



Multipl Miyelom: Sintigrafiden PET/BT'ye Geçiş ve Fonksiyonel Görüntülemenin Önemi

Multiple Myeloma: From Scintigraphy to PET/CT and Importance of Functional Imaging

© Gözde Dağlıöz Görür¹, © Türkay Hekimsoy²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Münih Teknik Üniversitesi, Klinikum rechts der Isar, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Münih, Almanya

Öz

Bu derlemede, multipl miyelom ve diğeri plazma hücre diskrazilerinde, başta pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin, tanı ve izlemede kullanımlarının ve güncel kılavuzlardaki yerlerinin anlatılması amaçlanmıştır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin hem klinik gidişatı öngörmeye hem de tedavi yanıtını değerlendirmede giderek artan önemi vurgulanmıştır. **Anahtar Kelimeler:** Multipl miyelom, PET/BT, smoldering multipl miyelom, tüm vücut düşük doz BT, tüm vücut MR

Abstract

In this review, it is aimed to explain the use of imaging methods, especially positron emission tomography/computerized tomography, their use in diagnosis and follow-up, and their place in current guidelines in multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. The increasing importance of functional imaging methods in both predicting the clinical course and evaluating the treatment response has been emphasized.

Keywords: Multiple myeloma, PET/CT, smoldering multiple myeloma, whole body low dose CT, whole body MR

Giriř

Multipl miyeloma (MM) en sık plazma hücre diskrazisidir. Kemik iliğindeki plazma hücrelerinin otonom çoğalması ve monoklonal immüoglobulinler (M komponenti) ve/veya immüoglobulinlerin kappa veya lambda hafif zincirlerinin aşırı üretimi ile karakterizedir. Kemik ve kemik iliğı en sık tutulan bölgelerdir (1).

MM tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Hastaların %85'i 65 yaşından büyük iken sadece %2'si 40 yaşın altındadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir. Genetik kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmektedir. Özellikle siyah ırkta diğeri ırklara oranla daha fazla görülmektedir. Beř yıllık genel sağkalım yaklaşık %50 civarındadır. Ancak tedavide

yaşanan pek çok olumlu gelişmeye rağmen MM halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir.

Hastaların neredeyse tamamında, MM tanısı konulmadan önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gammopati (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS) ve smoldering MM (sessiz-sinsi miyelom) mevcut olduğu kabul edilmektedir. MM'nin erken evrelerinde kemik iliğindeki monoklonal plazma hücreleri MGUS'de %10'un altında, smoldering MM'de %10'un üstünde olup, bunlara eşlik eden serum ve/veya idrarda monoklonal protein saptanması ile tanı konur. Bazen sistemik hastalık belirtileri olmadan klonal plazma hücrelerinin tek bir kemik veya yumuşak doku alanında akümüasyonu olan plazmasitom MM'nin öncü bulgusu olabilmektedir (2).

Yazıřma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Gözde Dağlıöz Görür, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: gozdedaglioz@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1430-0341

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

MM'nin ana semptomları hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı (CRAB) ile özetlenmiş olup end-organ hasarını göstermektedir. Hiperkalsemi (C) ve kemik hastalığı (B) osteoklastların aşırı aktivasyonu, böbrek yetmezliği (R) genellikle monoklonal hafif zincirlerin böbrekleri etkilemesi, anemi (A) ise kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından işgali sonucu olmaktadır (3). CRAB kriterlerinden B, görüntülemelerle saptanan 1 veya daha fazla litik lezyon olarak tanımlanmıştır. Hastaların neredeyse tamamında gelişen kemik hastalığı yaşam kalitesini sıklıkla bozmakla birlikte morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Bu nedenle kemik tutulumunun derecesi ve kemik hasar düzeyinin belirlenmesi önemlidir.

MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir (3). CRAB bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM - kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan bulgular bütününe miyelom tanımlayıcı olaylar adı verilmiştir.

2014 yılında revize edilene dek kemik tutulumunun belirlenmesinde kemik survey kullanılırken, bu tarihten sonra kesitsel görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmiştir. Hastaların yaklaşık %60'ında kemik ve kemik iliği tutulumu homojen olmayıp, kemik iliğine plazma hücreleri akümüasyonu ve kemik yıkımı fokal ve yamalı tarzdadır (2). Fokal lezyonlar bilgisayarlı tomografi (BT) ile belirlenen litik lezyonlardan farklı olup, görüntülenmeleri ancak MR veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile olmaktadır. Paramedüller lezyon çevre yumuşak doku tutulumu ile birlikte olan kemik yıkımını ifade etmektedir (Şekil 1). Ekstramedüller lezyon deri, karaciğer, plevra, lenfatik tutulum ve santral sinir sistemi gibi kemik iliği dışı alanlarda görülen tutulum anlamına gelmektedir (Şekil 2).

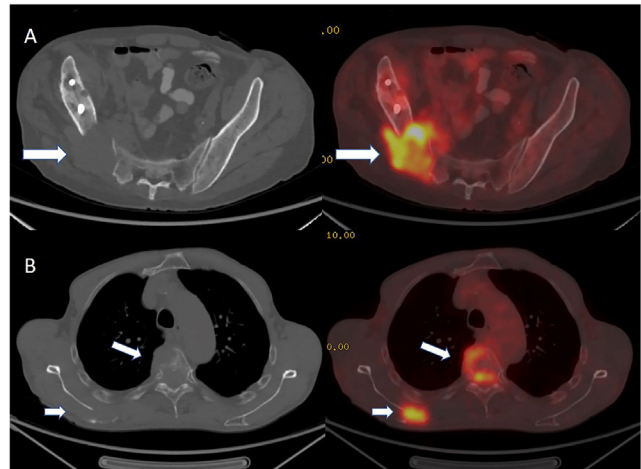
Görüntülemelerle herhangi bir patoloji saptanmasa dahi aktif MM kriterleri olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. Aynı yaklaşım biyokimyasal veya klinik relaps ve progresyon için de geçerliliğini korumaktadır.

