

Hematolojik Neoplazilerde Kemik İliğindeki Tutulumun Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi¹

THE EVALUATION OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN HAEMATOLOGIC NEOPLASMS WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Dr. Bahriye PAYZİN,^a Dr. Yeşim ADAKAN,^b Dr. Mevlüt YİĞİT^c, Dr. Selda ÇENELİ,^b Dr. Murat ÇAKIR,^d Dr. Yeşim ÜNLÜ,^b Dr. Mehmet SONBAHAR^b, Dr. Mücahit ATALAY^e

^aHematoloji Kliniği, ^b2. İç Hastalıkları Kliniği, ^cRadyoloji Kliniği, ^d1. İç Hastalıkları Kliniği, ^eNükleer Tıp Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Özet

Amaç: Bu çalışmada, kemik iliğinde primer ya da sekonder olarak yer alan hematolojik neoplazilerde kemik iliği biyopsisi (KİB) sonuçları ile eş zamanlı yapılan kemik iliğine yönelik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografik inceleme (BT), sintigrafik inceleme (SG) ve konvansiyonel yöntemle direkt kemik grafileri (DKG) sonuçları karşılaştırılarak MRG'nin invaziv olmayan radyolojik inceleme olarak kemik iliği tutulumunun aranması sırasındaki değeri tartışıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Mart 1999 ile Nisan 2000 tarihleri arasında hastanemize kabul edilen 12'si Hodgkin dışı lenfoma (HDL), 6'sı multipl miyelom (MM), 5'i Hodgkin lenfoma (HL), 2'si kronik lenfositik lösemi (KLL), 2'si akut miyeloblastik lösemi (AML) ve 2'si akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanımlı olmak üzere toplam 29 hasta alındı. Hastaların 18'i erkek, 11'i kadın (erkek/kadın:1.6), medyan yaş: 48 (17-75) idi. KİB ve radyolojik incelemeler tanı sırasında 15 gün ve tedavinin bitiminden sonraki 30 gün içinde tamamlandı. Akut lösemili hastaların (4 hasta) sternal aspirasyonları kemoterapi sonrası gereğinde tekrarlandı. Hastalarda Tc^{99m} nanokolloid kullanılarak kemik iliğine yönelik kemik sintigrafisi incelenmesi gerçekleştirildi. MRG incelemede tetkik bölgesi olarak sellüler iliğin daha yoğun bulunduğu pelvis, lomber vertebra ve proksimal femur seçilerek 0.5 Tesla gücünde sabit manyetik alan oluşturabilen Vectra cihazı kullanıldı. Tüm olgularda ROI (region of interest) yöntemi ile tutulum alanlarında T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde intensite ölçümü yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hematolojik neoplazilerin kemik iliği tutulumlarının radyolojik inceleme yöntemleri ile saptanmasındaki sensitiviteyi kemik iliği biyopsisi temel alınarak tanı sırasında MRG ile %100, sintigrafisi ile %90, BT ile %77 ve DKG ile %61 bulundu.

Sonuç: Hematolojik neoplazilerin kemik iliğinde primer ya da sekonder olarak tutulumunun varlığının gösterilmesi, hastalığın izlenmesi, özellikle lenfomalarda klinik evrenin doğru tanımlanmasındaki KİB histopatolojisine desteği ile invaziv olmayan bir yöntem olarak MRG'nin giderek artan oranda kullanım alanı bulacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik neoplaziler, manyetik rezonans görüntüleme, kemik iliği sintigrafisi, kemik iliği biyopsisi

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:113-123

Abstract

Objective: In this study, the value of magnetic resonance imaging (MRI) as a non-invasive radiological examination in the detection of bone marrow involvement in primary and secondary haematologic neoplasms was discussed with comparison of concomitant MRI, computerized tomography (CT), sintigraphic evaluation (SE) and conventional bone graphs (CBG) with bone marrow biopsy (BMB) results.

Material and Methods: A group, totaling 29 patients, were admitted to our hospital between March 1999 and April 2000, consisting of 12 patients with Non-Hodgkin's lymphoma, 6 patients with multiple myeloma, 5 patients with Hodgkin's lymphoma, 2 patients with chronic lymphocytic leukemia, 2 patients with acute myeloid leukemia. 18 of them were male and eleven were female (male/female:1.6), median age was 48 years (17-75). Bone marrow biopsy and radiological examinations were completed in 15 days during diagnosis and in 30 days after treatment. Sternal aspirations of patients with acute leukemia were repeated after chemotherapy when necessary. Sintigraphy of bone marrow using Tc^{99m} nanocolloid was performed in all patients. In magnetic resonance imaging examination, Vectra devices capable of forming a 0.5 Tesla power constant magnetic field was used with selecting pelvis, lumbar vertebrae and proximal femur where cellular marrow density was relatively higher, as examination sites. In all cases, the density was measured in T1 and T2-weighted images at involvement sites with ROI(region of interest) method.

Results: In our study; the sensitivities of radiologic examinations based on bone marrow biopsy in bone marrow involvement of haematologic neoplasms were established as %100 in MRI, %90 in SE, %70 in CT and %61 in CBG.

Conclusion: We foresee that MRI will be used with increasing frequency as a non-invasive method in demonstrating the existence of primary or secondary bone marrow involvement in haematologic neoplasms in surveillance and as a supportive adjunct to bone marrow biopsy in determining the actual stage in lymphomas.

Key Words: Haematologic neoplasms, magnetic resonance imaging, bone marrow sintigraphy, bone marrow biopsy

T Klin J Med Sci 2004, 24:113-123

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2002

Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2003

¹Çalışma 26-28 Ekim 2002 tarihinde XXIX. Türk Hematoloji Derneği Kongresi'nde Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yeşim ADAKAN
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR
yesimadakan@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

T Klin J Med Sci 2004, 24

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kemik iliğini tutan hastalıkların değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre tercih edilir bir konuma gelmiştir.¹ Hematolojik neoplazilerin tanı, evreleme ve izlem aşamalarında invaziv olmayan bir teknik olarak MRG, kemik iliğinin büyük bir bölümünden

