

# 11

## ZASTOSOWANIE TECHNIK OBRAZOWANIA MEDYCZNEGO W DIAGNOSTYCE I MONITOROWANIU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

### ► Wprowadzenie

---

Ból kostny to najczęstszy objaw szpiczaka plazmocytoowego (*multiple myeloma* – MM), występujący u około dwóch trzecich pacjentów w momencie rozpoznania i niemal u wszystkich chorych na MM w przebiegu choroby. Wynika z obecności zmian litycznych w kośćcu (głównie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej w czaszce i kościach długich), złamań patologicznych i kompresji nerwów rdzeniowych. Pomimo znacznych postępów w leczeniu MM w ostatnich latach następstwa patologicznych zmian kostnych nadal są źródłem problemów klinicznych. Złamania kompresyjne, często z poważnymi następstwami neurologicznymi, prowadzą do znacznego ograniczenia mobilności i obniżenia jakości życia chorych na MM.

W świetle najnowszych kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Plazmocytoowego (*International Myeloma Working Group* – IMWG) [1] głównym wskazaniem do obrazowania jest weryfikacja zajęcia kośćca jako zdarzenia definiującego aktywną chorobę. Powikłania kostne, takie jak złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego czy nerwów rdzeniowych, wiążą się z poważnymi implikacjami klinicznymi, dlatego kluczowe znaczenie ma obrazowanie celem oceny ryzyka złamań kompresyjnych, detekcji już powstałych złamań oraz opracowania planu postępowania terapeutycznego.

W ostatnich latach zwiększyła się znacznie liczba leków mających zastosowanie w terapii MM, włączając w to nowe grupy leków: leki immunomodulujące (*immunomodulatory imide drugs* – IMiDs), inhibitory proteasomów (*proteasome inhibitors* – PIs) oraz przeciwciała monoklonalne (*monoclonal antibodies* – MAbs). Dzięki temu

---

obserwuje się obecnie zwiększenie głębokości odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival* – PFS) oraz całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS). Wraz ze zmianami w opcjach terapeutycznych ewoluuje rola obrazowania medycznego w stratyfikacji ryzyka i ocenie choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD) [2].

Należy pamiętać, że szpiczak to przede wszystkim choroba szpiku kostnego, która może dotyczyć dowolnego elementu kośćca, dlatego konieczne jest obrazowanie kostne o jak największym zasięgu. Wykrywanie zmian kostnych w przebiegu MM jest możliwe dzięki różnorodnym technikom, których optymalne wykorzystanie wspomaga podejmowanie decyzji klinicznych. Czułe metody obrazowania są niezbędne w diagnostyce różnicowej MM, odosobnionego guza plazmocytomowego (*solitary plasmacytoma* – SP) oraz stanów przednowotworowych: gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) i szpiczaka tłącego się (*smoldering multiple myeloma* – SMM) [3-6]. W przebiegu MM badania obrazowe służą detekcji zmian osteolitycznych, guzów odosobnionych, złamań oraz identyfikacji miejsc rozrzedzenia struktury kostnej o wysokim ryzyku złamań patologicznych.

Do niedawna sama destrukcja kostna potwierdzała zajęcie kości w przebiegu MM, dlatego w przeszłości najczęściej stosowaną metodą diagnostyki obrazowej była tania i łatwo dostępna konwencjonalna radiografia. Jednakże klasyczne zdjęcia rentgenowskie cechują się ograniczoną czułością i nie spełniają wszystkich wymogów diagnostycznych narzucanych przez nowe kryteria rozpoznania MM [1, 7, 8]. Aktualnie, z uwagi na wyższą rozdzielczość przestrzenną, coraz większe znaczenie mają nowe techniki: niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała (*whole-body low-dose computed tomography* – WBLDCT), pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (*positron emission tomography with computed tomography* – PET/CT) oraz rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI). Techniki te ogrywiają istotną rolę nie tylko w momencie stawiania rozpoznania, ale również w monitorowaniu przebiegu choroby i ocenie głębokości odpowiedzi na leczenie [6].

Nowa definicja IMWG zajęcia kośćca w przebiegu szpiczaka plazmocytomowego obejmuje [1]:

- TK: co najmniej 1 zmiana osteolityczna 5 mm,
- <sup>18</sup>F-FDG PET/TK: co najmniej 1 zmiana osteolityczna 5 mm; sam wzrost wychwytu radioznacznika jest niewystarczający, konieczne jest uchwycenie osteolizy kostnej w oknie TK,
- MRI: więcej niż 1 zmiana ogniskowa o średnicy > 5 mm; rozlane zajęcie szpiku kostnego nie ma znaczenia diagnostycznego.