Sintigrafik Görüntüleme yöntemleri

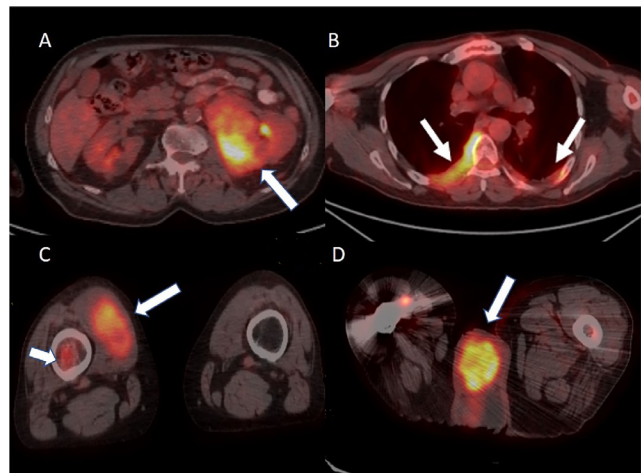
Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli difosfonatlar ile yapılan kemik sintigrafisinin MM ve soliter plazmasitomadaki yeri oldukça az olup duyarlılığı direkt grafiye oranla düşüktür. Bunun sebebi temel olarak Tc-

99m işaretli difosfonatların kemiğe alınımının osteoblastik aktiviteye dayanması ve MM'nin osteolitik lezyonlara sebep olması ile açıklanabilir. MM'de kemik sintigrafisi genellikle normal olarak izlense de hastaların %35-60'ında litik lezyonlar azalmış aktivite alanları olarak tespit edilebilir (4).

MM'nin sebep olduğu vertebral kompresyon fraktürü ya da pelvik yetmezlik fraktürü gibi komplikasyonlara



Şekil 1. Paramedüller lezyon çevre yumuşak doku tutulumu ile birlikte olan kemik yıkımını ifade etmektedir, litik kemik lezyonu ile birlikte yumuşak doku komponenti izlenir. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde sağ iliak kemik (A), torakal vertebra düzeyinde ve sağ skapulada (B) paramedüller lezyon örnekleri gösterilmiştir (oklar)



Şekil 2. Ekstramedüller lezyon kemik iliği dışı alanlarda miyelom tutulumunu ifade eder. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde farklı hastalarda biyopsi ile doğrulanmış böbrek (A), plevra (B), kas (C) ve testiste (D) ekstramedüller tutulumlar gösterilmektedir (uzun oklar). Ayrıca femurda intramedüller miyelom tutulumu (kısa ok) izlenmektedir

bağlı gelişen osteoplastik yanıt ise kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulum alanları olarak izlenebilir (5).

Tc-99m sestamibi (MIBI) sintigrafisi, MIBI'nın hücrelerdeki artmış metabolik aktiviteye bağlı tutulumu sayesinde MM'de kemik iliği infiltrasyonunu göstermede kullanılabilir. MIBI sintigrafisi hastalığın yaygınlığını değerlendirmede oldukça fayda sağlamakta; radyofarmasötik tutulumu, plazma hücre infiltrasyonu derecesi, monoklonal komponent miktarı, klinik durum ve hastalığın evresi ile iyi korelasyon göstermektedir (5).

MM'de kullanılacak bir diğer sintigrafik yöntem de In-111 pentetreotid kullanılarak yapılan somatostatin reseptör sintigrafisidir (SRS). *In vitro* çalışmalar miyelom hücrelerinin SSTR5 başta olmak üzere SSTR2 ve SSTR3 ekspres ettiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar yeni MM olgularında %44, relaps olgularda da %83 oranında SRS pozitifliği göstermiş olup tedaviye yanıt gösteren hastalarda sintigrafik bulgularda da parsiyel veya total yanıt gözlenmiştir (6).

Sintigrafik yöntemlerin MM tanı ve takibinde belirgin bir katkısı olmayıp, güncel kılavuzlarda yeri yoktur. Ancak bu yöntemlerin tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi/BT teknolojisi ile birlikte yeniden gözden geçirilmesi literatüre katkı sağlayabilir.

İskelet Sisteminin Görüntülenmesi: Kemik Surveyden Kesitsel Görüntülemeye Geçiş

Düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle klinik evrelemede uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Ancak kemikte ortalama %50 bir yıkım olduğunda direkt grafide görünür hale gelebilmektedir, bu sebeple duyarlılığı düşüktür (7). Yapılan çok sayıda çalışmada tüm vücut düşük doz BT'nin (TV BT) kemik surveye oranla daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8). IMWG tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, kemik surveyi negatif olan hastaların %25,5'inde TV BT'nin pozitif olduğu görülmüştür. İki tetkik arasındaki duyarlılık farkı uzun kemiklerden ziyade vertebra ve pelvisen kaynaklanmaktadır (9,10). Yine çalışmalar TV BT'nin kranium ve kostalarda da kemik surveyden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (11). F-18 florodeoksiglikoz (FDG) PET/BT'de direkt grafilere kıyasla daha fazla lezyon gözlenebilir ve iskelet surveyi negatif hastalarda lezyonları gösterebilir (12). Ayrıca PET/BT ekstramedüller hastalığı da dedekte edebilmektedir.

BT ile yumuşak doku komponenti olan/olmayan litik lezyonlar, diffüz osteopeni, kırıklar, nadiren de osteoskleroz görüntülenebilir. Kemik dışı lezyonlar da bazı kısıtlılıklar olmakla birlikte saptanabilir. Morfolojik

görüntüleme evreleme için uygunken tedavi yanıt değerlendirilmesi için uygun değildir. Çünkü litik lezyonların görünümü tedaviye yanıt verse bile zaman içinde genellikle değişim göstermemektedir.