örnekleme yaparak sağladığı bilgi sayesinde kemik iliğinin aspirasyon ve biyopsi incelemelerini tamamlamaktadır.² Konvansiyonel radyolojik inceleme ancak kortikal ve trabeküler kemikte önemli ölçüde bir destrüksiyon olduğunda bulgu veren bir tekniktir. Teknezyum-99m (Tc^{99m}) sülfür kolloid ya da Tc^{99m} nanokoloid kullanılarak yapılan kemik iliği sintigrafisi ile kemik iliğindeki hematopoez ve fagositik aktivite değerlendirilmekle beraber normal ve patolojik kemik iliği ayrımı açık bir biçimde yapılamamaktadır.^{3,4} Bilgisayarlı tomografi anatomik ayrıntıları tanımlamada avantajlı ise de özellikle kemik iliğinin diffüz tutulumunda normal ya da anormal kemik iliği arasındaki ayrımı yapmada yetersizdir.^{1,3} Kemik iliği MRG incelemesi, trabeküler kemik, yağ ve su yapılarının farklı MR sinyali meydana getirerek ortaya çıkan görüntünün bütün sinyallerin özeti olmasına dayanmaktadır. MRG, dinamik bir organ olan kemik iliğinin yaşı ile değişiklik gösterir. Kırmızı (hematopoetik) iliğin sarı (yağlı) iliğe değişimi erken yirmili yaşlarda tamamlanarak erişkin kemik iliği modeline ulaşılır.^{5,6} Ek bir hematopoez ihtiyacının olduğu durumlarda (kronik hemolitik anemi, kemik iliğinin yerine geçme) yağlı iliğin kırmızı iliğe geri dönüşümü başlar.^{1,6} Lösemi ve lenfomanın da dahil olduğu birçok hastalıkta yağlı iliğin sellüler iliğe geri dönüşümü gözükür.⁷ MRG ile kemik iliğinin yaygın ya da fokal olarak geri dönüşüm gösterdiği alanlar T1 ağırlıklı görüntüde azalmış sinyal olarak, T2 ağırlıklı görüntüde değişken olarak gösterilir.¹ Bu çalışmada kemik iliğinde primer ya da sekonder olarak yer alan hematolojik neoplazi tanılı hastaların eş zamanlı olarak kemik iliği biyopsisi (KİB), kemik iliğine yönelik MRG, bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafisi (SG) ve konvansiyonel yöntemle direkt kemik grafisi (DKG) incelemeleri yapıldı. Yöntemlerin duyarlılıkları araştırıldı ve KİB sonuçları temel alınarak, invaziv olmayan bu radyolojik ve sintigrafik incelemelerin klinik evreleme ve dolayısı ile tedavi planına katkısı tartışıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Mart 1999 ile Nisan 2000 tarihleri arasında hastanemize kabul edilen 12'si Hodgkin dışı lenfoma (HDL), 6'sı multipl miyelom (MM),

5'i Hodgkin lenfoma (HL), 2'si kronik lenfositik lösemi (KLL), 2'si akut miyeloblastik lösemi (AML) ve 2'si akut lenfoblastik lösemi tanılı olmak üzere toplam 29 hasta alındı. Hastaların 18'i erkek, 11'i kadın (erkek/kadın:1.6), medyan yaş: 48 (17-75) idi. HDL ve HL histolojik tanısı lenf bezi ya da ektranodal tutulan doku/organ biyopsilerinin hastanemizin patoloji laboratuvarında immunohistokimyasal incelemeler dahil olmak üzere değerlendirilmesi ile WHO sınıflaması temel alınarak gerçekleştirildi.⁸ Lenfoma evrelemesi için Ann-Arbor ve Cotswolds evreleme sistemleri kullanıldı.⁹ Multipl miyelom tanısı ve evrelemesi Durie ve Salmon kriterleri,¹⁰ KLL tanısı ve evrelemesi NCI-CLL Working Group kriterleri¹¹ ve Rai sınıflaması, AML ve ALL tanısı morfolojik ve sitokimyasal inceleme ile FAB sınıflaması temelinde yapıldı.¹²⁻¹⁴ Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterildi. KİB ve radyolojik incelemeler tanı sırasında 15 gün ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 30 gün içinde tamamlandı. Akut lösemisi olan ve sternal kemik iliği aspirasyonu yapılan 4 hastanın dışındaki tüm hastalara tanı sırasında posteriyor ilyak kristadan Jamshidi biyopsi iğnesi kullanılarak kemik iliği biyopsisi yapıldı. Akut lösemili hastaların (4 hasta) sternal aspirasyonları kemoterapi süresi içinde gereğinde tekrarlandı. Hastaların radyolojik incelemeleri hastanemizin Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirildi. Direkt grafiler uygun KeV ve mAs kullanılarak ön-arka ve yan pozisyonlarda pelvis ve lomber vertebralardan elde edildi. BT tetkiki Hitachi W959 SR cihazında pelvis ve lomber vertebralar 5mm kesit kalınlığı ve aralığı ile kemik penceresinde taranarak yapıldı. Hastalarda Tc^{99m} nanokoloid kullanılarak kemik iliğine yönelik kemik sintigrafisi incelemesi gerçekleştirildi. MRG incelemede tetkik bölgesi olarak sellüler iliğin daha yoğun bulunduğu pelvis, lomber vertebralar ve proksimal femur seçilerek 0.5 Tesla gücünde sabit manyetik alan oluşturabilen Vectra cihazı kullanıldı. Koronal planda T1 ağırlıklı spin eko görüntüler (TR:550-450 msn, TE:15-20, nex 3 matriks boyutu 160x256, kesit kalınlığı 7 mm), aksiyal planda T2 ağırlıklı görüntüler (TR:2000-2100 msn, TE:90, nex 1 matriks boyutu 160x256,

Tablo1. Hastaların klinik özellikleri

no	ad	Cins	Yaş	Tanı	Histopatoloji	evre	Ekstranodal	LDH(u/L) N:(160-500)	Bulky kitle
1	Rİ	E	53	HDL	DBH	III A	(+)	515*	(-)
2	BD	K	60	HDL	DBH	IV B	(+)	492	(-)
3	HİY	E	67	HDL	DBH	II A	(-)	460	(-)
4	RS	E	75	HDL	SLL	I _E A	(+)	493	(-)
5	AE	K	72	HDL	SLL	IV B	(+)	(-)	(-)
6	MD	K	42	HDL	PTH	IV B	(+)	215	(+)
7	ZŞ	K	53	KLL	-	III	(+)	464	(-)
8	AS	K	50	HDL	DBH	IV B	(+)	243	(-)
9	İA	E	67	HDL	MCL	IV A	(+)	218	(+)
10	MÖ	K	48	HDL	DBH	IV B	(+)	681*	(-)
11	EZ	E	50	HDL	DBH	I B	(-)	367	(+)
12	FT	E	40	HL	KH	I A	(-)	271	(+)
13	OA	E	19	HDL	DBH	IV A	(+)	422	(-)
14	SG	K	17	HDL	(-)	IV B	(+)	(-)	(+)
15	KÖ	E	30	HL	NS	III _s B	(-)	716*	(-)
16	BP	K	20	HL	NS	II A	(-)	294	(+)
17	SB	E	49	HL	NS	IV A	(+)	377	(+)
18	AŞ	K	25	HL	NS	III B	(-)	342	(-)
19	İA	E	62	MM	-	III	-	573*	(-)
20	HK	E	69	MM	IgG k	III	-	(-)	(-)
21	MT	E	42	MM	IgA k	II	-	262	(-)
22	TS	E	64	MM	-	III	-	(-)	(-)
23	MU	E	39	MM	IgG	II	-	286	(-)
24	BT	E	47	MM	IgG λ	II	-	270	(-)
25	GY	E	42	ALL _{L2}	T hücre	-	-	1110*	(-)
26	GE	K	20	ALL _{L2}	-	-	-	651*	(-)
27	MV	E	26	AML _{M2}	-	-	-	277	(-)
28	PU	K	20	AML _{M2}	-	-	-	336	(-)
29	HC	E	59	KLL	-	III	-	237	(+)