W dalszej części zaprezentowano podstawowe informacje na temat poszczególnych technik obrazowania wykorzystywanych w szpiczaku. W tabeli 11.1. zestawiono wady i zalety opisywanych metod.

**Tabela 11.1.** Zalety i wady technik obrazowania medycznego stosowanych w szpiczaku plazmocytoowym

Technika	Zalety	Wady
WBXR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niski koszt</li> <li>• Szeroka dostępność</li> <li>• Długa historia stosowania/walidacja</li> <li>• Możliwość lepszej detekcji zmian w obrębie czaszki i kończyn</li> <li>• Zdolność wykrywania zmian groźących złamaniem kości długich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczenie użyteczności jedynie do zmian kostnych</li> <li>• Niska czułość w wykrywaniu zmian osteolitycznych</li> <li>• Trudności w ocenie pewnych obszarów kośćca (miednica, kręgosłup)</li> <li>• Brak możliwości obrazowania zmian ogniskowych w kości gąbczastej</li> <li>• Brak możliwości odróżnienia złamań kręgów wtórnych do łagodnej osteoporozy od patologicznych w przebiegu MM</li> <li>• Brak możliwości przeprowadzenia dokładnej oceny odpowiedzi na leczenie</li> <li>• Wydłużony czas akwizycji danych</li> <li>• Dyskomfort pacjenta podczas repozycjonowania, konieczność naświetlenia wielu klisz</li> </ul>
WBLDCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard w wykrywaniu zmian osteolitycznych</li> <li>• Możliwość detekcji zmian kostnych w obrębie całego kośćca</li> <li>• Możliwość jednoczesnego uwidocznienia zmian osteolitycznych, zmian pozaszpikowych oraz oceny infiltracji szpiku kostnego</li> <li>• Możliwość przeprowadzenia rekonstrukcji trójwymiarowych na potrzeby planowania radioterapii oraz biopsji lub operacji ortopedycznych wykonywanych pod kontrolą TK</li> <li>• Standard w ocenie stabilności zapadniętych kręgów i szacowaniu ryzyka złamań</li> <li>• Krótki czas akwizycji</li> <li>• Niski koszt w porównaniu z MRI i PET</li> <li>• Wygoda pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Większa ekspozycja na promieniowanie jonizujące w porównaniu z WBXR</li> <li>• Wyższy koszt w porównaniu z WBXR</li> <li>• Brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie, z wyjątkiem zmian pozaszpikowych</li> </ul>

*ciąg dalszy tabeli na następnej stronie*

**Tabela 11.1. (cd.)**

Technika	Zalety	Wady
PET/TK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standard w diagnostyce choroby pozaszpikowej i zmian ogniskowych</li> <li>Obrazowanie czynnościowe z lokalizacją anatomiczną</li> <li>Obrazowanie całego ciała w akceptowalnych granicach czasowych oraz w ramach pojedynczej procedury</li> <li>Możliwość jednoczesnego uwidocznienia zmian szpikowych i pozaszpikowych</li> <li>Metaboliczna ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie</li> <li>Nowe radioznaczniki wnoszące dodatkowe informacje na temat choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyższy koszt w porównaniu z WBXR i WBLDCT</li> <li>Większa ekspozycja na promieniowanie jonizujące w porównaniu z WBXR i WBLDCT</li> <li>Niska rozdzielczość przestrzenna &lt; 5 mm</li> <li>Możliwe fałszywie ujemne wyniki w przypadku obecności zmian ogniskowych o bardzo niskim wychwytcie FDG, maskowanych rozlanym wychwytem FDG, znajdujących się w zastłoniętych lokalizacjach (czaszka) lub u chorych z obniżoną ekspresją genów dla heksokinazy-2</li> <li>Możliwe fałszywie dodatnie wyniki w przypadku stanów zapalnych</li> </ul>
MRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standard w ocenie infiltracji szpiku kostnego</li> <li>Standard w diagnostyce SMM i odosobnionych guzów plazmocytowych</li> <li>Standard w diagnostyce kompresji rdzenia kręgowego/korzeni nerów rdzeniowych</li> <li>Obrazowanie czynnościowe z lokalizacją anatomiczną</li> <li>Możliwość jednoczesnego uwidocznienia zmian szpikowych i pozaszpikowych</li> <li>Możliwość ewaluacji odpowiedzi na leczenie, oceną MRD</li> <li>Możliwość przewidywania ryzyka złamań kręgow</li> <li>Możliwość różnicowania złamań kręgow wtórnych do łagodnej osteoporozy od patologicznych w przebiegu MM</li> <li>Brak narażenia na promieniowanie jonizujące</li> <li>Możliwość wykrywania złogów amyloidu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyższy koszt w porównaniu z WBXR i WBLDCT</li> <li>Długi czas akwizycji danych</li> <li>Ograniczenie pola obrazowego, artefakty ruchowe</li> <li>Ograniczające czynniki ze strony pacjenta (klaustrofobia lub obecność metalowych implantów w ciele)</li> </ul>

