16: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait pelvik kemikleri tutan lezyonların fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular

		TANI	
		Multipl Myelom	Metastaz
Fraktür varlığı	Var	0	5
	Yok	36	42
	Toplam	36	47
p=0.066			

Korteks bütünlüğü değerlendirildiğinde 27 metastaz hastasının %88.9'unda (24 hastada) korteks bütünlüğünün korunmadığı, korteks bütünlüğünde kayıp olduğu izlenmiştir.

12 myelom hastasında ise lezyonların %66.7'sinde (8 hastada) korteks bütünlüğünün kaybolduğu izlenmiştir. İki grup arasında fark izlenmemiştir ($p=0.172$).

Lezyonların kemikte yol açtığı ekspansiyon değerlendirildiğinde, metastaz hastalarının %66.7'sinde (18 hastada) , myelom hastalarını ise %33.3'ünde (4 hastada) ekspansiyon izlenmiştir. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.053$) .

Eşlik eden yumuşak doku komponenti varlığı açısından değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %66.7'sinde (18 hastada), multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise %25'inde (3 hastada) eşlik eden yumuşak doku komponenti izlenmiştir. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.016$) .

Perilezyonel skleroz açısından hastalar değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %22.2'sinde (6 hastada) lezyon çevresinde skleroz izlenmiştir. Multipl myelom hastalarına ait 12 lezyonun ise hiçbirinde perilezyonel skleroz izlenmemiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=.151$).

Lezyonların kontur özelliği değerlendirildiğinde, metastaz hastalarının %51.9'unda (14 hasta) lezyonlar keskin sınırlı, %48.1'inde (13 hasta) silik sınırlı olarak değerlendirilmiştir. Myelomda ise değerlendirilen 12 lezyonun tümü keskin sınırlı olarak izlenmiştir. İzlenen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$)

Lezyonların iç yapısı değerlendirilmesi kontrastsız tetkiklerde bakıldığında 23 metastaz, 11 multipl myelom hastası olmak üzere toplam 34 hasta incelenmiştir. Metastaz hastalarına ait lezyonların 9'u homojen 14'i heterojen iç yapıda, myelom hastalarına ait lezyonların ise 10'u homojen 1'i heterojen iç yapıda olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p =0.032$). Kontrastlı incelemelere bakıldığında ise tek myelom hastasına ait lezyonun homojen iç yapıda, metastaz hastalarına ait dört lezyonun ise tümünün heterojen iç yapıda değerlendirildiği izlenmektedir.

Hastalarda eşlik eden fraktür varlığı değerlendirildiğinde 27 metastaz hastasının %40.7'sinde (11 hasta) ve 12 myelom hastasının ise %33.3'ünde (4 hasta) fraktür izlenmiştir. İki grup arasında izlenen fark anlamlı değildir.

Tablo 4.17.: Metastaz ve multipl myelom hastalarında periferik iskelet sistemini tutan lezyonların özelliklerine ait bulgular

		TANI		
		Multipl Myelom	Metastaz	
Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan	Var	1 (%8.3)	22 (%81.5)	
	Yok	11 (%91.7)	5 (%8.5)	
				P < 0.001
Korteks bütünlüğü	Var	4 (%33.3)	3 (%11.1)	
	Yok	8 (%66.7)	24 (%88.9)	
				p =.172
Kemik dokuda ekspansiyon	Var	4 (%33.3)	18 (%66.7)	
	Yok	8 (%66.7)	9 (%33.3)	
				p =.053
Yumuşak doku komponenti	Var	3 (%25)	18 (%66.7)	
	Yok	9 (%75)	9 (%33.3)	
				p =.016
Perilezyonel skleroz	Var	0 (%0)	6 (%22.2)	
	Yok	12 (%100)	21 (%77.8)	
				p =.151
Kontur özelliği	Keskin	12 (%100)	14 (%51.9)	
	Silik	0 (%0)	13 (%48.1)	
				p =0.003

Tablo 4.18.: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait periferik iskelet sistemini tutan lezyonların, lezyon iç yapısı değerlendirilmesine ait bulguları (kontrastsız BT incelemelerinde)

		TANI	
		Multipl Myelom	Metastaz
Lezyon iç yapısı	Homojen	10	9
	Heterojen	1	14
	Toplam	11	23
	p=0.008		

Tablo 4.19: Multipl myelom ve metastaz hastalarına ait periferik iskelet sistemini tutan lezyonların fraktür varlığı açısından değerlendirilmesine ait bulgular

		TANI	
		Multipl Myelom	Metastaz
Fraktür varlığı	Var	4	11
	Yok	8	16
	Toplam	12	27
	p=.734		

4.3.6 İskelet Sistemi Alt Grupları İçin Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

İskelet sistemi her bir alt grubu için ki-kare analizinde anlamlı çıkan bağımsız değişkenler ile lojistik regresyon modelleri oluşturulmuştur.

Vertebra lezyonları için, lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı, perilezyonel skleroz ve lezyon iç yapısı özellikleri bağımsız değişkenleri kullanılarak model oluşturulmuştur. Lezyonun iç yapısı kontrastsız ve kontrastlı incelemelerde ayrı ayrı değerlendirildiği için, önce lezyon iç yapısının katılmadığı lojistik regresyon analizi, ardından lezyon iç yapısının dahil edildiği lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre sadece lezyon içerisinde yeni kemik oluşumunun düşündürülen yüksek dansiteli alan varlığı ve perilezyonel skleroz ile oluşturulan modelde , lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığının lezyonun metastataza ait olma olasılığını

37.04 kat arttırdığı görülmüştür (OR:37.04 GA:11.20-121.46, p değeri <0.001, Nagelkerke R² değeri: .542) . Perilezyonel skleroz bağımsız değişkeni için anlamlı sonuç elde edilmemiştir (OR: 2.19 GA:0.77-6.28, p=.144). Lezyon iç yapısının katılması ile elde olunan analizde de benzer sonuçlar elde olunmuş olup, lezyon iç yapısı bağımsız değişkeni için anlamlı sonuçlar elde olunmamıştır.

Toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonlarda, lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı, yumuşak doku komponentini eşlik etmesi ,kontur özellikler ve fraktür varlığı bağımsız değişkenleri ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığında lezyonun metastaza ait olma olasılığı multipl myeloma ait olma olasılığında göre 32.34 kat fazladır (OR: 32.34 GA: 2.96-353.72, p= 0.004, Nagelkerke R² değeri :.676). Yine lezyona yumuşak doku komponentinin eşlik etmesi durumunda , lezyonun metastaza ait olma olasılığı multipl myeloma göre 113.04 kat artmıştır (OR: 113.04 GA:5.58-2291.56, p=0.002, Nagelkerke R² değeri: .676) . Fraktür varlığı bağımsız değişkeni için, fraktür yokluğunda lezyonun metastaza ait olma olasılığı multipl myeloma göre 28.94 kat yüksektir (OR: 28.94 GA:2.69-311.20, p değeri: 0.005, Nagelkerke R² değeri: .676)

Pelvik kemikleri ve sakrumu tutan lezyonlarda, lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı, kontur özellikleri ve lezyon iç yapısı bağımsız değişkenleri için lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Buna göre lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı, lezyonun metastaza ait olma olasılığını multipl myeloma göre 41.14 kat arttırmaktadır (OR:41.14, GA:7.74-218.61, p<0.001, Nagelkerke R² değeri: .657). Kontur özelliği ve lezyon iç yapısı bağımsız değişkenleri için anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Kafatası ve periferik iskelet sistemini tutan lezyonlar için yeterli sayıda lezyon bulunmadığı için lojistik regresyon analizi yapılmamıştır.

4.4 Diffüz Tutulum Paternine Sahip Lezyonlara Ait Bulgular:

Birbirinden net olarak ayırt edilemeyen, milimetrik boyutlarda çok sayıda lezyon içeren, iç yapısının değerlendirilemediği lezyonlar diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilmiştir. Bu paterne sahip 15 multipl myelom, 1 metastaz hastası olmak üzere toplam 16 hasta izlenmiştir. Hastaların 14'ü erkek, 2'si kadındır.

Diffüz tutulum paterninin multipl myelomda metastaza göre daha sık izlendiği görülmektedir.

4.5 İkinci Gözlemciye Ait Veriler

İkinci gözlemci tarafından 80 hastaya ait 116 lezyon değerlendirilmiştir. Toplam değerlendirilen 116 lezyonun, 4'ü kraniyuma, 49 lezyon vertebraya, 16 lezyon göğüs kafesi ve göğüs duvarı kemikleri grubuna, 38 lezyon pelvik kemikler ve sakruma ve 9 lezyon periferik iskelet sistemine aittir. Hastaların 69'u metastaz, 47'si multipl myelom hastasıdır. 7 hastada izlenen lezyonlar diffüz tutulum paterninde değerlendirilmiştir. Bu hastaların tümü birinci gözlemci tarafından da diffüz tutulum paterni olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan 73 hastaya ait 102 lezyonun bağımsız değişkenleri ile hastaların tanıları arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir. İkinci gözlemcinin tüm hastaları değerlendirilmesive iskelet sistemi alt gruplarında bu nedenle yeterince lezyon sayısı olmaması nedeni ile ikinci gözlemci için alt gruplarda analiz yapılmamıştır.

Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığına bakıldığında metastaz hastalarına ait lezyonların %86.6'sında (58 hasta), multipl myelom hastalarına ait lezyonların ise %28.6'sında (10 hasta) lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmiştir. İki grup arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Her iki gruba ait lezyonlar, kemik korteks bütünlüğünde bozulma açısından değerlendirildiğinde hem metastaz hem de myelom hastalarında lezyonların büyük çoğunluğunun korteks bütünlüğünde kayba yol açtığı izlenmiştir. Osteolitik metastazlı hastaların 63'ünde (lezyonların %94'ü) değerlendirilen lezyon korteks bütünlüğünde kayba neden olmuştur. Myelom hastalarında ise bu oran %74.3 olup 35 lezyonun 26'sında korteks bütünlüğünde kayıp izlenmiştir.İki grup arasında izlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$).

Kemikte oluşan ekspansiyon açısından yapılan değerlendirildiğinde metastatik hastalara ait lezyonların %73.1 'inde, toplam 49 lezyonda ekspansiyon mevcutken, myelom hastalarında bu oran %62.9 olup 22 hastada ekspansiyon saptanmıştır. İstatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.284$).

Osteolitik metastazlı hastalara ait lezyonların %61.2'sinde, toplam 41 lezyonda, lezyona eşlik eden yumuşak doku komponenti izlenmiştir. Multipl myelom hastalarında bu oran %48.6 olup, toplam 17 lezyonda yumuşak doku komponenti ile uyumlu görünüm

gözlemci tarafından belirtilmiştir. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.222$).

Perilezyonel skleroz açısından lezyonlar değerlendirildiğinde her iki grupta lezyonların çoğunda perilezyonel skleroz ayırt edilmemiştir. Fakat ikinci gözlemcinin verilerinde de perilezyonel skleroz izlenen lezyonların çoğunun metastaz hastalarına ait olduğu dikkati çekmiştir. Metastaz hastalarında izlenen lezyonların %35.8'inde toplam 24 hastada lezyon çevresinde skleroz izlenmiştir. Myelom hastalarında ise lezyonların %14,3'ünde 5 lezyonda perilezyonel skleroz ayırt edilmiştir. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.022$).

Lezyonların kontur özelliğine bakıldığında, her iki hasta grubunda da lezyonların büyük oranda keskin konturlu olduğu izlenmektedir. Fakat silik konturlu olarak değerlendirilen lezyonların çoğunluğunun metastaz hastalarına ait olduğu görülmüştür. Metastaz hastalarına ait lezyonların %28.4'ü (19 lezyon) silik konturlu, %71.6'sı (48 lezyon) keskin konturlu olarak değerlendirilmiştir. Multipl myelom hastalarında ise lezyonların %8.6'sı (3 lezyon) silik konturlu, %91.4'ü (32 lezyon) keskin konturlu olarak saptanmıştır. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.021$).

Kontrastsız incelemelerde metastaz hastalarında toplam 33 lezyon, myelom hastalarında ise toplam 24 lezyon değerlendirilmiştir. Bu lezyonlar değerlendirildiğinde metastaz hastalarına ait lezyonların %27.3'ü (9 hasta) homojen iç yapıda, %72.7'si (24 hasta) heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. Myelom hastalarında ise lezyonların %54.2'si (13 hasta) homojen , %48.8'i (11 hasta) heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. İstatiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.039$).

Kontrastlı incelemelerde metastaz hastalarına ait 34 lezyon, myelom hastalarına ait 11 lezyon değerlendirilmiştir. Metastaz hastalarına ait lezyonların %14.7 'si (5 hasta) homojen, %85.3'ü (29 hasta) heterojen olarak izlenmiştir. Myelom hastalarında ise hastalara ait lezyonların %72.7'si (8 hasta) homojen iç yapıda, %27.3'ü (3 hasta) heterojen iç yapıda değerlendirilmiştir. İstatiksel analizde elde edilen tablolarda, hücrelerde beklenen sıklıkların %20'sinden fazlasının 5'in altında olmasından dolayı ki-kare analizi yapılamamıştır.

4.6 Gözlemcilerarası Uyumluluğun Değerlendirilmesi

Gözlemcilerarası uyumluluğun değerlendirilmesi için kappa analizi yapılmıştır. Buna göre lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı, korteks bütünlüğü,

ekspansiyon varlığı, yumuşak doku komponentinin eşlik etmesi ve perilezyonel skleroz değişkenlerinde gözlemciler arasında yüksek uyumluluk saptanmıştır. Lezyonların kontur özelliğini değerlendirilmesinde gözlemciler arasında orta düzeyde uyumluluk mevcutken, lezyon iç yapısının değerlendirilmesinde düşük düzeyde uyumluluk izlenmiştir.

Tablo 4.20.: Gözlemcilerarası uyumluluğun değerlendirilmesi

	Gözlemciler arası uyumluluk (kappa değeri)
Lezyon içerisinde yeni kemik oluşumuna ait yüksek dansiteal alan	0.88
Korteks bütünlüğü	0.86
Kemik dokuda ekspansiyon	0.83
Yumuşak doku komponenti	0.84
Perilezyonel skleroz	0.88
Kontur özelliği	0.74
Lezyon iç yapısı	0.56

4.7. Primer Neoplazi ve Multipl Myelom Birlikteliği Bulunan Hastalara Ait Veriler

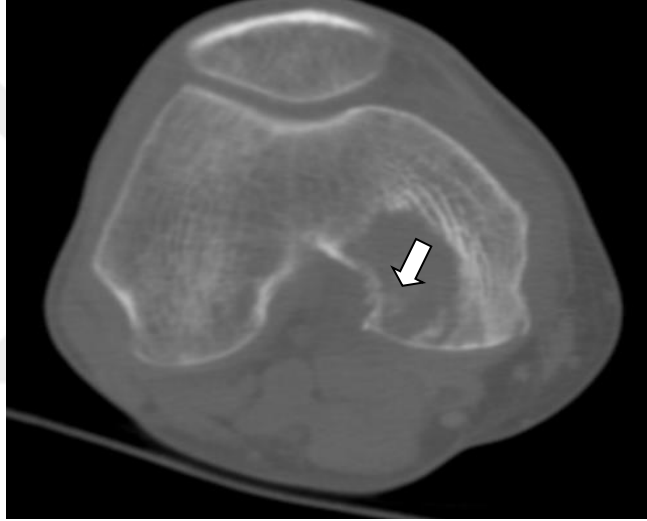
Çalışmamızda 5 hastada, bilinen primer tümör tanısı olmakla birlikte izlenen kemik lezyonlarına yönelik yapılan biyopsi incelemesi ve laboratuvar verileri ile multipl myelom tanısı konmuştur. Hastalara ait bulgular tablo 4.21'de belirtilmiştir.

Tablo 4.21: Primer malignitesi bulunan sekonder olarak multipl myelom gelişen hastalar

Hastanın Primer Tanısı	Tutulum Yeri	Yaşı	Lezyon içerisinde kemik dansitesinde görünüm	Kontur	Perilezyonel Skleroz	Lezyon İç yapısı
1. Akciğer	Pelvik kemik, Sakrum, Veretbra	0	Yok	Keskin	Yok	Homojen
2.Meme	Kranium	1	Yok	Keskin	Yok	Homojen
3.Akciğ er	Vertebra ,kostalar, sternum, humerus	4	Yok	Keskin	Yok	Homojen
4. Prostat	Pelvik kemik	1	Yok	Keskin	Yok	Heterojen
5. Endometrium	Veretbra	7	Var	Keskin	Yok	Homojen

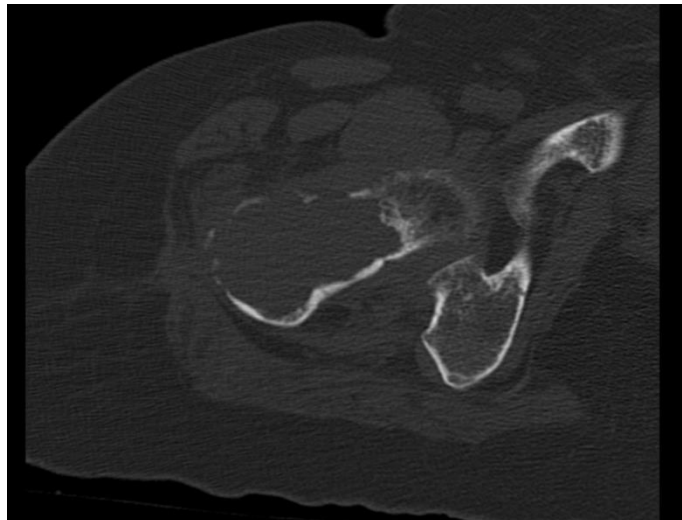
4.8.Olgu Örnekleri

OLGU 1:



Resim 1: 71 yaşında erkek hastanın sağ femur distalinde litik lezyon izlenmektedir. Lezyon içerisine kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmektedir (beyaz ok). Lezyon keskin konturludur. Yumuşak doku komponenti eşlik etmemektedir. Perilezyonel skleroz izlenmemiştir. Hastanın yapılan biyopsi sonucu tanısı akciğer kanseri metastazı olarak gelmiştir.