TV BT kavramında, görüntülemenin kraniumdan en azından tibia proksimal metafizine kadar, humerus dahil olmak üzere yapılması istenmektedir. Çekimlerin 16 kesit ve üstü BT sistemleri ile yapılması, tüp voltaj değerlerinin 120 kV/50-70 mAs veya 140 kV/14-25 mAs olması, kesit kalınlığının 2-3 mm olması, multiplanar rekonstrüksiyon yapılması (sagittal, koronal) önerilmektedir. Tüp voltaj değerleri için tam bir konsensüs yoktur, görüntü kalitesinin iyi olması koşuluyla farklı parametreler alınabilir. Oral veya IV kontrast kullanılmasına gerek yoktur. Miyelom ilişkili lezyonlar trabeküler kemikte sklerotik kenarı olmayan (tedavi edilmediği takdirde) fokal destrüktif lezyonlar olarak görülürler. Zeminde belirgin osteoporoz var ise seyrelmiş trabeküller içinde fark edilmeleri zor olabilir. Genel olarak 5 mm ve üstü lezyonların değerlendirmeye alınması önerilmektedir. Osteolitik lezyon kortekse uzanabilir veya belirgin osteolizis yapabilir. Trabeküler kemikte osteolizis dışı hipodens lezyonlar yağ içeren sarı ilik kalıntıları, küçük hemanjiyomalar, dejeneratif endplate değişiklikleri olabilir. Lezyondaki yağ oranı vizüel olarak deri altı doku dansitesi ile karşılaştırılabilir veya dansite ölçülebilir. Yağ dansitesi sadece tedavi almamış olgularda MM tutulumunu ekarte ettirmektedir. Çünkü tedavi ile iyileşen lezyonlarda kısmi veya total yağ dokuya dönüşüm görülebilir. Tedavi ile lezyon boyutunda azalma ve skleroz (periferik ve/veya santral) görülebilir.

Appendiküler iskelette, medüller kavitede miyelom tutulumları iyi sınırlı hiperdens odaklar veya diffüz hiperdens alanlar olarak görülürler. Vertebrada korteks destrüksiyonu olsun olmasın vertebral korpus kırığı olması, pedikül kırığı, fokal paravertebral veya epidural yumuşak doku kitlesi malign vertebral kırığı düşündürmelidir. Vertebral korpusta hava izlenmesi, spinal kanalda kemik fragmanları olması, paraspinal yumuşak doku kitlesinin ince olması (10 mm altı) akut osteoporotik kırığı düşündürmelidir. Vertebral korpusun %50'den fazlasının hasarlanmış olması ve/veya kostavertebral bileşke, pedikül gibi kritik alanların tutulması kırık açısından yüksek risk içermektedir (13).

MM'ye bağlı kemik hastalığının tanısında IMWG TV BT veya PET/BT önermektedir (2,13). Ancak teknik imkansızlıklar, maddi yetersizlik gibi durumlarda tanı için kemik survey yapılabilir. BT komponenti uygun şekilde çekilmiş olmak kaydı ile PET/BT, TV BT yerine kullanılabilir.

Tüm vücut MR (TV MR) bazı durumlarda önerilmektedir. Mevcut MR tüm vücut görüntülemeye

teknik olarak uygun değilse, alternatif olarak spinal ve pelvik MR'ın birlikte çekilmesi kabul edilebilmektedir.

Kemik iliğinin Görüntülenmesi: PET/BT ve TV MR

Hastaların çoğunda kemik iliği tutulumu homojen değildir. Bu sebeple iliak kemikten ve sternumdan körlemesine alınan kemik iliği örnekleme hastalığın durumu hakkında her zaman doğru bilgi vermeyebilir. PET/BT ve TV MR tüm kemik iliğinin tutulmadığı durumlarda, hastalık yayılımı ve aktivitesinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

PET/BT focal lezyon viabilitesini göstermede MR'a göre üstünken, diffüz kemik iliği tutulumunu göstermede MR üstün bulunmuştur (14). Kemoterapiden veya growth faktörler uygulanmasından sonra görülebilen kemik iliği hiperplazisi PET/BT'de daha belirgin olmak üzere her iki teknikte de yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilmektedir (Şekil 3). MM hastalarında sıklıkla görülen anemide, kemik iliği FDG tutulumu reaktif olarak artmış bulunabilir. Bu da özellikle litik olmayan küçük hipermetabolik lezyonların gözden kaçmasına sebep olabilir.

Fokal myelomatöz lezyonların bası etkileri MR ile değerlendirilebilmektedir. Tedavi yanıt değerlendirmede ise MR genel olarak uygun kabul edilmemektedir (15). MR görüntülemeye diffüzyon ağırlıklı sekansın da eklenmesi önerilmektedir. Kontrast verilmesi önerilmemektedir.

F-18 FDG PET/BT

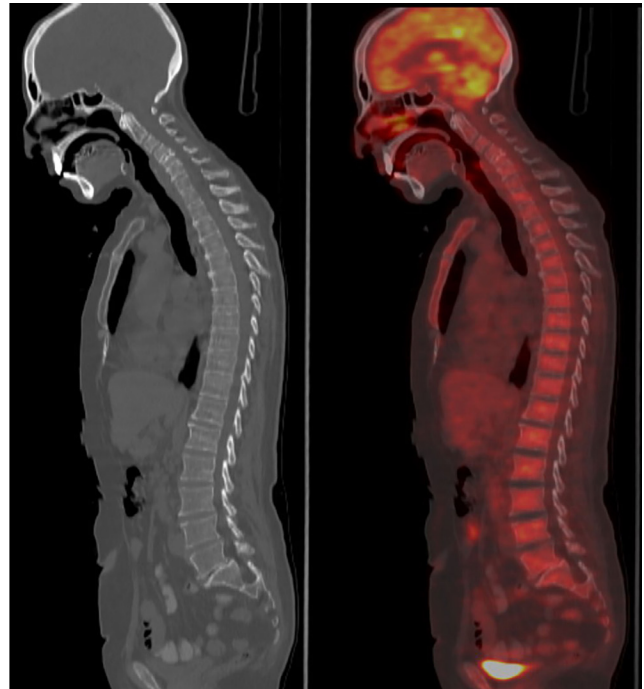
F-18 FDG PET/BT nispeten yüksek duyarlılık ve kabul edilebilir özgüllük ile medüller ve ekstramedüller hastalığın tüm vücutta tek bir görüntüleme ile değerlendirilebilmesine olanak sağlar (16). En büyük avantajı metabolik aktif ve inaktif lezyonları göstererek hastalığın doğru yayılımını gösterebilmesidir.