DBH: Diffüz Büyük Hücreli, SLL:Küçük Lenfositik Lenfoma, PTH: Periferik T Hücreli, MCL: Mantle Cell Lenfoma, KH: Karışık Hücreli, NS: Nodular Sklerozan, HDL: Hodgkin Dışı Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, MM: Multipl Miyelom, ALL: Akut Lenfoblastik Lenfoma, KLL:Kronik Lenfositik Lösemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, *: normal değerin üstü

kesit kalınlığı 7 mm) elde edildi. Uygulanan radyolojik tanı yöntemlerinde ön hazırlık gerekmedi ve kontrast madde kullanılmadı. Tüm olgularda ROI (region of interest) yöntemi ile tutulum alanlarında T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde intensite ölçümü yapıldı. Yağ için karın duvarı subkutan yağlı dokusu, kas için psoas kası, kemik iliği için lomber vertebra, ilyak krista ve proksimal femur medullası seçildi. MRG ile incelenen kemik iliği bölgesinde; anormal kemik iliğinin tamamen normal kemik iliğinin yerini aldığı diffüz tutulum modeli, lokalize olarak anormal kemik iliğinin görüldüğü fokal tutulum modeli ya da sağlam bir kemik iliği zeminini üzerinde sayısız küçük hastalık odağı içeren

odağı içeren benekli tutulum modeli olaral adlandırılan üç tipte tutulum tanımlandı (3,15). Tutulum alanları T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens idi. Radyolojik yöntemlerle bulunan kemik iliği tutulum yüzde oranları bulundu. KİB sonucu temel alınarak yöntemlerin sensitiviteyi tayin edildi. Kemoterapi rejimi olarak HDL hastalarına siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon (CHOP) ya da, siklofosamid, vinkristin, prednisolon (COP), HL hastalarına doksorubisin, vinblastin, bleomisin, dakarbazin (ABVD), MM hastalarına melfelan, prednisolon (M+P) ya da vinkristin, doksorubisin, prednisolon (VAD), KLL hastaları-

na klorambusil ya da fludarabin, AML hastalarına 7+3 (sitozin arabinosid, daunorobisin), ALL hastalarına vinkristin, daunorubisin-doksorubisin, prednisolon uygulandı. Lenfoma ve MM hastaları 4 kür kemoterapi aldıktan sonra tam cevap alınanlara 2 kür, kısmi cevap alınanlara 4 kür kemoterapi daha verilerek izleme alındı. Bir KLL hastası 6 kür fludarabin sonrası izleme alındı. Diğerine klorambusil ile lökosit sayısı normale döndükten sonra aralıklı klorambusil tedavisi verildi. Akut lösemili hastalardan tam cevap elde edilenler konsolidasyon ya da idame tedavilerine alındı. Cevap alınamayanlarda farklı kemoterapi protokollerine geçildi.

İstatistiksel Değerlendirme

KİB ve KİB+MRG değerlendirmelerinin kemik iliği tutulumunun saptanmasına ya da sadece lenfomalarda hastalık evresindeki değişmeye etkisi, sözü edilen iki yöntemle pozitiflik saptanan hastalar arasında Fisher-exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya alınan 29 hastanın tanı ve tedavi sonrası radyolojik inceleme bulguları, uygulanan tedavi şekli, süresi, hastaların izlem süreleri, tedaviye cevap ve son durumları Tablo 2’de özetlendi. Kemik iliği biyopsilerinin histopatolojik inceleme sonuçları, AL hastalarının sternal aspirasyon sitolojik inceleme sonuçları ve MM hastalarının kemik iliği biyopsilerinin histopatolojik incelemesine ek olarak Durie ve Salmon kriterleri temel alınarak eş zamanlı yapılan DKG ve kemik iliğinin değerlendirilmesine yönelik BT, MR, SG incelemelerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3’de, bunların hastalıklara göre dağılımı Tablo 4’de gösterildi. Tanı sırasında hastaların tümünde KİB ve MRG, 24’ünde DKG, 13’ünde BT, 20’sinde SG yapılırken, tedaviden sonraki değerlendirme için kemoterapileri sonrasında 4 AL hastasına yapılan sternal aspirasyonun yanısıra diğer 25 hastanın da planlanan kemik iliği biyopsileri tekrarlandı. Tedavi sonrası 6 hastada MRG yapıldı. Kalan hastalarda MRG ve diğer görüntüleme tetkikleri teknik sorun, hastaların izlemi sırasındaki aksamalar ve bazı hastaların