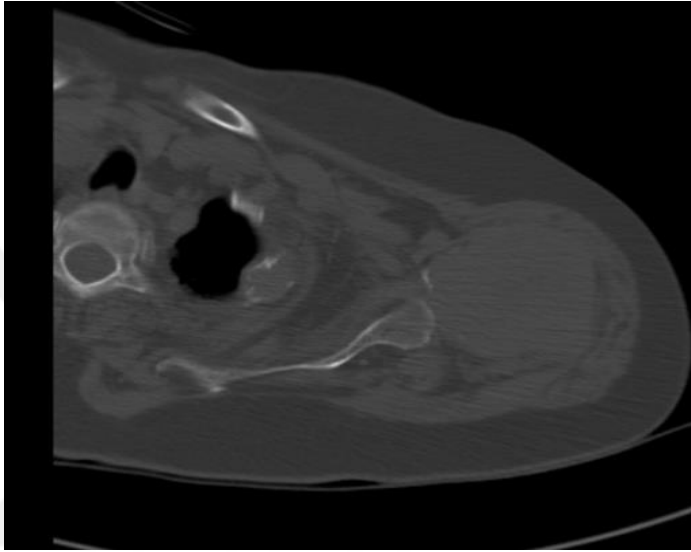
OLGU 2:



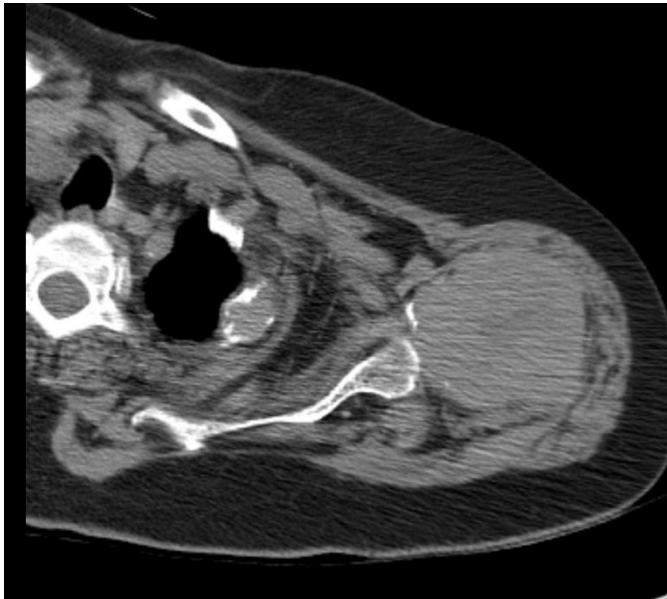
Resim 2: 44 yaşında kadın hastanın sağ femur boyun kesiminde, ekspansil, korteks bütünlüğünün bozulduğu, perilezyonel sklerozun eşlik etmediği, keskin konturlu, içerisinde keik dansitesinde yüksek dansiteali alan bulunmayan lezyon izlenmektedir. Biyopsi sonucu plazma hücreli hastalık olarak değerlendirilmiştir.

OLGU 3:

a)



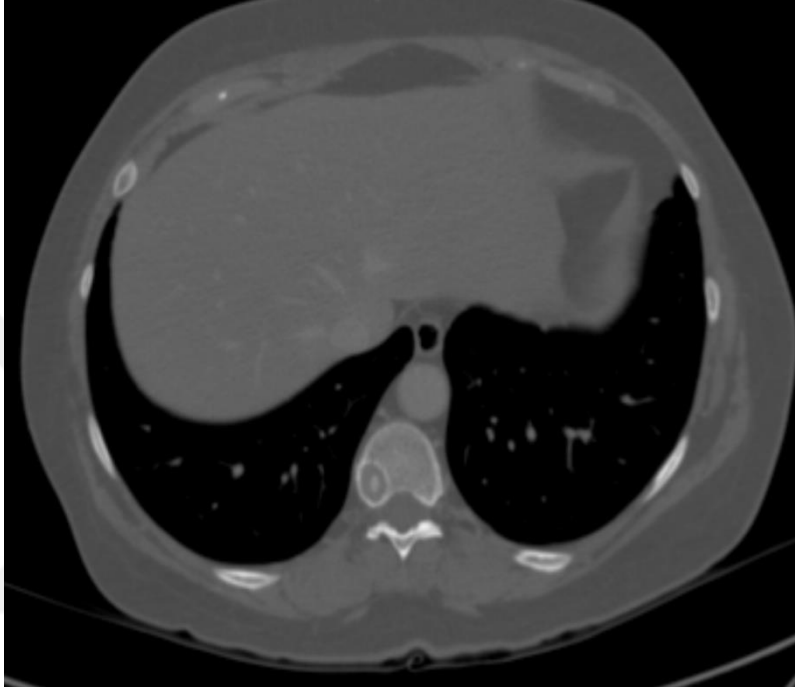
b)



Resim 3a ve 3b: 70 yaşında kadın hastanın sol humerus proksimalindeki litik lezyona ait kemik ve yumuşak doku penceresinde aksiyel görüntüler

izlenmektedir. Lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmemektedir. Lezyon keskin sınırlı olup, yumuşak doku komponenti eşlik etmektedir. Lezyon iç yapısı heterojendir. Biyopsi sonucu renal hücreli karsinom metastazı tanısı almıştır.

OLGU 4:

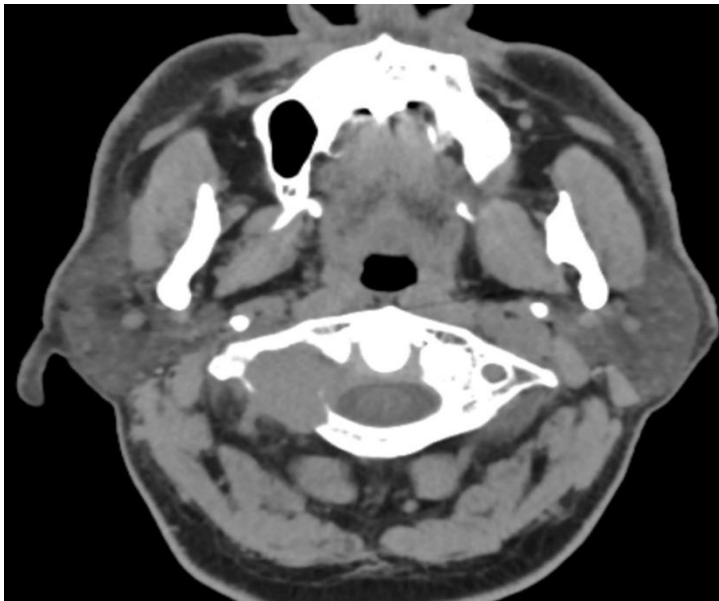


Resim 4: 50 yaşında kadın hastanın, vertebra korpusunda, içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenen, keskin sınırlı lezyon izlenmektedir. Perilezyonel skleroz izlenmemiştir. Hastanın tanısı meme kanseri metastazıdır.

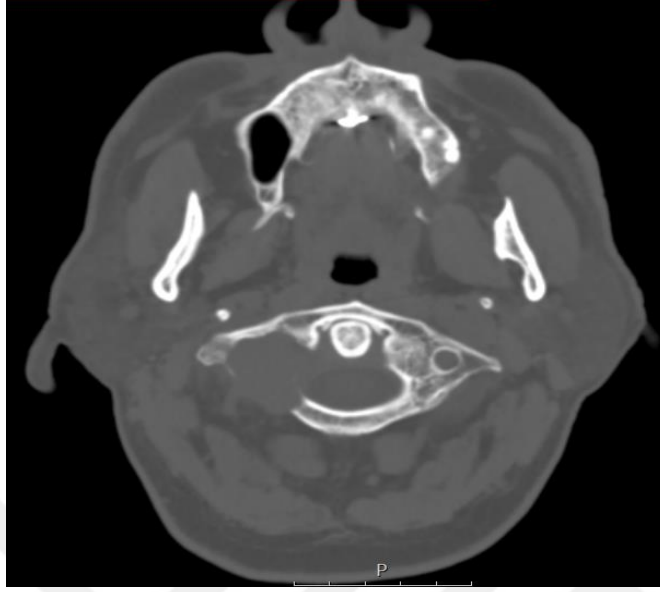
OLGU 5:

a)

a

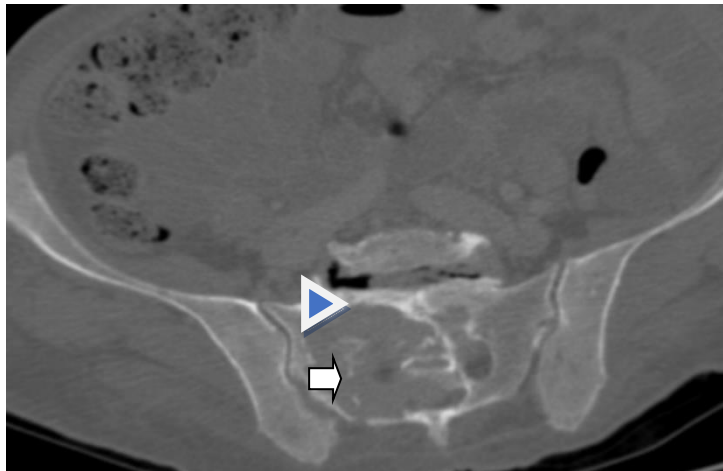


b)