Görüntüleme prosedürü tanımlanan standartlara uygun şekilde yapılmalıdır (17). Görüntülemeye kranium, üst ekstremitate ve femurlar dahil edilmeli, tercihen alt ekstremitate görüntüsü de alınıp tüm vücut şeklinde yapılmalıdır. Düşük doz BT atenüasyon düzeltilmesi ve değerlendirme için gereklidir. Genel olarak BT'deki litik lezyondan bağımsız, rezolüsyon limitinin 5 mm civarında olduğu kabul edilir. Özellikle tedavi yanıt değerlendirmesinde maksimum standart tutulum değerinin (maximum standardized uptake value -SUV_{maks}) değerleri önemlidir. Tedavi sonrası aktif ve inaktif lezyonları ayırmada ortalama SUV_{maks} eşik değeri 4 olarak bulunmuştur (18,19). Ancak SUV_{maks} değeri birçok parametreden etkilendiğinden, bir

geri planla karşılaştırmak daha mantıklı olabilir. L1/L2 (sağlıklı ise), karaciğer, mediastinel kan gölü geri plan olarak değerlendirilebilir, SUV ortalama değerleri hesaplanabilir. Kemik survey ve TV BT'ye göre PET/BT'nin radyasyon dozimetrisi daha yüksektir.

F-18 FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilirken yanlış pozitif ve negatifliklere yol açabilecek nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Kemiklerdeki metalik implantlara bağlı artefaktlar, fizyolojik tutulum bölgelerindeki tutulumlar (eklem yüzeyleri, üreterler, diyafram krusları, kahverengi yağ dokusu gibi), enflamasyon ve enfeksiyon alanları, post operatif veya biyopsiye bağlı değişiklikler, kırıklar, kemik yapım (remodelling) alanları, kemoterapi, radyoterapi veya GM-GSF kullanımına bağlı değişiklikler yanlış pozitiflik nedenleri arasında yer almaktadır (20).

Hiperglisemi, kısa süre önce yüksek doz steroid uygulanması, özellikle kraniumda beyin dokusuna yakın subsantimetrik lezyonlar yanlış negatifliklere sebep olabilir. Bundan öte, hastaların bir kısmında plazma hücreleri F-18 FDG tutulumu göstermeyebilir veya glukoz taşıyıcı molekül (GLUT-1) aşırı



Şekil 3. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde BT'de belirgin litik görünüm olmadan diffüz medüller tutulum gösterilmiştir. Diffüz medüller tutulumun F-18 FDG PET/BT görüntülerinde değerlendirilmesi zor olup, reaktif kemik iliği nedeniyle yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilir

BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

ekspresyonu yapmazlar (18,19). Bunun sonucu olarak hipermetabolik olmayan litik lezyonlar izlenebilir. Bu tür düşük metabolizma gösteren MM'ye bağlı lezyonları benign lezyonlardan ayırmak zor olabilir. Yapılan bir çalışmada yeni tanı MM hastalarının %11 kadarında yanlış negatif olarak PET/BT çalışması normal olarak bulunmuştur. Yazarlar bu bulguyu glikolizisin ilk basamağında yer alan heksokinaz 2 gen ekspresyonunun bu grupta 5,3 kat ($p<0,001$) düşük bulunmasına bağlamışlardır (21). Bununla birlikte değişik çalışmalarda tanı esnasında F-18 FDG PET/BT özgüllük ve duyarlılığı %80-100 arasında bildirilmektedir (20).

MM'nin Değişik Evrelerinde Görüntüleme Yöntemleri

1. MGUS

MGUS 50 yaş üstü erişkinlerde %3,2; 70 yaş üstü erişkinlerde %5,3 oranında saptanmaktadır. Serum M proteini düzeyinin $\geq 1,5$ g/dL olması ve anormal serbest hafif zincir oranı (IgM-dışı MGUS hastalarında) MGUS'de yüksek risk olarak belirlenmiştir (22).

Risk faktörü olmayan MGUS hastalarında MM'ye dönme oranı 20 yılda %7, tek risk faktörü olanlarda %20, 2 risk faktörü olan hastalarda %30'dur. Bu sebeple IMWG sadece yüksek riskli MGUS hastalarına tüm vücut görüntüleme önermektedir. MGUS ile MM ayırıcı tanısı için kemik yıkımını değerlendirmek gerektiğinden önerilen görüntüleme TV BT olmaktadır. IgM MGUS Waldenström makroglobulinemisine dönüştüğünden kemik görüntülemesi önerilmemektedir.

TV BT'nin tam değerlendiremediği olgularda TV MR kullanılabilir. Örneğin yaşa bağlı osteoporozda, kemik iliği hücrelerinin yağ hücrelerine dönmesi dolayısıyla kemik iliği yağ içeriğinin artması sıklıkla görülür. Ancak MM'ye bağlı osteoporozda malign infiltrasyonla birlikte ilik sellülaritesi artmıştır. Bu değişimler özellikle vertebra fraktürü olan olgularda MR ile kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Olguların %90'ından fazlasında MR osteoporotik kırıkları myelomatöz tutulumdan ayırabilmektedir. Ayrıca kemik iliği ödemi olması ya da olmamasına bakılarak yeni eski kırık ayrımı MR ile yapılabilmektedir.

IMWG (2) TV BT'de litik lezyonları olan MGUS hastalarında miyelomu ve diğer maligniteleri dışlamak için PET/BT kullanılmasını önermektedir. MGUS'de PET/BT'nin kullanımı konusunda literatürde çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada MGUS hastalarının

%10'unda PET/BT'de patolojik bulgular saptanmış, yazarlar hematolojik ve solid organ patolojileri açısından daha yüksek riskli olan hastalara ilk tanıda PET/BT önermişlerdir (23).

2. Soliter plazmasitoma

Soliter plazmasitoma, tek kemik lezyonu veya ekstramedüller lezyon şeklinde görülebilir. Kemik iliği infiltrasyonu yoktur veya %10'un altındadır ve CRAB kriterleri bulunmaz. Soliter kemik plazmasitomu görülme oranı ekstramedüller lezyona göre iki kat fazladır. Soliter kemik plazmasitomunun iki yıl içinde MM'ye dönme oranı %35 iken; ekstramedüller lezyonda bu oran %7 ile istatistiki olarak düşüktür. Bu grup hastalarda tüm vücut görüntülemeleri ile elde edilecek en önemli bilgi, tanıyı sistemik MM'ye döndürecek başka osteolitik lezyonun veya yumuşak doku kitlesinin olup olmadığıdır.