genel durum bozuklukları nedeni ile tedavi sonrasında gerçekleştirilemedi. 12’sinde KİB, 6’sında MRG yapıldı. Diğerleri tedavi sonrası yapılmadı. Fokal tutulum gösteren 2 MM ve 1 HDL hastasının dışında kalan hastalarda kemik iliğinde diffüz ya da alacalı tutulum modelleri görüldü. Tanı sırasında 16 hastada KİB ile tutulum saptandı ve bu hastaların hepsinde (%100) MRG anormaldi. KİB’de tutulum saptanmayan 13 hastanın ise 9’unda (%69) MRG normal bulunurken kalan 4 hastada (%31) yalancı pozitif olarak anormal MRG bulguları vardı. Tedavi sonrasında kemik iliği tutulumu süren 2 hastadan birinde yalancı negatif olarak normal, diğerinde anormal MRG bulgusu elde edildi. Kemik iliği tutulum göstermeyen 7 hastanın MRG yapılan 4’ünde bulgular normaldi. Tanıdaki ve tedaviden sonraki MRG incelemelerini kapsayan MRG sensitivitesi % 94 idi. Yalancı negatiflik bir hastada (%2.8), yalancı pozitiflik 4 hastada (%11) görüldü. Tanı sırasında BT incelemesi yapılan 13 hasta arasında 2 hastada (15.3) kemik iliği tutulumu varken yalancı negatif olarak normal görüntü, 3 hastada (%23) tutulum yokken yalancı pozitif olarak anormal görüntü elde edildi. BT’de sensitivite %77 idi. Sintigrafik inceleme yapılan 20 hastanın birinde (%5) yalancı negatif, 7’sinde (%35) ise yalancı pozitif sonuç bulundu. Sintigrafik incelemedeki sensitivite % 90 idi. Konvansiyonel kemik grafilerine bakıldığında bu inceleme yapılabilen toplam 24 hastanın 5’inde yalancı negatiflik (%21) görülürken sonucu yalancı pozitif bulunan bir hasta (%4) var. DKG incelemesinin sensitivitesi %61 idi. MRG ve sintigrafinin birlikte yapıldığı 20 hastanın 14’ünde (%70) sonuçlar uygunluk gösterirken MRG ve BT’nin birlikte yapıldığı 13 hastanın 10’unda (%77) sonuçlar uyum gösterdi. Kemoterapi sonrasında 4 hastada MRG ve KİB bulguları uyumlu idi ve bu hastalarda iki yöntemle de kemik iliğinde tutulum yoktu. Bunlardan ikisi HL, birer hasta ise HDL ve ALL tanılıydı. Bunlardan bir HL ve bir HDL hastasından tanı da her iki yöntemle kemik iliğinde tutulum yoktu. Diğer iki hastadan HL tanısı alan 18 numaralı hastanın tanıda KİB bulgusu normalken MRG ile tutulum saptanarak hasta klinik evre IV’e dahil edildi ve tedavi sonrasında iki yöntemle de uyumlu olarak bu hastanın kemik iliğinde tutulum görülmedi. Bir HL hasta-

Tablo 2. Hastaların kemik iliği biyopsi verileri temel alınarak değerlendirilen radyolojik inceleme sonuçları, tedavi ve izlem bulguları

no	DG	BT	MRG	KİS	KİB	KT (kür)	RT	İS (ay)	SD
1	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	1	(-)	2	izlem dışı
2	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	AN, (-)	N, (-)	(-)	(-)	2	izlem dışı
3	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	8	(-)	25	nüks
4	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	6	(-)	26	TR
5	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	2	(-)	3	izlem dışı
6	N, (-)	(-), (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	8	(-)	20	TR
7	N, (-)	AN, (-)	AN, AN	AN, (-)	AN, AN	6	(-)	22	PR
8	(-), (-)	(-), (-)	N, (-)	AN, (-)	N, (-)	10	(-)	22	TR
9	N, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	8	(-)	19	nüks
10	N, (-)	(-), (-)	N, (-)	AN, (-)	N, (-)	8	(-)	20	TR
11	N, (-)	(-), (-)	N, N	N, (-)	N, N	6	(-)	12	TR
12	N, (-)	(-), (-)	N, N	AN, (-)	N, N	3	(+)	23	TR
13	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, AN	8	(-)	10	exitus
14	N, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	N, (-)	(-)	(-)	1	izlem dışı
15	AN, (-)	AN, (-)	AN, N	AN, (-)	AN, AN	6	(-)	21	nüks
16	(-), (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	N, (-)	6	(+)	27	TR
17	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	(-), (-)	AN, (-)	2	(-)	2	izlem dışı
18	N, (-)	N, (-)	AN, N	AN, (-)	N, N	6	(-)	18	TR
19	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	(-)	(+)	1	izlem dışı
20	AN, (-)	(-), (-)	AN, (-)	(-), (-)	AN, (-)	1	(-)	1	izlem dışı
21	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	N, (-)	N, AN	4	(+)	10	stabil
22	AN, (-)	(-), (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	1	(-)	1	izlem dışı
23	AN, (-)	(-), (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, (-)	8	(+)	21	PR
24	AN, (-)	(-), (-)	AN, (-)	(-), (-)	AN, N	8	(-)	14	PR
25	(-), (-)	(-), (-)	AN, N	N, (-)	AN, N	(+)	(-)	29	TR
26	N, (-)	N, (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, N	(+)	(-)	18	Nüks, eksitus
27	(-), (-)	(-), (-)	AN, (-)	AN, (-)	AN, AN	(+)	(-)	2	İzlem dışı
28	(-), (-)	N, (-)	AN, (-)	(-), (-)	AN, N	(+)	(-)	4	TR, izlem dışı
29	N, (-)	AN, (-)	AN, (-)	(-), (-)	AN, yeter siz örnek	6	(-)	8	PR, izlem dışı

AN: Kemik iliğinde tutulum var, N: kemik iliğinde tutulum yok, (+): inceleme yapılmış, (-): inceleme yapılmamış, DG: direkt kemik grafisi, BT: bilgisayarlı tomografi ile kemik iliği incelemesi, MRG: kemik iliğinin manyetik rezonans görüntüleme incelemesi, KİS: kemik iliği sintigrafisi, KİB: kemik iliği biyopsi incelemesi, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, İS: izlem süresi (ay), SD: hastalığın son durumu, TR: Tam remisyon, PR: Parsiyel remisyon.

Tablo 3. Kemik iliği biyopsisi temel alınarak hastaların kemik iliği tutulumlarının radyolojik inceleme ile değerlendirilmesi

KİB sonucu: kemik iliği tutulumu	DKG AN/N	BT AN/N	Sintigrafisi AN/N	MRG AN/N
tanıda: var (16 hasta)	8/5	7/2	10/1	16/0
tanıda: yok (13 hasta)	1/10	3/1	7/2	4/9
tedaviden sonra: var (5 hasta)*	-	-	-	1/1
tedaviden sonra: yok (7 hasta)*	-	-	-	0/4

AN: Tutulum yönünden pozitif inceleme, N: Tutulum yönünden negatif inceleme, *: Tedavi sonrası KİB yapılan toplam hasta sayısı: 12.

sının KİB ile kemik iliği tutulumu tedavi sonrası da devam ederken başlangıçta tutulum görülen ancak tedaviden sonra negatif bulgu veren MRG incele-

mesi yalancı negatif MRG sonucunu gösterdi. Tüm MRG'deki tek yalancı negatif sonuç da buydu. Bir KLL hastasında gerek tedavi öncesi gerek tedavi

Tablo 4. Tanı sırasında kemik iliği biyopsisi ve radyolojik inceleme sonuçlarının hastalıklara göre dağılımı.