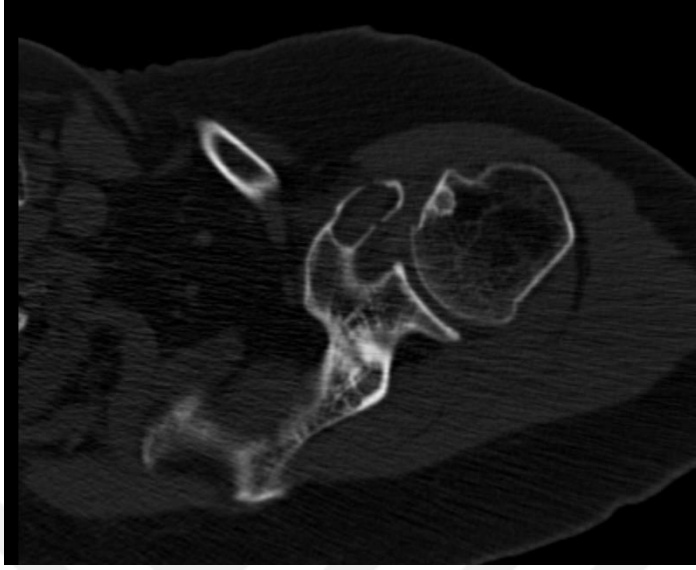
Resim 5a ve 5b :60 yaşında erkek hastanın C1 vertebra sağ yarısında litik lezyon izlenmektedir. Lezyon keskin konturlu, homojen iç yapıda olup içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmemektedir. Perilezyonel skleroz eşlik etmemektedir. Yumuşak dokuya uzanımı bulunmaktadır. Hastanın yapılan biyopsisi sonucu multipl myelom olarak neticelenmiştir.

OLGU 6:



Resim 6: 65 yaşında kadın hastanın sakrum sağ yarısında, içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenen (beyaz ok) , keskin konturlu , perilezyonel sklerozun (üçgen şekil) eşlik ettiği lezyon izlenmektedir. Hastanın tanısı: paraganglioma metastazı

OLGU 7:



Resim 7: Sol skapulada, içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan izlenmeyen, keskin kotturlu, heterojen iç yapıda, perilezyonel sklerozun veya yumuşak doku komponentinin eşlik etmediği litik lezyon izlenmiştir. Hastanın tanısı: multipl myelom.

OLGU 8:



Resim 8: 61 yaşında kadın hastanın vertebra korpusunda, içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alanların izlendiği, perilezyonel sklerozun eşlik ettiği (beyaz ok)litik lezyon izlenmektedir. Tanı: serviks kanseri metastazı.

OLGU 9:



Resim 9: Prostat kanseri nedeni ile opere hastada, sağ iliak kanatta içerisinde yeni kemik oluşumuna ait yüksek dansiteli alan izlenmeyen, yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği, keskin konturlu, perilezyonel sklerozun izlenmediği lezyon izlenmektedir. Hasta prostat kanseri nedeni ile takipli olmakla birlikte yapılan biyopside lezyonun multipl myeloma ait olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Multipl myelom, kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize , lösemi ve lenfomadan sonra en sık izlenen hematolojik malignitedir (2). Multipl myelom hastaları, kemik iliği biyopsisi, serum protein elektroforezi ve immünohistokimyasal incelemeleri ve radyolojik görüntüleme bulgularını içeren Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun belirlediği tanı kriterlerine göre tanı almaktadır (11). Myelom hastalarına ait kemik lezyonlarının osteolitik lezyonlar ile karakterize diğer metastatik süreçlerden ayrımı hastaların uygun tanısal yöntemlere yönlendirilmesi ve tedaviye erken dönemde başlanabilmesi açısından kritik öneme sahiptir (127). Bizim

çalışmamızda da multipl myelom hastaları ile osteolitik diğer metastatik lezyonların BT görüntüleme bulguları ile ayrımının yapılabilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 117 metastaz, 90 multipl myelom hastası olmak üzere toplam 207 hasta incelenmiştir. Çalışmamızda iskelet sistemi 5 bölgeye ayrılmış olup, birden fazla bölgeyi içeren lezyonları bulunan hastalar her bölge için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu şekilde yapılan değerlendirme ile toplam 320 lezyon çalışmamızda incelenmiştir.

Multipl myelomda , metastatik süreçlerden farklı olarak osteoblastik aktivite belirgin derecede baskılanmaktadır (128). Bu fizyopatolojik farklılıktan yola çıkarak hastalarda lezyon içerisinde yeni kemik oluşumuna veya korunmuş kemik dokuya ait olabilecek yüksek dansiteli alan varlığı çalışmamızda değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede 21 yıllık deneyime sahip 1. gözlemci, metastaz hastalarına ait 162 lezyonun 138'inde (lezyonların %85.2'sinde), multipl myelom hastalarına ait 121 lezyonun ise 23'ünde(lezyonların %19'unda), değerlendirilen lezyonda kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan gözlemlenmiştir.Yapılan ki-kare analizinde iki grup arasında izlenen bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu değişkenin dahil edildiği lojistik regresyon modelinde de lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığında lezyonun metastaza ait olma olasılığının, multipl myeloma göre 25.88 kat fazla olduğu görülmüştür (OR:25.88 GA:13.73-48.75, p değeri <0.001 , Nagelkerke R^2 değeri: .516). Literatürde radyolojik olarak bu değişkenin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Fakat Rothschild ve ark. multipl myelom ve metastazın ayrımı için yaptığı , bu iki hastalığa sahip ölen hastaların kemiklerini değerlendirdiği paleopatolojik çalışmada, myelom lezyonları içerisinde yeni kemik formasyonunun izlenmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca myelom lezyonlarında trabeküler yapının korunmadığını, metastatik lezyonlarda ise irregüler korunmuş trabekülasyon alanlarının ve rezidüel kortikal odakların bulunduğunu gözlemlenmişlerdir (129). Bizim çalışmamızda da myelom hastalarına ait lezyonlarda yeni kemik oluşumuna veya korunmuş kemik dokuya ait olabilecek yüksek dansiteli alan varlığı , metastaz hastalarına göre belirgin derecede düşük oranda bulunmuştur. İkinci gözlemcinin sonuçları da benzer yöndedir. Gözlemcilerarası uyumluluk yüksek olarak izlenmiştir.

İskelet sistemi 5 gruba ayrılarak yapılan değerlendirmede de lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan bulgusu, metastaz hastalarında myelom hastalarına göre belirgin derecede yüksek oranda saptanmıştır. Kranium ve periferik iskelet sistemini tutan lezyon sayısı istatistiksel analiz için yeterli sayıda olmadığı için bu bölgeler için ayrı

değerlendirme yapılmamıştır. İskelet sistemi alt gruplarında lezyon içerisinde yeni kemik oluşumunu düşündüren yüksek dansiteli alan varlığı değişkenini içeren lojistik regresyon analizlerinde, vertebra lezyonlarında (OR:26.9, GA:7.86-92.10, $p<0.001$, Nagelkerke R^2 değeri: .535), pelvik kemikleri ve sakrumu tutan lezyonlarda (OR:41.14, GA:7.74-218.61, $p<0.001$, Nagelkerke R^2 değeri: .657) ve toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonlarda (OR: 32.34 GA: 2.96-353.72, $p= 0.004$, Nagelkerke R^2 değeri :.676), lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan bulunmaması durumunda, lezyonun multipl myeloma ait olma olasılığının belirgin derecede yüksek olduğu izlenmiştir. İki hasta grubu arasında saptanan bu farklılık iki klinik süreç arasındaki patolojik farklılıklar ile ilişkilendirilmiştir. Myelom hastalarında metastatik hastalıktan farklı olarak osteoblastik aktivite de belirgin derecede baskılanmakta ve yeni kemik oluşumunu önlenmektedir (89). Osteolitik metastazda ise tümörün kemik içerisinde büyümesine yol açan mekanizmalar kompleks olup hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivitenin stimülasyonunu içermektedir (15).