IMWG (2) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) Kılavuzu (24), soliter kemik plazmasitomunda ilk tercih görüntüleme olarak TV MR; ekstramedüller lezyonda ise PET/BT önermektedir. Bu önerinin sebebi, TV MR'ın diffüz kemik iliği infiltrasyonu ve yüksek kemik iliği sellülaritesini daha iyi göstermesi olarak belirtilmiştir. Soliter plazmasitomda TV MR ve PET/BT duyarlılığını karşılaştıran çalışmalar yoktur. Soliter kemik plazmasitomunda TV MR yapılamıyorsa, PET/BT alternatif görüntüleme olarak değerlendirilebilir.

Avrupa Hematoloji Birliği ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (EHA-ESMO) kılavuzunda (25) ise multipl plazmasitomayı ve sistemik tedavi gereksinimini ekarte etmek için plazmasitomada TV MR ve PET/BT önermektedir.

Ayrıca başka bir çalışmada PET/BT'de BT'de litik kemik lezyonu olmaksızın, en az iki hipermetabolik lezyonu olan hastaların MM'ye progresyon açısından daha riskli oldukları saptanmıştır (26). PET/BT'nin prognostik önemini değerlendirmek açısından daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

İlk taramadan sonra 5 yıl boyunca yıllık olarak tanıda yapılan tetkikin, olası MM progresyonu veya relaps açısından (tanıdan sonra ilk 3 yılda bu oran %14-38'dir) tekrarlanması önerilmektedir.

3. Smoldering (Sessiz-Sinsi; Asemptomatik) MM

Aktif MM'ye kıyasla smoldering MM'de hastalık yükü daha az olduğundan, kemik hastalığını ve kemik tutulumunu yüksek duyarlılıkla belirleyen görüntülemelerin uygulanması, ayırıcı tanı için önemlidir. Hem MR hem de PET/BT kullanarak smoldering MM

tanısını değerlendiren birkaç retrospektif analiz mevcuttur. Yüz kırk dokuz hastayı TV MR ve 67 hastayı spinal MR ile değerlendiren iki ayrı çalışmada, eşlik eden osteolizis olmadan 2 veya daha fazla lezyon olmasının prognostik önemi olduğu ve 2 yılda semptomatik hastalığa dönme oranının %70-80 olduğu bulunmuştur (27,28).

Zamagni ve ark. (29) 120 hastalık bir seride PET ile %16 hastanın pozitif olduğunu bulmuş. PET(+) hastalarda 2 yılda progresyon oranı %58 iken, PET(-) hastalarda %33 olarak saptanmıştır (29). Bu çalışmada PET/BT'nin BT değerlendirmesinde osteolitik lezyonu olan hastalar MM olarak kabul edildiğinden çalışmadan çıkarılmıştır. Yüz seksen sekiz hastalık başka bir çalışmada PET/BT sonrası 139 hastanın tanısı smoldering MM olarak kalmıştır. Hastaların %18'i PET(+) olduğu ve bu hastaların 2 yıllık progresyon oranının %75 olduğu bulunmuştur (30).

IMWG'nin ilk görüntüleme modalitesi olarak önerisi osteolitik lezyonları belirleme amaçlı TV BT'dir. Görüntüleme bulguları net değilse 3-6 ay sonra tekrar edilmelidir. TV BT negatif veya şüpheli ise TV MR ile değerlendirme önerilmektedir. TV BT yerine PET/BT kullanılabilir veya TV MR yapılamıyorsa yerine tercih edilebilir. Hastalar yıllık olarak 5 yıl boyunca ilk tanıda kullanılan modalite ile takip edilmelidir.

NCCN kılavuzunda, Smoldering MM'de MRI, TV BT ve/veya BT ve/veya F-18 FDG PET/BT yıllık olarak önerilmektedir. Takipler başlangıçta kullanılan modalite ile yapılmalıdır.

PET pozitifliği erken tedavi gerektiren yüksek riskli smoldering MM hastaları belirlemek için potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ancak geniş hasta serili çalışmalar gerekmektedir.

4. Multipl Miyeloma (Semptomatik)

Spinal MR'de 7'den fazla fokal lezyon olması ve PET/BT'de 3'ten fazla lezyon ve ekstramedüller hastalık olması kötü prognostik faktör kabul edilmektedir (19,31,32). Yine başka bir PET/BT çalışmasında tanıda 3'ün üstünde fokal lezyonu olan, SUV_{maks} değerinin >4,2 tespit edildiği ve ekstramedüller hastalık bulunan hastalarda progresyonsuz sağkalım, bu özellikleri olmayan hastalara göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek FDG affinitesi ve ekstramedüller hastalık bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (18).

IMWG ve NCCN kılavuzunda MM/soliter plazmasitoma şüphesinde görüntüleme olarak ilk tercih olarak TV BT veya PET/BT önerilmektedir. Eğer TV BT'de litik lezyon veya osteoporoz yoksa veya PET/BT negatifse TV MR

yapılması önerilmektedir. EHA-ESMO kılavuzunda tanıda TV BT veya tercihe bağlı PET/BT yapılabilir denilmektedir. TV MR; TV BT negatif ise ve PET/BT yapılmamış ise tanıda zorunlu olarak yapılmalıdır. Tanıdaki ve tedavi sonrası prognostik değeri sebebiyle, klinik çalışmalar için tercih edilen görüntüleme PET/BT olmaktadır.

Tedavi Yanıt Değerlendirmesi ve Takip

MM tedavisinde otolog kök hücre nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi, standart tedavi yaklaşımıdır. OKHN'ye uygunluğun değerlendirilmesinde yaş (<65) tek başına bir kriter değildir. Yaş, performans durumu, kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Destek tedavilerdeki gelişmeler ile OKHN destekli yüksek doz kemoterapi 80 yaşa kadar başarı ile uygulanabilmektedir.