Tanı	KİB AN/N	DKG AN/N	BT AN/N	Sintigrafi AN/N	MRG AN/N
HDL (12 hasta)	3 /9	1/10	3/(-)	5/3	4/8
HL (5 hasta)	2/3	2/2	3/1	4/(-)	4/1
MM (6 hasta)	5/1	6/0	2/(-)	3/1	6/0
Akut Lösemi (4 hasta)	4/0	(-)/1	(-)/2	2/1	4/0
KLL (2 hasta)	2/0	0/2	2/0	1/(-)	2/0
Toplam (29)	16/13	9/15	10/3	15/5	20/9

AN: Tutulum yönünden pozitif inceleme, N: Tutulum yönünden negatif inceleme, (-): İnceleme yapılmadı.

sonrası KİB ve MRG birbiri ile uyumlu olarak kemik iliği tutulumunu gösterdi. Kemik iliği tutulumu açısından KİB ve KİB+MRG karşılaştırıldığında tüm hastalarda (29 hasta) KİB ile 16'sında (%55), KİB+MRG ile 20'sinde (%69) pozitif sonuç elde edilirken, lenfoma ve MM tanılı 23 hasta dikkate alındığında KİB ile 9 hastada (%39), KİB+MRG ile 14 hastada (%61) pozitif sonuç elde edildi (sırası ile $p=0.67$ ve $p=0.45$). KİB+MRG yapılan hastalarda daha fazla sayıda tutulum bulunmasına karşın istatistiksel anlamı yoktu. Lenfomalı (HL ve HDL) hastaların KİB ve KİB+MRG incelemeleri karşılaştırıldığında KİB ile 17 hastanın 3'ünde (%18), KİB+MRG ile 6'sında (%35) evre değişikliği meydana geldi ($p=0.46$). HL tanılı 5 hastanın 1'inde KİB ile 3'ünde KİB+MRG ile kemik iliği tutulumu bulundu ($p=0.58$). KİB+MRG ile daha çok lenfoma ve tek başına HL hastasında evre değişikliği olmasına karşın arada istatistiksel anlam farkı yoktu.

Tartışma

Şimdiye kadar elde edilen pekçok kanıt primer ya da sekonder tümörlerin kemik iliği tutulumlarının boyutunun MRG ile güvenilir bir biçimde saptanabildiğini göstermektedir.¹⁶⁻¹⁸ Biz bu çalışmada primer ya da sekonder olarak kemik iliğinde yer alan hematolojik neoplazmalarda tanı sırasında kemik iliği aspirasyon/biyopsi örneklerinde tutulum saptanan hastaların %100'ünde MRG incelemesi ile T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde tutulumunun varlığını saptadık. Tedavi sonrası aspirasyon/biyopsi incelemesi yapılan 12 hastanın 5'inde kemik iliği tutulumu vardı ve bunların içinde MRG incelemesi yapılabilen ve HL tanısı olan

bir hastanın MRG bulguları normal, KLL tanılı diğerininki ise tutulum ile uyumlu bulundu. Bu sayı da tedavi sonrasında MRG ile kemik iliği sonuçlarının değerlendirilmesi için yeterli değildi. HL'da kemik iliğinin tutulum oranı %5-15 iken, HDL'da oran %25-40 arasındadır.¹⁹ İki taraflı ilyak kristadan yapılan kemik iliği biyopsileri arasındaki uyumsuzluk %20 olarak belirtilmektedir.^{20,21} Shields ve arkadaşları 38 HL hastasının kemik iliği biyopsisi ile %10'unda, sintigrafi ile %29'unda, MRG ile ise %39'unda pozitif sonuç bildirdiler.²² Bu yazarlar histolojik inceleme ile beraber kemik iliği MRG incelemesinin kemik iliği statusunun ve lenfomanın evresinin değerlendirilmesinde iyileşme sağlayacağı sonucuna vardılar. Smith ve arkadaşları kemik iliği biyopsileri negatif olan lenfomalı hastaların üçte birinde MRG ile kemik iliğinde tutulum saptadılar.² Tsunada ve arkadaşları lenfoma tanılı 56 hastanın %52'sinde femoral kemik iliğini MRG ile anormal buldular.²³ Varan ve arkadaşları 26 HL hastasının 7'sinde MRG ile tutulum görünümü elde ettiler. Bu 7 hastanın 3'ünde kemik iliği biyopsisi pozitif.²⁴ Biz 2 KLL hastası da dahil edildiğinde HL ve HDL hastalarında (toplam 19 hasta) kemik iliği biyopsisi ile %37'sinde, MRG ile %53'ünde kemik iliği tutulumu bulduk. Bu da literatür ile uyumlu idi. Linden ve arkadaşları 107 HL ve HDL hastasını kapsayan çalışmalarında MRG ve sintigrafi bulguları kemik iliği tutulumunu gösterdiğinde normal ya da reaktif değişiklik gösteren ilk KİB işleminin yinelendiğini ve tanısız doğrulama yapıldığını, bununla birlikte eğer lenfomalı hastaların kemik iliği MRG bulgularında tutulum görülürse bu hastaların klinik ev-