Lezyonlarda kemik korteksinde destrüksiyona yol açıp açmadığı diğer değerlendirilen değerlendirme ölçütüdür. Tüm lezyonlar değerlendirildiğinde 162 metastatik lezyonun 149'unda, 121 myelom lezyonunun ise 100'ünde korteks bütünlüğünün korunmadığı görülmüştür. Yapılan ki-kare analizinde iki grubun yüzdeleri arasındaki fark anlamlı olmakla birlikte ($p=0.021$), hem iskelet sistemi 5 gruba ayrıldıktan sonra yapılan subgroup analizinde hem de lojistik regresyon analizinde anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Her alt grupta yeterli sayıda hasta sayısı olmaması alt grup analizlerinde anlamlı sonuçlara ulaşılmamasına neden olmuş olabilir. Her iki grup hasta da korteks bütünlüğünde kaybın, korteks bütünlüğünde korunmaya oranla daha yüksek oranda izlendiği dikkati çekmiştir.

Lezyonların kemik dokuda yol açtığı ekspansiyon ve eşlik eden yumuşak doku komponenti varlığı açısından değerlendirme yapıldığında, ekspansiyon varlığı ve yumuşak doku komponentinin eşlik etmesi metastaz hastalarında daha yüksek oranda izlenmiştir. Fakat istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı ilişki izlenmiştir. Multipl myelom ve metastaz hastalarının spinal tutulumlarının MR görüntüleme bulgularının karşılaştırıldığı Huh SK. ve ark.larının çalışmasında (130), metastazlarda myeloma göre daha yüksek oranda paravertebral kitle eşlik ettiği görülmüştür. Yine Lee ve ark. yaptığı myelom ve metastaz hastalarının spinal tutulumunun MR görüntüleme bulgularının karşılaştırıldığı çalışmada (131) paraspinal yumuşak doku kitlesi metastaz hastalarında myelom hastalarına göre daha

sık oranda görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir (metastaz :%51, multipl myelom:%%36, $p>0.05$) . Lang ve arkları da myelom ve metastaz hastalarına ait lezyonlarının dinamik kontrastlı MRG incelemesinde perfüzyon paternini değerlendirdikleri çalışmada (132), yumuşak doku komponentinin eşlik etmesi arasında iki hasta grubu arasında fark bulmamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise vertebra lezyonlarında myelom hastalarında daha sık olarak yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği görülmüştür. (metastaz hastaları: %43.1 , multipl myelom hastaları: %57.4 , p değeri:0.133) . Fakat BT 'nin, kemik lezyonlarının yumuşak doku ve spinal kanala uzanımını değerlendirmede MR kadar optimal olmadığı unutulmaması gerekmektedir. Diğer alt grupları değerlendirdiğimizde ise, toraks kafesi ve toraks duvarı kemik yapılarını içeren lezyonlarda metastazlarda daha sık yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği görülmüştür. (metastaz hastalarında: %91.3', myelom hastalarında : %57.7 , $p=0.008$) Yine periferik iskelet sistemni tutan lezyonlarda da metastaz hastalarında daha sık yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği görülmüştür. (metastaz hastalarında: %66.7, myelom hastalarında: %25 , p değeri:0.016) Fakat özellikle periferik iskelet alt grubundaki hasta sayımızın sınırlı olduğunun belirtilmesi gerekmektedir.

Perilezyonel skleroz çalışmamızda tanımlanan diğer bir değişken olup hem metastaz hastalarında hem de myelom hastalarında lezyonların çoğunluğunda perilezyonel skleroz ayırt edilmemiştir. Fakat lezyon çevresinde skleroz saptanan 79 hastanın %79.7'si (67hasta) metastaz, %20.3'ü (16 hasta) myelom grubuna aittir. Perilezyonel sklerozun dahil edildiği lojistik regresyon modellerinde anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmemiştir. İskelet sistemi alt gruplara ayrıldığında yapılan analizde, vertebra ve pelvik kemikleri tutan lezyonlarda ki-kare analizi ile anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Vertebra lezyonlarında metastaz hastalarının %67.7'sinde, myelom hastalarını ise %27.7'sinde perilezyonel skleroz izlenmiştir ($p<0.001$). Perilezyonel skleroz ve lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı bağımsız değişkenleri ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde vertebra için , perilezyonel sklerozun bulunmaması durumunda lezyonun myelom olma olasılığının, perilezyonel skleroz varlığında myeloma ait olma olasılığından 2.18 kat fazla olduğu görülmüştür. Fakat hesaplanan Odds oranının güven aralığını geniş olması ve p değerinin anlamlı olmaması nedeni ile elde edilen sonuç anlamlı kabul edilmemiştir. (Odds oranı:2.18 , güven aralığı:0.76-6.23, p :.147, Nagelkerke R^2 değeri: 0,535). Perilezyonel skleroz varlığı , lezyonun metastaza ait olabileceğini düşündürmekle birlikte bu ilişkinin

kuvvetli bir istatistiksel ilişkiye dayanmadığının bilinmesi gereklidir. Pelvik kemikleri tutan lezyonlarda da benzer şekilde perilezyonel skleroz bulunan 13 lezyonun 12'si metastaz hastalarına ait olmakla birlikte, metastaz hastalarının sadece %26.1'inde perilezyonel skleroz izlenmiştir. Lezyonların küçük bir bölümünde perilezyonel skleroz izlenmiş olup, perilezyonel skleroz yokluğunun lezyonu myeloma ait olabileceğini düşündürmemesi gerekmektedir. Lezyonlara eşlik eden perilezyonel skleroz, koşku kemik dokunun lezyona yönelik osteoblastik reaksiyonu olabileceği düşünülmekle birlikte bunu destekleyen patolojik veya radyolojik kanıt bulunmamaktadır.

Lezyonların kontur özelliğini değerlendirildiğinde, metastaz hastalarına ait lezyonların %65.4'ünün, myelom hastalarına ait lezyonların ise %90.9'unun keskin konturlu olarak değerlendirildiği görülmektedir ($p<0.001$). Silik konturlu olarak değerlendirilen lezyonların %83.6'sı metastaz hastalarına aittir. Kontur özelliğinin dahil edildiği lojistik regresyon analizinde ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (OR:1.34, GA:0.56-3.22, $p:0.513$). Huh ve ark. yaptığı metastaz ve multipl myelom hastalarına ait spinal lezyonların MR bulgularının değerlendirildiği çalışmada (130) multipl myelom hastalarında izlenen fokal lezyonların metastaz hastalarında izlenen fokal lezyonlara göre daha yüksek oranda keskin konturlu olma özelliğinde olduğu görülmüştür (multipl myelom: %80, metastaz: %14.3, $p<0.05$). Çalışmamızda da benzer şekilde vertebrada, multipl myelom hastalarında keskin konturlu lezyonların daha yüksek oranda izlendiği görülmüş olmakla birlikte istatistiksel fark izlenmemiştir (multipl myelom: %83, metastaz: %72.3, $p:0.187$). Fakat yumuşak dokuya uzanan lezyonların kontur özelliklerini değerlendirmede BT'nin rezolüsyonunun MRG'ye göre düşük olması nedeni ile bu lezyonlarda kontur özelliğini değerlendirmenin optimal olmadığının ve yanlış pozitif veya negatif sonuçlara yol açabileceğini belirtmek gereklidir.

Diğer alt gruplara bakıldığında, pelvik kemikler ve sakrumu tutan lezyonlarda, 26 multipl myelom lezyonunun tamamı keskin konturlu, 46 metastaz lezyonunun ise %67.4'ünün keskin konturlu olduğu izlenmiştir ($p=0.001$). Fakat burda da hem metastaz hem de multipl myelom grubunda lezyonların büyük kısmının keskin konturlu olduğunun belirtilmesi gereklidir. Lojistik regresyon modellerinde de pelvik bölgede kontur özelliği için anlamlı sonuçlar elde olunmamıştır. Bu nedenle pelvik lezyonlarda silik konturlu olmanın hastayı metastaz tanısına yönlendirilebileceği, keskin konturlu olmanın ise belirgin bir ayırıcı tanı özelliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Periferik iskeleti tutan lezyonlarda istatistiksel analiz için yeterli sayıda vaka bulunmamakla birlikte silik konturlu kezyonların tamamının metastaz hastalarına ait olduğu görölmüştür. Multipl myelom hastalarını tamamı keskin konturlu olup, metastaz hastalarında ise keskin konturlu lezyon oranı %51.9'dur.

Ayrıca kontur özelliğini değerlendirmede iki gözlemci arasında orta derecede uyum saptanmıştır (kappa değeri:0.74) .Bu durumda BT'nin özellikle yumuşak dokuya uzanımı oan lezyonların sınır özelliklerini değerlendirmedeki rezolüsyonunun yetersiz olmasına ve bunun da gözlemciler arasında farklı değerlendirmelere yol açmasından kaynaklandığı düşünölmüştür.