Tedavi sonrası kemik iliği değerlendirilmesi genellikle iliak kemikten yapılır ve tam yanıt ölçülebilen plazma hücresinin olmaması şeklinde tanımlanır. Ancak vücudun diğer alanlarında olabilecek rezidüel hastalık bu yöntemle değerlendirilememektedir. Yapılan çalışmalar PET/BT, TV MR veya pelvik MR ile saptanan rezidüel fokal lezyonların kötü prognostik değeri olduğunu göstermiştir (19,33,34).

Tedavi sonrası komplet veya çok iyi kısmi yanıt olan hastalarda, kontrastlı MR'a kıyasla PET/BT bulguları daha çabuk normalize olmaktadır (15). PET/BT MR'a kıyasla tedavi yanıt değerlendirmesinin daha erken yapılmasına olanak sağlamaktadır.

IMWG ve NCCN kılavuzlarına göre hastalık takiplerinin tanıda kullanılan görüntüleme yöntemi (TV BT, PET/BT) ile yapılması karşılaştırma açısından daha uygun olmaktadır. Hastalar tanıda PET/BT'de pozitif lezyon varsa PET/BT; PET/BT yapılmadıysa veya pozitif lezyon yoksa TV BT ile takip edilebilir. TV MR'ın tedavi yanıt değerlendirmesinde değeri sınırlıdır. PET/BT yapılmadığı koşullarda DW MR eklenerek MR görüntüleme yapılabilir. PET BT'de rezidüel lezyonu olan hastalarda yıllık PET/BT takibi önerilmektedir.

EHA-ESMO kılavuzunda tedavi yanıt değerlendirmede TV BT veya MR gerekli değil denmektedir. PET/BT ise bir sonraki başlık olan minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi için zorunludur. Takipte, hastalar semptomatik olduğunda, TV BT veya MR önerilmiştir. Takipte PET/BT kemik iliği negatif MRD'de ekstramedüller MRD'yi ekarte etmek için yıllık olarak önerilmiştir. Relaps durumunda TV BT mecburi iken PET/BT veya TV MR tercihe bağlı olarak değerlendirmiştir.

Minimal Rezidüel Hastalık

MM tedavisinde oldukça etkili yeni ilaçların kullanılması ile eskiden komplet yanıt olarak değerlendirilen hasta grubunda, tümör miktarının belirgin azalmasını ifade eden yeni yanıt kategorilerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. MRD araştırmacılar için oldukça ilgi gören bir konu olup aktif bir araştırma alanıdır. Kemik iliğinde tümör klonunun eradikasyonunu yüksek hassasiyetle değerlendirmek için kullanılan hücre bazlı ve moleküler bazlı yöntemlerin (multiparametrik flow sitometrik immünofenotipleme, ileri jenerasyon sekanslama gibi) EMD ve fokal tutulumlarda yanlış negatiflik oranı yüksektir. MRD negatifliği kemik iliğinde tanımlanan yüksek hassasiyetli yöntemler ile tümör hücresi saptanmaması ve PET/BT'de izlenen tutulum alanlarının kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Birkaç çalışma (18,35) ve bir meta-analiz (36) OKHN sonrası komplet yanıt sağlanan hastalardan persistan PET/BT pozitifliği saptananlarının daha kötü prognozu olduğunu göstermiştir. Bu durumun değişik derecelerde MRD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Benzer şekilde, Zamagni ve ark. (37) komplet remisyonu olan ancak PET/BT'de rezidüel fokal lezyonu olan hastalarda progresyonsuz sağkalımı 44 ay; rezidüel fokal lezyonu olmayan hastalarda ise 84 ay olarak saptamıştır (p=0,0009).

PET/BT Değerlendirme Kriterlerinin Standardizasyonu

MM için yapılan PET/BT çalışmalarında değerlendirmesi her zaman kolay olmamaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi yeni gelişmiş uzun kemik kırıkları, vertebral çökmeler, yeni kemik yapımı (bone remodelling; önceden litik olan lezyonun sklerotik FDG pozitif kenar geliştirmesi gibi), eklem yüzeyleri ve yeni metalik kemik implantlarının meydana getirdikleri lokal enflamatuvar yanıt nedeni ile aktif lezyonlardan ayırmak zordur. Metalik protezler hem PET hem de BT'de artefaktlar oluşturabilirler. Ancak genellikle protez etrafında diffüz ve hafif bir tutulum izlendiğinden, aktif hastalıktan ayırmak sıklıkla kolaydır. Hasta tedaviye yanıt verse bile, özellikle vertebrada yeni kemik kırıkları gelişebilir. Bu durum her zaman progresyon ile ilişkili olmayıp, hastalığın tedavi öncesi durumu kaynaklı da olabilir.

BT bulgusu olsun olmasın fizyolojik kemik iliği ve/veya karaciğer aktivitesini aşan FDG tutulumlarının, yine karaciğer aktivitesinden fazla diffüz kemik iliği tutulumlarının PET (+) olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (38).

Geri plan olarak çevre normal dokuyu değerlendiren araştırmacılar da literatürde mevcuttur (18,19). Değerlendirmede yaşanan zorluklar nedeniyle değerlendirme kriterlerinin standardize edilmesi ihtiyacı doğmuştur. Literatürde bir kısım grupların semi-kantitatif parametrelerle, bir kısım grupların görsel değerlendirme, diğerlerinin ise her iki yöntemi de kullandıkları görülmektedir. MM'de PET pozitifliği ve negatifliği değerlendirmesinde uygun SUV_{maks} eşik değeri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Değerlendirmeler arasındaki kişisel farklılıklar hem rutin uygulamalarda hem de çok merkezli çalışmalarda uyumsuzlara sebep olmaktadır. Komplet metabolik yanıt bazal çalışmada izlenen tüm FDG tutulumlarının kaybolması olarak tanımlanabilir. Ancak bu konudaki ön sonuçlar düşük dereceli persistan FDG tutulumlarının prognozu etkilemediğini göstermiştir (18).