relerini IV olarak değiştirdiklerini bildirdiler.¹⁹ Bizim hastalarımız arasında tanı sırasında kemik iliği biyopsisi normal bulunduğu halde MRG anormal bulgu veren 4 hasta vardı. Bunların bir HDL, 2 HL, bir MM hastası olduğu görüldü. Bu hastaların 3'ünde BT, 3'ünde sintigrafi sonucu pozitif. MRG ile kemik iliği tutulumu modeli gösteren HL tanılı 16 ve 18 numaralı hastalar evre IV kabul edildi. Bu da literatür ile uyumlu olarak MRG bulguları ile lenfomada kemik iliği tutulum bulgularının saptanmasında iyileşme sağlandığı görüşünü destekledi.^{3,25} Ayrıca tek taraftan KİB yapılmasının da bu sonuca katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak 15 numaralı HL hastasının ilk kemik iliği biyopsi inceleme raporunda tutulum görülmediği ancak biyopsi materyelinin yorum için yetersiz olduğu belirtilince biyopsi aynı taraftan tekrarlandı ve bu kez histolojik olarak kemik iliğinde tutulumun varlığı gösterildi. Aynı hastanın tedavi sonrası yine kemik iliği biyopsisinde tutulum sürmekte iken MRG ile tutulum gösterilemedi. Bu da tüm MRG sonuçları içinde tek yalancı negatif sonuçtu. Tedaviye cevap veren lenfoma hastalarında MRG ile T1. Şimdiki halde MRG, doku histolojisinin doğru olarak ayırtedilebilmesine imkan vermemekle beraber yine de belli hastalıkların kemik iliği tutulum modelleri o hastalığa özgü histolojik özellikleri yansıtabilmekte ve örneğin HL'da yapılan MRG'de (T1 ağırlıklı görüntü) diffüz kemik iliği tutulumdaki azalmış sinyal odakları, noduler histolojik yapıyı yansıtabilmektedir.²⁶ Bizim çalışmamızda 5 HL hastasının 4'ünde histolojik tanı noduler sklerozan tip şeklindeydi ve bu 4 hastanın 3'ü MRG'de diffüz tutulum modeli gösterdi. Bu da literatürle uyumlu bulundu. Kemik iliğinin lenfomatöz tutulumu T1 ağırlıklı MRG'de diffüz, primer olarak kemik iliğinin heterojen yer değişimi ve daha az sıklıkla da fokal kemik iliği lezyonları olarak görülmektedir.^{22,23,27} Bizim lenfoma hastalarımızın MRG tutulum modelleri de diffüz ya da benekli tutulum biçimindeydi. Lecouvet ve arkadaşları, KİB ile tanısı ispatlanmış 29 KLL hastasında yapılan kemik iliği MRG incelemesinde hastaların %41'inde lomber kemik T1 değerlerinde anormal artış ve %55'inde proksimal

femurun yağlı olmayan kemik iliği tarafından işgal edilen yüzey alanında artış bildirdiler.²⁵ Çalışmamızdaki iki KLL hastasında tanı MRG ile T1 ve T2 görüntülerde elde edilen diffüz tutulum bulgusu, kemoterapi sonrasında hastalardan yalnızca birine yapılabilen MRG incelemesinde alacalı tutulum şeklindeydi. Hastaların KİB'nin histoloji değerlendirilmesi diffüz tutulum gösterdi. Tedavi sonrası sadece MRG ve kemik iliği biyopsisi incelemeleri tekrarlanabildi. Bu nedenle tedavi öncesi ve sonrası göz önüne alınarak MRG ile elde edilen %94 sensitivite sonucu diğer yöntemler ile tartışılmadı. Tedavi sonrası lenfomalı hastaların izlemi MRG ile sağlanabilmektedir. Kantitatif MRG ile T1 relaksasyon zamanının seri ölçümleri ikinci bir azalma gösterdiği bildirildi.^{28,29} Lenfomalı bir hastada uzamış T1 relaksasyon zamanının tutulum, fibrozis ya da reaktif hipersellüler kemik iliğine bağlı olabileceği ayırıcı tanının güçleşebileceği belirtildi.²⁸ Lien ve arkadaşlarının bir çalışmasında hepsi de noduler sklerozan HL tanısı almış 3 hastanın gelişi sırasında T1 ağırlıklı düşük sinyal ile saptanan MRG bulgularının kemoterapinin tamamlanmasından sonra T1 ağırlıklı yağ saturasyonu görüntüsüne dönüşmesi yazarlara tedavinin başarılı olduğunu düşündürdü.³⁰ Yuki ve arkadaşları kemiğin çok odaklı primer lenfoması tanısı ile izlenen bir hastada evrelemede ve tedaviye erken cevabın tayininde sintigrafinin MRG ve BT'ye göre daha yararlı olduğu savundular.³¹ Çalışmamızda yapılan toplam 35 MRG incelemesindeki tek yalancı negatif sonuç kemoterapi sonrasında bir HL hastasına aitti ve tedavi sonrası az sayıda MRG incelemesi yapılmasına karşın KİB ile uyumsuz olarak tutulum görülmemesi tedavi sonrasında ayırıcı tanının zorluğunu destekler nitelikte bulundu.

Kemik iliğindeki blastik hücrelerin sıklığı kör kemik iliği aspirasyon ya da biyopsileri ile tayin edilmektedir. Kemik iliği biyopsisi, var olduğu düşünülen diffüz kemik iliği tümörünü MRG'den daha doğru biçimde mikroskopik olarak saptar. MRG ilyak kristadan uzakta yer olan fokal kemik iliği lezyonlarını gösterir.³² Akut lösemilerde diffüz MRG modeli tipiktir, fakat hastalığa özgü değildir ve MRG'nin, akut lösemili hastaların ke-

mik iliğinin tanımlanmasında çok duyarlı olduğu kanıtlanmıştır.³³⁻³⁵ İlk zamanlarda MRG'nin akut lösemide tedaviye yanıt verenlerle vermeyenler arasındaki farkın anlaşılmasına yardım ettiği bildirildi.³³⁻³⁶ Akut lösemi hastası 30 çocuğun yer aldığı bir çalışmada yaş-uygun kontroller ile karşılaştırıldığında tanı sırasında MRG'nin T1 relaksasyon zamanlarında anlamlı bir fark olduğu halde remisyon sırasında bunlar arasında anlamlı bir fark yoktu.³⁷ Ancak Vande Berg ve arkadaşları 29 hastayı içeren çalışmalarında AML'de ilk indüksiyon tedavisi sonrasında T1 ölçümlerinde tedaviye cevap verenlerle vermeyenler arasında anlamlı bir fark bulmadılar.³⁸ Aynı araştırmacılar ALL'de tedavi cevabını tahmin etmede MRG'nin bir değeri olduğunu bildirdiler.³⁹ Bizim çalışmamızda 2 AML ve 2 ALL hastasının tedaviden önceki MRG incelemesinde diffüz tutulum görüldü ALL tanısı alan 24 numaralı hastada indüksiyon kemoterapisi sonrası elde edilen ve kemik iliği aspirasyonu ile kanıtlanan remisyon, normale dönen MRG bulguları ile de desteklendi. Diğer 3 hastada tedavi sonrası MRG incelemesi yapılamadığından kemik iliği aspirasyonu incelemesi sonucu ile karşılaştırma yapılamadı. Biz de sınırlı sayıdaki hastanın sonuçları ve literatür bilgilerine dayanarak akut lösemilerde kemik iliğinin sitolojik/histolojik incelemesinin esas olduğunu ve MRG'nin tedavi sonrası durumun izlenmesinde invaziv olmayan bir yöntem olarak yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