Hastalarda gelişmiş patolojik fraktür oranlarını değerlendirdiğimizde metastaz hastalarının %27.4'ünde, multipl myelom hastalarının ise %35.9'unda fraktür izlenmiştir($p=.104$). İskelet sistemi alt gruplara ayrıldığında yapılan analizde sadece toraks kafesi ve toraks duvarı kemiklerini tutan lezyonlarda anlamlı fark izlenmiştir. Bu alt grupta genel eğilimle benzer şekilde multipl myelom hastalarında fraktür sıklığının daha fazla olduğu görölmüştür (metastaz %21.7, multipl myelom %54.3, p değeri:0.014). Fraktür varlığının eklendiğı lojistik regresyon modelinde fraktür varlığı olması durumunda bir lezyonun myeloma ait olma olasılığı 28.9 kat fazla bulunmuştur (OR:28.94 , GA:2.69-311.20, $p=0.005$,Nagelkerke R^2 değeri:.676). Fakat değerlendirilen lezyon sayımız 49 olup lezyon sayısının azlığı odds oranının güven aralığının geniş olmasına neden olmuş olabilir. Vertebra grubunda myelom hastalarında, metastaz hastalarına göre daha yüksek oranda (multipl myelom : %52.4, metastaz:%36.4, p değeri :.067) fraktür izlenmiştir. Pelvik kemik ve sakrumu tutan lezyonlarda ve periferik iskelet sistemini tutan lezyonlarda ise metastaz hastalarında daha sık fraktür geliştiğı görölmüştür. Fakat bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda değerlendirilen lezyonların büyük kısmı vertebra alt grubuna aittir. Bu nedenle tüm lezyonlar değerlendirildiğinde multipl myelom hastaları lehine gözüken farkın vertebra toraks duvarı ve toraks kafesi alt grubundan kaynaklandığı düşünölmüştür. Diğer alt gruplarda ise metastaz hastalarında daha sık fraktür izlenmiştir.

Lezyonların iç yapısı değerlendirildiğinde her iki gözlemci arasında düşük uyum izlenmiştir. (kappa değeri: 0.56). Bu durum değerlendirilen tetkiklerin benzer parametrelerde elde olunmaması, bazı tetkiklerin sinyal/gürültü oranının düşük olmasından ve artefaktlardan kaynaklanabileceğı düşünölmüştür. Ayrıca gözlemcilere lezyon iç yapısını değerlendirirken herhangi bir ölçüt belirtilmemiş olup görsel olarak lezyonu

değerlendirmeleri istenmiştir. Bu durum da gözlemciler arasındaki uyumsuzluğa neden olmuş olabilir. Değerlendirilen lezyonlarda multipl myelomda daha sık oranda homojen görünümün olduğu izlenmiştir (multipl myelom:%80.9, metastaz:%40, $p<0.001$). İskelet sistemi alt gruplara ayrıldığında yapılan analizde de vertebra ve pelvik kemikler-sakrum alt gruplarında anlamlı fark izlenmiştir (vertebra: multipl myelom:%74.3, metastaz:%30 $p < 0.001$, pelvik kemikler ve sakrum: multipl myelom: %90.5, metastaz:%36.4, $p<0.001$). Lezyon iç yapısının eklendiği lojistik regresyon analizinde, tüm lezyonlarda ve iskelet sistemi alt gruplarında anlamlı sonuç izlenmemiştir. Lojistik regresyon analizi modellerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde olunmaması ve gözlemciler arası uyumun düşük olmasına rağmen, lezyonun iç yapısının bu iki hasta grubunun ayırıcı tanısının yapılmasında katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Metastatik lezyonlarda heterojenitenin sebebi, nekroz veya hemorajinin daha sık gözlenmesi olabilir. Fakat bunu destekleyecek literatürde kanıt yoktur.

Lezyon iç yapısının değerlendirmesinde düşük düzeyde, kontur özelliklerini değerlendirmede orta düzeyde uyum olmasına rağmen, diğer değerlendirme ölçütlerinde gözlemciler arasında yüksek uyum izlenmiştir. Bu da çalışmamızda değerlendirilen bağımsız değişkenlerin, klinik pratikte kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, bilgisayarlı tomografi görüntülerinde lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığını, perilezyonel skleroz varlığını ,lezyon iç yapısını değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır. Bu yönde yapılacak yeni çalışmalar ile bu lezyon özelliklerinin multipl myelom ve metastaz hastalarına ait osteolitik lezyonların ayırımındaki etkinliği ve kullanılabilirliğinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde multipl myelom ve metastaz hastalarının lezyonlarının ayırımı için BT ile yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalar iki hasta grubunu özellikle dinamik kontrastlı incelemeler ve diffüzyon MRG başta olmak üzere MRG bulguları ile ayırmaya yöneliktir. Bu bağlamda Lang ve ark.larının yaptığı 9 myelom 22 metastaz hastasını içeren dinamik kontrastlı MRG çalışmasında myelom lezyonlarının tamamında erken wash-out izlendiğini belirtmişlerdir. 22 metastaz hastasının ise 12'sinde wash-out, 7'sinde plato gösteren eğri, 3 hastada ise persistan eğri izlenmiştir. Ktrans(multipl myelom 0.114 ± 0.036 , metastaz. 0.077 ± 0.028 l/dk , p değeri 0.016) ve Kep(multipl myelom 0.88 ± 0.26 , metastaz 0.49 ± 0.23 l/dk, $p = 0.002$) değerleri myelom grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (132).

Yine Park GE. ve ark. 2018 yılında yayınladıkları çalışmada (133) metastaz ve multipl myelom lezyonlarının diffüzyon MRG ile ayırt edilebilirliğini araştırmışlardır. 25 metastaz 18 multipl myelom hastasının değerlendirildiği çalışmada, myelom hastalarında minimum ADC ve ortalama ADC değerlerinin metastaz hastaların göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. (myelom ADC_{min}:704, metastaz ADC_{min}:835, p<0.001; myelom ADC_{ort}:752, metastaz ADC_{ort}:1081, p<0.001).

Sanchez ve ark. ları, 67 multipl myelom ve 76 osteolitik metastaz hastasına ait radyografik görüntülerinin histogram analizinde yassı kemiklerde, gri ton değerlerinin multipl myelom hastalarına göre metastazlarda anlamlı dercede düşük olduğunu görmüşlerdir (multipl myelom: 1593.21± 140.87, metastaz 1744.53± 176.75, p değeri=0.048) (15) .

Bratu ve ark.ları hematolojik maligniteler ve metastazların MR bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada (134), vertebralarda, pedikül tutulumunun daha çok metastazlarda görüldüğünü, hematolojik malignitelerde ise pedikül tutulumunun daha az sıklıkta izlendiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda vertebra lezyonları pedikül tutulumuna göre bir değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca hematolojik tutulumda, lezyonların daha homojen iç yapıda olduklarını, etraflarında sklerotik rim izlenmediğini ve kemik korteks bütünlüğünü koruduklarının belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da vertebra lezyonlarının daha homojen iç yapıda oldukları ve etraflarında perilezyonel sklerozun daha az sıklıkta eşlik ettiği görülmüştür. Fakat korteks bütünlüğü multipl myelom hastalarında daha fazla korunmakla birlikte, her iki grupta lezyonların çoğunun korteks bütünlüğünde kayba neden olduğu görülmüştür.

Radyolojik görüntüleme ile spinal lezyonların doğru tanısının konabilmesi, biyopsi kılavuzluğunda ve erken dönemde tedaviye başlanmasında kritik öneme sahiptir. Özellikle daha önce primer bilinen bir tümörü bulunmayan hastalarda , hastanın doğru tanısal prosedürlere yönlendirilmesinde önemli role sahiptir. Her iki hasta grubunun hasta yönetim süreçleri ve tedavileri birbirinden farklıdır. Myelom için radyoterapi ve kemoterapi temel tedavi seçenekleridir. Metastaz da ise primer odağın saptanması, hastalığın yaygınlığının belirlenmesi optimal tedavinin belirlenmesinde önemli role sahiptir. (132)

Metastaz ve multipl myelom hastalarının BT görüntüleme bulgularını değerlendirdiğimizde her iki hasta grubunun ayırımında, lezyon içerisinde izlenen kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığının katkı verebileceği görülmektedir. Perilezyonel

skleroz varlığının , lezyonun heterojen iç yapıda olmasının , kontur özelliklerinin silik olmasının lezyonu metastaza yönlendirmekle birlikte aradaki ilişkinin kuvvaetli olmadığının belirtilmesi gereklidir.

5.1 Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda değerlendirilen bilgisayarlı tomografi görüntülerinin tümü benzer parametrelerde ve benzer diagnostik kalitede elde olunmamıştır. Bu durum özellikle düşük kalitedeki görüntülerde lezyon karakteristiğinin gözlemciler tarafından değerlendirilmesinde kısıtlılıklara neden olmuş olabilir.