Bu standardizasyon için, İtalyan nükleer tıp uzmanları ve hematologlardan oluşan bir grup temelde lenfoma için kullanılan Deauville 5 dereceli skorlama (DS) kriterlerini temel alan görsel bir değerlendirme sistemi önermişlerdir (Italian Myeloma Criteria for PET Use: IMPeTUs) (39). Kemik iliğinin metabolik durumu, fokal kemik lezyonlarının yeri, sayısı ve FDG tutulumu, litik, paramedüller veya ekstramedüller lezyon varlığı değerlendirmeye alınmaktadır. Değerlendirmenin DS ile yapılması ile değerlendirmelerin tekrarlanabilir olması sağlanmıştır. Bu noktada en yüksek uyum DS 4'te bulunmuştur. Başka bir çalışmada en az bir fokal lezyon veya kemik iliği DS 4 ve üstü saptanan hastalarda progresyonsuz ve toplam sağkalım anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (40). Bu grup fokal lezyon ve kemik iliği aktivitesinin karaciğer metabolizmasının altına inmesinin (Deauville derece 1-3) komplet metabolik yanıt olarak değerlendirilmesini önermiştir (41,42).

Bazı gruplar SUV'den üretilen total lezyon glikolizis (TLG) ve metabolik tümör volümünün (MTV) bazal ve tedavi sonrası değişimlerinin (delta) kullanarak yanıt değerlendirme önermiştir. Ancak MTV ve TLG ölçümleri için klinik kullanıma uygun standart ve genel kabul görmüş programlar halen yoktur (43,44).

F-18 FDG Dışı Ajanlar ile PET/BT ve PET/MR

MM'de en yaygın kullanılan PET ajanı F-18 FDG olsa da F-18 FDG'nin birtakım kısıtlamaları mevcuttur. Bunun sebepleri MM hücrelerinin hipoproliferatif olması, her zaman GLUT-1 eksprese etmemesi, heksokinaz 2 gen ekspresyonu düşüklüğü sayılabilir (18,19,21). F-18 FDG

ile benign bir lezyonla düşük metabolizma gösteren bir MM lezyonunun ayrımının yapılması kolay olmayabilir. Bu durum yeni görüntüleme ajanları için bir arayış doğurmuştur (45). F-18 FDG dışı yeni görüntüleme ajanları, MM'ye özgün olmayan ajanlar ve plazma hücre bozukluklarına özgün ajanlar olmak üzere başlıca iki sınıfa ayrılabilir.

MM'ye özgün olmayan ajanların başında C-11/F-18 Kolin PET gelmektedir. Bir lipid ajanı olan kolin, plazma membran sentezi belirteci olup daha çok prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MM'de Kolin PET'in F-18 FDG PET'e göre daha duyarlı olup kemik lezyonlarını göstermede %75 daha başarılı olduğu gösterilmiştir (46).

C-11 Metiyonin'in MM'deki kullanımı metiyoninin MM hücrelerindeki immüoglobulin sentezine katılmasına dayanmaktadır. C-11 Metiyonin ile ilk çalışma 2013 yılında Nakamoto ve ark. (47) tarafından yapılmış olup C-11 Metiyoninin %89'a %78 gibi bir oranla F-18 FDG'ye göre daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise C-11 Metiyonin ve C-11 Kolin karşılaştırılmış ve C-11 Metiyonin'in C-11 Kolin'e göre daha duyarlı olup %40 hastada intramedüller lezyonların tespitinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir (48). Giderek önem kazanan ve C-11 Metiyonin ile benzer tutulum paternine sahip olan F-18 Flusiklovin ise uzun yarı ömrü sayesinde daha avantajlı olup gelecekte MM hastalarında kullanımı açısından umut vaat etmektedir (46).

Plazma hücre bozukluklarına özgün ajanlar ise metabolik süreçlerden bağımsız olarak plazma hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak MM'nin daha erken ve özgün olarak değerlendirilmesini sağlarlar. Bu ajanlar teranostik kullanıma uygun olmaları sebebiyle giderek önem kazanmaktadır (46).

Kemokin reseptör 4 (CXCR4) kemik iliğinde hematopoetik kök ve progenitor hücrelerde eksprese edilen G-protein bağlı bir reseptördür. MM'de CXCR4'ün yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiş olup CXCR4 ekspresyonu progresyon ve kötü prognozla korelasyon göstermektedir (49). Pentixafor CXCR4 reseptörlerine yüksek afinite gösteren bir peptit olup görüntüleme amacıyla Ga-68, tedavi amacıyla ise Lu-177'ye bağlanabilmektedir. Tanı amaçlı kullanımının faydalarıyla ilgili yeterli somut veri olmaması sebebiyle Ga-68 Pentixafor ile ilgili genel kanı Lu-177 tedavisine yönlendirilecek hastalarda ve prognostik değerlendirme amaçlı kullanımının yararlı olabileceği yönündedir (50).

İmmüno-PET görüntüleme spesifik antijenlerin terapötik antikolar ile hedeflenmesi esasına dayanan güncel bir görüntüleme metodudur. MM hücreleri CD38 adlı bir transmembran glikoproteini eksprese etmekte olup Daratumumab CD38'i hedef alan bir monoklonal antikordur. Daratumumab'ın Cu-64 ya da Zr-89 ile bağlanması ile MM için uygun bir PET ajanı oluşur. İnsan Faz 1 çalışmaları oldukça umut vaat edici olsa da immüno-PET'in bu alandaki rolünün tanımlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (50).

Günümüzde giderek önem kazanan bir diğer PET görüntüleme modalitesi de FAPI-PET'tir. Fibroblast aktivasyon proteini (FAP), birçok epitelyal karsinomun kanserle ilişkili fibroblastlarında yüksek oranda eksprese edilen bir membran glikoproteini olup, yakın zamanda FAP'ye özgü inhibitöre (FAPI) dayalı FAP hedefli radyofarmasötikler geliştirilmiştir (51). 2000 yılında Lan ve ark. (52) onkolojik görüntülemede Ga-68 FAPI ile F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğini karşılaştırmış ve MM ve lenfomada Ga-68 FAPI'nin duyarlılığının %96,75'e %50,65 gibi bir oranla F-18 FDG'ye göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (52). Ancak MM'de FAPI-PET'in rolünün değerlendirilmesi için geniş hasta grupları içeren daha çok çalışma gerekmektedir.