MM hastalarının %80'inde tanı sırasında litik kemik lezyonu ve demineralizasyon görülmektedir ve radyografik kemik surveyi en az 20 yıldır MM evrelemesinde yer almaktadır.⁴⁰ Staebler ve arkadaşları fokal MRG tutulum modeli gösteren hastaların %55'inde, diffüz tutulum modeli gösterenlerin ise %50'sinde direkt kemik grafilerinde litik lezyona rastlanmadığını bildirdiler.⁴¹ MM'da fokal MRG tutulumu daha siktir ve direkt grafilerde litik lezyon bulunan hastaların kemik iliğinde bu tutulum modeli daha çok görülmektedir.⁴² Diffüz tutulum modelinin MM hastalarının %25'inde gözüktüğü, ilerlemiş hastalık ve kısa sağkalım ile birlikte olduğu belirtilmektedir.^{16,43} Radyografik kemik surveyi ile kemik iliği MRG incelemeleri gerçekleştirilen 80 has-

tayı kapsayan evre III MM serilerinde, Lecouvet ve arkadaşları yalnızca spinal bölge ya da yalnızca pelvis dikkate alındığı zaman MRG'nin DKG'ne göre daha üstün olduğunu ve hastalarda lezyon saptama oranlarının spinal MRG ve DKG için %76 'ya karşı %42, pelvik olanlarda ise %75'e karşı %46 olduğunu bildirdiler.⁴⁴ Aynı yazarlar evre III MM'de hastaların kemik iliği tutulumunun saptanmasında radyografik kemik surveyinin sınırlı MRG incelemesinden üstün buldular (%87.5'a karşı %79). Aynı yazarlar evre III MM'de hastaların kemik iliği tutulumunun saptanmasında radyografik kemik surveyinin sınırlı MRG incelemesinden üstün buldular (%87.5'a karşı %79). Lia ve arkadaşları asemptomatik 38 MM hastasının %50'sinde spinal MRG ile kemik iliği tutulumu saptadılar ve diffüz ya da fokal tutulum modeli gösteren hastaların alacalı tutulum modeli gösterenlere göre daha erken progresyon gösterdiğini belirttiler.⁴² Evre I MM tanılı 55 hastayı içeren serilerinde Mariette ve arkadaşları spinal MRG ile hastaların % 31'inde fokal tutulumun (17 hastanın 14'ünde) baskın olduğu kemik iliği tutulumu saptadılar ve anormal MRG bulgusu veren hastaların normal MRG bulgusu olanlara göre daha erken progresyon gösterdiğini bildirdiler.⁴⁵ Bizim çalışmamızdaki hastaların tümü semptomatik ve klinik olarak 3 hasta eve II'de, diğer 3 hasta evre III'de yer alıyordu. Tüm hastalarda MRG ile kemik iliği tutulumu saptandı. Ancak biri dışında diğer 5 MM hastasının kemik iliği histolojik incelemelerinde tutulum vardı ve 21 numaralı hastanın kemik iliği biyopsisinde histolojik tutulum görülmedi. Bu hasta femur trokanter major biyopsisi sonucu plazmositom tanısı almıştı ve monoklonal gammopatisi vardı. İlyak kristadan yapılan biyopside pozitif bulgu olmamakla birlikte vertebral MRG ve vertebral BT ve DKG bulguları pozitif bulundu. Bu da hastanın kemik iliği MRG tutulum modelinin fokal olduğunu düşündürdü. Bizim toplam 6 MM hastamızın tümünde pozitif radyografik kemik surveyi bulgusuna rastlandı. Bu da literatür bulguları ile uyumlu olarak asemptomatik ya da evre I olmayan MM hastalarında kemik iliği tutulumunun saptanmasında MRG ile üstünlük elde edilemeyeceğini destekler bir bulgu idi.

Çalışmamızda hematolojik neoplazmaların kemik iliği tutulumlarının radyolojik inceleme yöntemleri ile saptanmasındaki sensitiviteyi kemik iliği biyopsisi temel alınarak tanı sırasında MRG ile % 100, sintigrafi ile %90, BT ile %77 ve DKG ile %61 bulundu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Balcı ve arkadaşları bu oranları sırası ile %97.2, %97.2, %78.5, %38.8 olarak bildirdiler.⁴⁶ Krause ve arkadaşları çalışmalarında kemik iliğine yönelik sintigrafi ile HL'da %100, HDL'da %93 sensitivite elde etti.⁴⁷ Çalışmamızda MRG sensitivitesinde literatür ile benzerlik bulunurken DKG sensitivitesinin yüksek olmasını gerçek pozitiflik gösteren 8 hastadan 6'sının tanısının evre II ya da evre III MM tanısına bağladık. Widding ve arkadaşları primer ekstremitaller lenfoma ve plazmositom tanılı 63 hastayı içeren çalışmalarında MRG ve sintigrafi ile kemik iliği tutulumunda bu iki yöntem arasında %84 birliktelik olduğunu gösterdiler ve kemik iliği tutulumunun araştırılmasında sözü edilen iki yöntemin bir arada kullanılmasını önerdiler.⁴⁸ Althoefer ve arkadaşları 32 HL ve HDL hastasının 28'inde (%88) eş zamanlı MRG ve sintigrafi ile kemik iliğinde tutulum saptadılar.⁴⁹ Çalışmamızda MRG ve sintigrafinin birlikte yapıldığı 20 hastanın 14'ünde (%70) sonuçlar uygunluk gösterirken MRG ve BT'nin birlikte yapıldığı 13 hastanın 10'unda (%77) sonuçlar uyum gösterdi. Çalışmamızda toplam hasta sayısında ya da lenfomalar ve özel olarak HL'da KİB ile KİB+MRG incelemeleri arasında kemik iliği tutulumunu açısından istatistiksel anlam bulunmamasına karşın KİB+MRG ile daha çok hastada tutulum saptandı ve özellikle HL'da tedaviyi etkileyecek ileri evre aşamasına geçmeyi gerektiren bulgular elde edildi. Özellikle HL'da erken evrede kür sayısı ve radyoterapinin tedavideki yeri düşünülürse HL'da daha fazla sayıda hastayı içeren bir çalışmada sonuçların istatistiksel anlam kazanabileceğini düşünebiliriz.