Ayrıca çalışmamızda ikinci gözlemci hastaların tümünü değil, sadece bir kısmını değerlendirmiştir. Bu nedenle ikinci gözlemci için iskelet sistemi alt gruplarında değerlendirme, yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için yapılamamıştır. Ayrıca ikinci gözlemcinin tüm hastaları değerlendirmesi ile gözlemciler arası uyumluluğun tekrar test edilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda değerlendirilen 117 metastaz hastasının 59'unun kemik lezyonuna yönelik yapılmış biyopsi sonucu bulunmaktadır. Diğer 58 hastadaki lezyonlar, hastanın klinik doktoru tarafından klinik ve laboratuvar verileri ile metastaz olarak değerlendirilmesi nedeni ile metastaz olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca 6 hastanın değerlendirilen görüntüleri BT kemik survey incelemesine aittir. Bu tetkik ön tanıda multipl myelom düşünülen hastalarda uygulanmakta olup bu hastaların gözlemciler tarafından değerlendirilmesinde biasa yol açmış olabilir.

6.SONUÇ

Multipl myelom ve osteolitik metastazların ayırıcı tanısı, özellikle litik kemik lezyonu ile başvuran ve henüz klinik tanısı bulunmayan hastalarda önem arz etmektedir. Ayrıca primer neoplazi hastalarında da yeni gelişen litik lezyonlarının hastanın primer klinik sürecinden bağımsız olarak yeni gelişen multipl myeloma ait olabileceği de akılda tutulmalıdır. BT, halen radyoloji birimlerinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. BT'de başta lezyon içerisinde kemik dansitesinde yüksek dansiteli alan varlığı olmak üzere, perilezyonel skleroz, lezyon iç yapısı, kontur özellikleri gibi değişkenler ile multipl myelom ve metastaz hastalarının ayrımı yapılabileceği görülmektedir.

KAYNAKÇA:

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, ve ark. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology 2014;15(12): 538–548
2. Collins CD. Multiple myeloma .Cancer Imaging 2004;4:47–53
3. Kaya H, Peressini B, Jawed I, et al. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients.Int J Hematol 2012;95(1):64–70.
- 4.Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Canver Treatment Reviews 2001; 27: 165–176
5. Macedo F., Ladeira K, Pinho F, Saraiva N,. Bone metastasis: An overview.Oncology Reviews 2017;11:43-49.
6. Tomono H., Fujioka S., Kato K., Yoshida K. Multiple Myeloma Mimicking Bone Metastasis from Breast Cancer:Report of a Case. The Japanese Journal of Surgery 1998; 28: 1304-1306
7. Chandra H., Chandra S., Verma SK, Multiple myeloma or metastatic carcinomabreast: Diagnostic dilemma in a casepresenting with lytic bony lesion. Breast Disease 2015;35: 199–201
- 8.Hingmire Sh., Hingmere Sa., Bakshi A., Gujaral S. Multiple Myeloma Mimicking Bone Metastasis in aPatient of Carcinoma Breast 2008; 29: 53-55.
- 9.Hough B., Brufsky A., Lentzsch S. Metastatic Breast Cancer orMultipleMyeloma? Camouflage byLytic Lesions. Journal of Oncology 2010; 2010: 509530.
- 10.Raza S., Leng S., Lentzsch S. The Critical Role of Imaging in the Management of Multiple Myeloma. Curr Hematol Malig Rep 2017; 12:168–175
11. Amini B., Yellapragada S., Shah S., Rofren E. State-of-the-Art Imagingand Staging of PlasmaCell Dyscrasias. Radiol Clin N Am 2016; 54: 581–596
12. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Maldague BE.Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiplemyeloma. Semin Musculoskelet Radiol. 2001;5(1):43–55.
- 13.Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. Blood. 2006;108(13):3992–3996.

14. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M. Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer Growth and Metastasis* 2014;7: 33–42.
15. Sanchez AB, Sistal AG. A Quantitative Method for the Characterization of Lytic Metastases of the Bone from Radiographic Images. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 264836.
16. 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.
17. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–32.
18. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009; 113:5412–5417
19. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354(13):1362–9.
20. Mihailovic J, Goldsmith SJ. Multiple Myeloma: 18F-FDG-PET/CT and Diagnostic Imaging. *Semin Nucl Med* 2015 ; 45:16-31.
21. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. 2016 ; 91(7): 719–734
22. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol* 2013;91(4):356–60.
23. Healy JF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell J et al. Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. *Bone Marrow Research* 2011;2011:583439
24. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *American Society of Hematology* 2015; 2015 : 272-278
25. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013; 27:1738–1744.

26. Neben K, Jauch A, Hielscher T, ve ark. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31:4325–4332.
27. Thomas A, Mailankody S, Korde N, ve ark. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood* 2012;119(12):2731–2737.
28. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1983;1(4):255–262.
29. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, ve ark. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124(6):717–726.
30. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, ve ark. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):43–48.
31. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer* 1981;48(3):845–51.
32. Shah BK, Saifuddin A, Price GJ. Magnetic resonance imaging of spinal plasmacytoma. *Clin Radiol* 2000;55(6):439–445.
33. Laredo JD, el Quessar A, Bossard P, ve ark. Vertebral tumors and pseudotumors. *Radiol Clin North Am* 2001;39(1):137–163.
34. Gerry D, Lentsch EJ. Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(6):974–981.
35. Galieni P, Cavo M, Avvisati G, et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? *Ann Oncol* 1995;6(7):687–691.
36. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, ve ark. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21–33.
37. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, ve ark. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;116(25):5501–5506.

38. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009; 23:1691–1697.
39. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18: 553–568.
40. San Miguel JF, Garcia-Sanz R, Gonzalez M, Orfao A. Immunophenotype and DNA cell content in multiple myeloma. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8(4): 735–759.
41. Van Riet I, De Waele M, Remels L ve ark. Expression of cytoadhesion molecules (CD56, CD54, CD18 and CD29) by myeloma plasma cells. *Br J Haematol* 1991; 79(3): 421–427.
42. 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): 842–854.
43. Ludwig H, Fruhwald F, Tscholakoff D, ve ark. Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. *Lancet* 1987; 2(8555): 364–366.
44. Walker R, Barlogie B, Haessler J, ve ark. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1121–1128.
45. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH ve ark. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 2013; 162(1): 50–61.
46. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. MRC working party on leukaemia in adults. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288(6428): 1411–1416.
47. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59(5): 380–392.
48. Perri RT, Hebbel RP & Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981; 71(6): 935–940.
49. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle R, ve ark. Elimination of the Need for Urine Studies in the Screening Algorithm for Monoclonal Gammopathies by Using Serum Immunofixation and Free Light Chain Assays. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 1575–1578.

50. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, ve ark. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84:1095–1110.
51. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011; 12:617–619
52. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG ve ark. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3412–3420.
53. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A. ve ark. State of the art imaging of multiple myeloma: Comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *European Journal of Radiology* 2014;83: 2203–2223.
54. Helms CA, Genant HK. Computed tomography in the early detection of skeletal involvement with multiple myeloma. *JAMA* 1982;248:2886–7.
55. Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi RC ve ark. Whole-Body Low-Dose Computed Tomography and Advanced Imaging Techniques for Multiple Myeloma Bone Disease. *Clin Cancer Res*; 2014 ;20(23): 5888–5897.
56. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO ve ark. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1097–1104.
57. Marti-Bonmati L, Ramirez-Fuentes C, Alberich-Bayarri A, Ruiz-Llorca C. State-of-the-art of bone marrow imaging in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(6):540–550.
58. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *European journal of cancer*. 2006;42(11):1539–1543.
59. Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: current concepts. *World J Orthop* 2014; 5:272–282.
60. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, ve ark. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014; 83:2203–2223
61. Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, Beabout JW. Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1985;154:483–486.

62. Kropil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D ve ark. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European Radiol* 2008;18:51–58.
63. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP ve ark. 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;38:225–236.
64. Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J ve ark. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014;83:1222–1230.
65. Princewill K, Kyere S, Awan O, et al. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest.* 2013;31:206-211.
66. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R ve ark. Heuschmid M, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol.* 2005;54(2):289–97.
67. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M . Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *European Journal of Radiology* 2005; 55:56–63.
68. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *European Journal of Cancer* 2006; 42 :1539–1543.
69. Walker R, Jones-Jackson L. Diagnostic imaging of multiple myeloma- FDG PET and MRI complementary for tracking short vs long-term tumour response. *Blood* 2004; 104(11) :217a.
70. Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C ve ark. Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. *European Journal of Radiology* 2005; 55(1) :74–83.
71. Stabler A, Baur A, Bartl R, Munker R ve ark. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(4):1029–1036.

72. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights into Imaging*. 2016;7(4):553–569.
73. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F ve ark. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(1):50–55.
74. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G ve ark. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *American Journal of Roentgenology* 2005; 184 (4): 1199-1204.
75. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A ve ark. Contrast enhanced MRI and (1)(8)F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 2012;81(12):4013–4018.
76. Van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II ve ark.. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma related bone disease: a systematic review. *Cancer* 2012; 118:1971–1981
77. Sager S, Ergü N, Ciftci H ve ark. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2011; 40:843–847
78. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy Jr JD ve ark. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(10):2068–2076.
79. Pace L, Catalano L, Pinto AM ve ark. Different patterns of technetium 99m-sestamibi uptake in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 714–720.
80. Giuliani N, Colla S, Morandi F ve ark. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood* 2005 ;106 (7): 2472–2483.
81. Galson DL, Silbermann R, Roodman GD. Mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Bone Key reports*. 2012;1:135.
82. Phill PA. Bone remodelling. *Br J Orthod*. 1998;25:101–107.
83. Papadopoulou EC, Batzios SP, Dimitriadou M, Perifanis V, Garipidou V. Multiple myeloma and bone disease: pathogenesis and current therapeutic approaches. *Hippokratia*. 2010;14(2):76–81.

84. Bar-Shavit Z. The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem.* 2007;102(5):1130–1139.
85. Janckila AJ, Takahashi K, Sun SZ, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as serum marker for osteoclastic activity. *Clin Chem.* 2001;47(1):74–80.
86. Delaisse JM, Eeckhout Y, Vaes G. Inhibition of bone resorption in culture by inhibitors of thiol proteinases. *Biochem J.* 1980;192(1):365–368.
87. George J, Kuboki Y, Miyata T. Differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts on honeycomb collagen scaffolds. *Biotechnol Bioeng.* 2006;95(3): 404–411.
88. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL). *Exp Hematol.* 2004;32(8):685–691.
89. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer Journal* 2018; 8(1):7
90. Andrews SW, Kabrah S, May JE, Donaldson C, Morse HR. Multiple myeloma: the bone marrow microenvironment and its relation to treatment. *Br J Biomed Sci.* 2013;70(3):110–120.
91. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:289458.
92. Calvani N, Cafforio P, Silvestris F, Dammacco F. Functional osteoclast-like transformation of cultured human myeloma cell lines. *Br J Haematol.* 2005;130(6): 926–938.
93. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood.* 2004;104(3):607–618.
94. Tai YT, Li XF, Breitkreutz I, et al. Role of B-cell-activating factor in adhesion and growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Cancer Res.* 2006;66(13):6675–6682.
95. Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol.* 2002;116(2):278–290.

96. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kuhne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood*. 2003;101(6):2094–2098.
97. Watanabe T, Kukita T, Kukita A ve ark. Direct stimulation of osteoclastogenesis by MIP-1alpha: evidence obtained from studies using RAW264 cell clone highly responsive to RANKL. *J Endocrinol*. 2004;180(1):193–201.
98. Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1223–1231.
99. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2846–2852.
100. Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA, et al. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood*. 2004; 103(6):2308–2315.
101. Saeki Y, Mima T, Ishii T, Ogata A ve ark. Enhanced production of osteopontin in multiple myeloma: clinical and pathogenic implications. *Br. J. Haematol*. 2003 123 (2), 263–270 .
102. Zannettino AC, Farrugia AN, Kortessidis A ve ark. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1 alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. *Cancer Res*. 2005;65(5): 1700–1709.
103. Bam, R, Ling W, Khan S, Pennisi A ve ark. Role of Bruton's tyrosine kinase in myeloma cell migration and induction of bone disease. *Am. J. Hematol*. 2013 ; 88(6): 463–471.
104. Roodman GD. Novel targets for myeloma bone disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(11):1377–1387.
105. van Amerongen R, Bowman AN, Nusse R. Developmental stage and time dictate the fate of wnt/beta-catenin-responsive stem cells in the mammary gland. *Cell Stem Cell*. 2012;11(3):387–400.
106. Wan Y, Lu C, Cao J, ve ark. Osteoblastic Wnts differentially regulate bone remodeling and the maintenance of bone marrow mesenchymal stem cells. *Bone*. 2013; 55(1):258–267.
107. Bartis D, Csongei V, Weich A, ve ark. Down-regulation of canonical and up-regulation of non-canonical Wnt signalling in the carcinogenic process of squamous cell lung carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(3):e57393.
108. Qiang YW, Chen Y, Stephens O, et al. Myeloma-derived dickkopf-1 disrupts wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production by osteoblasts: a potential

mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(1):196–207.

109. Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 349(26):2483–2494.

110. Ehrlich LA, Chung HY, Ghobrial I, et al. IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(4):1407–1414.

111. Noll JE, Williams SA, Tong CM, Wang H ve ark. Myeloma plasma cells alter the bone marrow microenvironmentby stimulating the proliferation of mesenchymal stromal cells. *Haematologica* 2014; 99 (1): 163–171 .

112. Silvestris F, Cafforio P, De Matteo M, Calvani N, ve ark. Negative regulation of the osteoblast function in multiple myeloma through the repressor gene E4BP4 activated by malignant plasma cells. *Clin Cancer Res*. 2008;14(19):6081–6091.

113. Prince M, Banerjee C, Javed A, ve ark. Expression and regulation of Runx2/Cbfa1 and osteoblast phenotypic markers during the growth and differentiation of human osteoblasts. *J Cell Biochem*. 2001;80(3):424–440.

114. Takeuchi K, Abe M, Hiasa M, et al. Tgf-beta inhibition restores terminal osteoblast differentiation to suppress myeloma growth. *PLoS One*. 2010;5(3):e9870.

115. Standal T, Hjorth-Hansen H, Rasmussen T, et al. Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89(2):174–182.

116. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: an update. *World J Radiol*. 2015;7:202-211.

117. Nayır E. Pathogenesis of bone metastasis. *Journal of Oncological Science*2016;1 : 13-16.

118. Kimura T. Multidisciplinary Approach for Bone Metastasis: A Review. *Cancers* 2018 ; 10(6): 156.

119. Selvaggi G, Scagliotti G. Management of bone metastases incancer: a review. *Clin Rev Oncol Hematol* 2005;56:365-78.

120. Southby J, Kissin M, Danks J, ve ark. Immunohistochemicallocalization of parathyroid hormone-related protein in humanbreast cancer. *Cancer Res* 1990;50:7710-7716.

121. Kohno N, Kitazawa S, Fukase M, ve ark. The expression of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer with skeletal metastases. *Surg Today* 1994;24:215-220.
122. Dougall W, Glaccum M, Charrier K, ve ark. Rank is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999;13:2412-2424.
123. Keller E, Zhang J, Cooper C, ve ark. Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. *Cancer Metastasis Rev* 2001;20:333-349.
124. Mazo IB, von Andrian UH. Adhesion and homing of blood borne cells in bone marrow microvessels. *J Leukoc Biol* 1999;66:25-32.
125. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004;4:540-550.
126. Papotti M, Kalebic T, Volante M, ve ark. Bone sialoprotein is predictive of bone metastases in resectable non-small-cell lung cancer: a retrospective case-control study. *J Clin Oncol* 2006;24:4818-24.
127. Zhang Ha, LV J, LV C, Zhang Ho. Presentation of multiple myeloma mimicking bone metastasis from colon adenocarcinoma: A case report and literature review. *Molecular and Clinical Oncology* 2016; 4: 31-34.
128. Silvestris F, Cafforio P, Calvani N, Dammacco F. Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells. *Br J Haematol.* 2004;126(4):475–486.
129. Rothschild BM, HersHKovitz I, Dutour O. Clues potentially distinguishing lytic lesions of multiple myeloma from those of metastatic carcinoma. *American Journal of Physical Anthropology* 1998;105:241–250.
130. Huh SK, Yoon JH, Kim CS, Choi SS. Differentiation of Multiple Myeloma and Metastasis : Emphasis on Bone Marrow Involvement Pattern of Spine in Sagittal MR Images. *J Korean Radiol Soc* 1999;40:769-775
131. Lee YJ, Jee WH, Ha KY, Lee BY. MR Distinction between Multiple Myeloma and Metastasis Involving the Spine. *J Korean Radiol Soc* 2001;44:229-235.
132. Lang N, Su MY, Yu HJ, Lin M. Differentiation of Myeloma and Metastatic Cancer in the Spine Using Dynamic Contrast Enhanced MRI. *Magn Reson Imaging.* 2013 ; 31(8): 1285–1291.

133. Park GE, Jee WH, Lee SY, Sung JK ve ark. Differentiation of multiple myeloma and metastases: Use of axial diffusion-weighted MR imaging in addition to standard MR imaging at 3T. PLoS ONE 2018 13(12): e0208860

134. Bratu A, Raica VP, Salcianu IA, Zaharia C ve ark. MRI differential diagnosis: bone metastases versus bone lesions due to malignant hemopathies. Rom J Morphol Embryol 2017, 58(4):1217–1228.



KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/01-75	Tarih:18.01.2019				
	Prof.Dr.Ali BALCI'nın sorumlusu olduğu "Multiple Myelom Kemik Lezyonları ve Diğer Osteolitik Kemik Metastazlarının BT Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Can SEVİNÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☒	H ☐	*Toplantıda bulunmadı
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	KATILMADI
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

*Prof.Dr. Sermin ÖZKAL yardımcı araştırmacı olduğundan araştırma dosyası görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.