Son yıllarda PET'in sağladığı moleküler veri ile MR'ın sağladığı anatomik ve fonksiyonel veriyi birleştiren hibrit PET/MR sistemlerinin kullanıma girmesiyle bu iki farklı modalitenin kendine has avantajlarının tek bir görüntülemede birleşmesi mümkün olmuştur. Sachpekidis ve ark. (53) MM'de F-18 FDG PET/BT ve PET/MR'ın rolünü karşılaştırmış ve PET/MR'ın MM lezyonlarının tespiti açısından PET/BT'ye eşdeğer performans sergilediğini göstermişlerdir (53). Ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

Sonuç

PET/BT'nin MM kılavuzlarındaki yeri, tıpkı lenfomaya benzer bir seyirde giderek artmaktadır. Nükleer tıp pratiğinde PET/BT'ye MM değerlendirme amaçlı son yıllarda giderek artan sayıda hasta başvurmaktadır. Fonksiyonel bilgiden ayrı olarak, TV BT yerine PET/BT'nin BT kısmının tanıda ilk modalite olarak kullanılması, nükleer tıp uzmanlarının çalışmanın BT kısmını dikkatle değerlendirmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Tanıda, tedavi yanıtta, MRD'de, relapsta artmış metabolizma alanlarının değişik derecelerde prognostik önemi vardır. Henüz bu bilgiler ile tedavi şekli değiştirilirse de yakın gelecekte PET/BT'ye göre tedavi modifikasyonları olacağını öngörmek yanlış olmaz. MM'nin erken

evrelerinde progresyon olasılığı yüksek hastaları PET/BT ile önceden saptamak mümkün görünmektedir. FDG'nin hastalığı göstermede yetersiz kaldığı durumlarda, başka mekanizmalarla fonksiyonel bilgi veren diğer ajanlarla ilgili bilgiler kısıtlıdır. PET/MR'in MM kullanımının farklı klinik durumlarda ve geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, et al. Plasma cell myeloma. In: Williams Hematology, 7th Edition. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 1501-1533.
2. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:302-312.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-548.
4. Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 2011;29:1907-1915.
5. Sollini M, Galimberti S, Boni R, et al. Diagnostic applications of nuclear medicine: multiple myeloma. In: Nuclear Oncology. Strauss H, Mariani G, Volterrani D, Larson S, editors. Cham: Springer; 2017.
6. Agool A, Slart RHJA, Dierckx RAJO, et al. Somatostatin receptor scintigraphy might be useful for detecting skeleton abnormalities in patients with multiple myeloma and plasmacytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:124-130.
7. Nanni C, Zamagni E. Therapy assessment in multiple myeloma with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:111-117.
8. Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. 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.
9. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Findings of whole body computed tomography compared with conventional skeletal survey in patients with monoclonal plasma cell disorders - a study of the international myeloma working group. *Blood* 2016;128:4468.
10. Hinge M, Andersen KT, Lund T, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, lowdose computed tomography, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica* 2016;101:415-418.
11. 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.
12. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:525-531.
13. Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J* 2018;8:95.
14. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, et al. 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;92:50-55.
15. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A, et al. Contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 2012;81:4013-4018.
16. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, et al. ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer* 2012;118:1971-1981.
17. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50:11-20.
18. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011;118:5989-5995.
19. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068-2076.
20. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017;18:206-217.
21. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017;130:30-34.
22. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-249.
23. Adam Z, Krejci M, Stork M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): single-center experience. *Neoplasma* 2020;67:939-945.
24. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:1685-1717.
25. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:309-322.

26. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2014;20:3254-3260.
27. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:2402-2403.
28. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1606-1610.
29. Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia* 2016;30:417-422.
30. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J* 2015;5:364.
31. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25:1121-1128.
32. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013;121:1819-1823.
33. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911-2918.
34. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97:1757-1760.
35. Moreau P, Attal M, Karlin L, et al. Prospective evaluation of MRI and PET-CT at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood* 2015;126:395.
36. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;1:28-35.
37. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4384-4390.
38. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, et al. 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.
39. Nanni C, Zamagni E, Versari A, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:414-421.
40. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of 18F-FDG PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma (mm) patients: Joint analysis of two prospective randomized phase III trials. *Blood* 2018;132:257.
41. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of ¹⁸F-FDG-PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2021;39:116-125.
42. Nanni C. PET-FDG: Impetus. *Cancers* 2020;12:1030.
43. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, et al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 2012;53:1829-1835.
44. McDonald JE, Kessler MM, Gardner MW, et al. Assessment of total lesion glycolysis by 18F FDG PET/CT significantly improves prognostic value of GEP and ISS in myeloma. *Clin Cancer Res* 2017;23:1981-1987.
45. Vij R, Fowler KJ, Shokeen M. New approaches to molecular imaging of multiple myeloma. *J Nucl Med* 2016;57:1-4.
46. Revheim ME, Stokke C, Nørgaard JN, et al. New targets for PET imaging of myeloma. *Hemato* 2021;2:727-738.
47. Nakamoto Y, Kurihara K, Nishizawa M, et al. Clinical value of (1)(1)C-methionine PET/CT in patients with plasma cell malignancy: comparison with (1)(8)F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:708-715.
48. Lapa C, Kircher M, Da Via M, et al. Comparison of 11C-Choline and 11C-Methionine PET/CT in multiple myeloma. *Clin Nucl Med* 2019;448:620-624.
49. Ullah TR. The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells' journey from bone marrow to beyond. *J Bone Oncol* 2019;17:100253.
50. Matteucci F, Paganelli G, Martinelli G, et al. PET/CT in multiple myeloma: Beyond FDG. *Front Oncol* 2021;25:622501.
51. Kuyumcu S, Sanli Y, Subramaniam RM. Fibroblast-activated protein inhibitor PET/CT: cancer diagnosis and management. *Front Oncol* 2021;11:758958.
52. Lan L, Liu H, Wang Y, et al. The potential utility of [68 Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with [18F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:963-979.
53. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015;5:469-478.