Sonuç olarak hematolojik neoplazmaların kemik iliğinde primer ya da sekonder olarak tutulumunun varlığının gösterilmesi, hastalığın izlenmesi, lenfomalarda ve özellikle HL'da klinik evrenin doğru tanımlanmasında ve doğru tedavinin saptanma-

sında KİB histopatolojisine desteği ile invaziv olmayan bir yöntem olarak MRG'nin giderek artan oranda kullanım alanı bulacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988; 168(3): 679-93.
2. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997; 90(6):2127-47.
3. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow: diagnostic value in diffuse hematologic disorders. *Magn Reson Q* 1990; 6(1):17-34.
4. Haddock G, Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Kirk D. Tc-nanocolloid bone marrow scintigraphy in prostatic cancer. *Br J Urology* 1989; 63:497-502.
5. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka M, et al. Hematopoietic and fatty bone marrow distribution in the normal and ischemic hip: new observations with 1.5-T MR imaging. *Radiology* 1986; 161(1):199-202.
6. Ricci C, Cova M, Kang YS, et al. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology* 1990; 177(1):83-8.
7. Takagi S, Tanaka O, Miura Y. Magnetic resonance imaging of femoral marrow in patients with myelodysplastic syndromes or leukemia. *Blood* 1995; 86(1):316-22.
8. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J. World Health Organization Classification of lymphomas: work in progress. *Ann Oncol* 1998; 9 suppl 5: 25-30.
9. Lister TA, Crowther D. Staging for Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 17: 696-703.
10. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 300-9.
11. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-7.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-5.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; 78: 325-9.
14. Behm FG. Morphologic and cytochemical characteristics of childhood lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North* 1990; 4: 715-41.
15. Mouloupoulos LA, Varma DG, Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology* 1992; 185(3):833-40.

16. Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, et al. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 1985; 155(3): 709-18.
17. Boyko OB, Cory DA, Cohen MD, Provisor A, Mirkin D, DeRosa GP. MR imaging of osteogenic and Ewing's sarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148(2): 317-22.
18. Aisen AM, Martel W, Braunstein EM, McMillin KI, Phillips WA, Kling TF. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146(4): 749-56.
19. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989; 173(2): 335-9.
20. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med* 1975; 82(3):365-6.
21. Collier BS, Chabner BA, Gralnick HR. Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphomas: observations on the value of bilateral biopsies. *Am J Hematol* 1977; 3:105-19
22. Shields AF, Porter BA, Churchley S, Olson DO, Appelbaum FR, Thomas ED. The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 1987; 5(2):225-30.
23. Tsunoda S, Takagi S, Tanaka O, Miura Y. Clinical and prognostic significance of femoral marrow magnetic resonance imaging in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1997; 89(1):286-90.
24. Varan A, Cila A, Buyukpamukcu M. Prognostic importance of magnetic resonance imaging in bone marrow involvement of Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(4):267-71.
25. Takagi S, Tsunoda S, Tanaka O. Bone marrow involvement in lymphoma: the importance of marrow magnetic resonance imaging. *Leuk Lymphoma* 1998; 29(5-6): 515-22.
26. Olson DO, Shields AF, Scheurich CJ, Porter BA, Moss AA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in patients with leukemia, aplastic anemia, and lymphoma. *Invest Radiol* 1986; 21(7): 540-6.
27. Hoane BR, Shields AF, Porter BA, Shulman HM. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood* 1991; 78(3):728-38.
28. Smith SR, Williams CE, Edwards RH, Davies JM. Quantitative magnetic resonance studies of lumbar vertebral marrow in patients with refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol Suppl* 1991; 2: 39-42.
29. Smith SR, Roberts N, Percy DF, Edwards RH. Detection of bone marrow abnormalities in patients with Hodgkin's disease by T1 mapping of MR images of lumbar vertebral bone marrow. *Br J Cancer* 1992; 65(2): 246-51.
30. Lien HH, Holte H. Fat replacement of Hodgkin disease of bone marrow after chemotherapy: report of three cases: *Skeletal Radiol* 1996; 25(7):671-4.
31. Yuki M, Narabayashi I, Yamamoto K, Shimizu T, Tanaka Y, Tatsumi T, et al. Multifocal primary lymphoma of bone: scintigraphy and MR findings before and after treatment. *Radiat Med* 2000; 18(5): 305-10.
32. Hoane BR, Shields AF, Porter BA, Shulman HM. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood* 1991; 78(3): 728-38.
33. Richards MA, Webb JA, Malik S, Jewell SE, Amess JA, Lister TA. Low field strength magnetic resonance imaging of bone marrow in acute leukaemia. *Hematol Oncol* 1988; 6(4): 285-90.
34. Henkelman RM, Messner H, Poon PY, et al. Magnetic resonance imaging for monitoring relapse of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 1988; 12(10): 811-6.
35. Jensen KE, Grundtvig SP, Thomsen C, Christoffersen P, Henriksen O, Karle H. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in patients with acute leukemia during and after chemotherapy. Changes in T1 relaxation. *Acta Radiol* 1990; 31(4): 361-9.
36. Bongers H, Schick F, Skalej M, Jung WI, Stevens A. Localized in vivo ¹H spectroscopy of human skeletal muscle: normal and pathologic findings. *Magn Reson Imaging* 1992; 10(6): 957-64.
37. Moore SG, Gooding CA, Brasch RC, et al. Bone marrow in children with acute lymphocytic leukemia: MR relaxation times. *Radiology* 1986; 160(1): 237-40.
38. Vande Berg BC, Schmitz PJ, Scheiff JM, et al. Acute myeloid leukemia: lack of predictive value of sequential quantitative MR imaging during treatment. *Radiology* 1995; 197(1): 301-5.
39. Vande Berg BC, Michaux L, Scheiff JM, et al. Sequential quantitative MR analysis of bone marrow: differences during treatment of lymphoid versus myeloid leukemia. *Radiology* 1996; 201(2): 519-23.
40. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3):842-54.
41. Staubler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Role of MR imaging in patients with multiple myeloma: Contrast-enhanced study with clinical and histologic correlation. *Radiology* 1995; 197: 158.
42. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 251-6.
43. Tsunoda S, Takagi S, Tanaka O, Miura Y. Clinical and prognostic significance of femoral marrow magnetic resonance imaging in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1997; 89(1):286-90.
44. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol* 1999; 106(1): 35-9.

45. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104(4): 723-9.
46. Balci P, Pınar T, Osma E, Özaksoy D, İğci E, Yurt A. Diagnostic contributions of MRI in disease groups causing bone marrow involvement. *Turk J Diagn Interven Radiol* 1995; 1:341-6.
47. Krause T, Eisenmann N, Reinhardt M, et al. Bone marrow scintigraphy using technetium-99m antigranulocyte antibody in malignant lymphomas. *Ann Oncol* Jan 1999; 10 (1):79-851.
48. Widding A, Smolorz J, Franke M, Linden A, Diehl V, Schicha H. Bone marrow investigation with technetium-99m microcolloid and magnetic resonance imaging in patients with malignant myelolympho-proliferative diseases. *Eur J Nucl Med* 1989; 15(5): 230-8.
49. Althoefer C, Blum U, Bathmann J, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):1754-60.