FDG – (18F)-fluorodeoksyglukoza; MM – szpiczak plazmocytowy; MRI – rezonans magnetyczny; PET/TK – pozytonowa tomografia emisyjna skojarzona z tomografią komputerową; WBLDCT – niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała; WBXR – konwencjonalna radiografia całego ciała.

## ► Konwencjonalna radiografia

Obecność zmian litycznych w kośćcu jest jednym z kryteriów CRAB SLiM definiujących objawową postać MM, wymagającą wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego. Historycznie zmiany kostne w przebiegu szpiczaka były wykrywane jedynie w radiograficznym badaniu całego ciała (*whole body X-ray survey* – WBXR) [9, 10]. Kompletne badanie kośćca powinno obejmować przednio-tylną i boczną projekcję czaszki, kręgosłup, kości ramienne i udowe, a także przednio-tylne projekcje miednicy i klatki piersiowej. Charakterystycznymi cechami zajęcia kośćca w MM wykrywanymi na obrazach WBXR są: zmiany osteolityczne (u 70% chorych), zmiany osteoporotyczne (u 10-15%) oraz zmiany mieszane, osteoporotyczno-osteolityczne (u 50%). Choć WBXR w wielu ośrodkach nadal pozostaje standardową metodą oceny zmian kostnych w przebiegu MM, to cechuje się ono wieloma istotnymi ograniczeniami. Jedną z głównych wad techniki jest jej niska czułość, gdyż zmiany lityczne stają się widoczne dopiero po utracie 30% kości bełczkowatej. Zatem w praktyce zakres zmian kostnych może być niedoszacowany w około 30-70% przypadków. Inne ograniczenia obejmują: wydłużony czas badania, trudności w ocenie pewnych obszarów kośćca, takich jak miednica i kręgosłup, niezdolność do odróżnienia złamań kręgów wtórnych do łagodnej osteoporozy od tych w przebiegu MM i brak możliwości przeprowadzenia dokładnej oceny odpowiedzi na leczenie ze względu na zbyt niską czułość techniki wobec procesu gojenia kości [6]. Niedawno przeprowadzono 2 retrospektywne badania na dużej liczbie pacjentów z podejrzeniem SMM, którzy w trakcie diagnostyki zostali poddani konwencjonalnej radiografii i PET/TK [11] lub WBLDCT [8]. W badaniach tych wykazano, że wykorzystywanie klasycznych radiogramów w obrazowaniu kośćca prowadzi do niedoszacowania choroby kostnej w 25-40% przypadków szpiczaka. W świetle przedstawionych danych, choć WBXR stale pozostaje techniką często stosowaną w codziennej praktyce klinicznej, konwencjonalna radiografia zostaje systematycznie zastępowana nowszymi, bardziej czułymi i bardziej swoistymi, zaawansowanymi metodami obrazowania.

## ► Tomografia komputerowa (TK)

Tomografia komputerowa (TK) charakteryzuje się większą niż WBXR czułością w wykrywaniu niewielkich zmian osteolitycznych, w szczególności w obszarach, które nie mogą zostać wystarczająco dokładnie uwidocznione na klasycznym radiogramie, tj. w obrębie mostka, żeber lub łopatek [12-14]. W związku z tym TK jest wskazana do wykrywania wczesnych uszkodzeń kostnych niewidocznych w klasycznej radiografii. Ponadto TK umożliwia detekcję i ocenę rozmiarów guzów plazmocytowych w obrębie tkanek miękkich, stanowiąc tym samym optymalną technikę naprowadzania przy wykonywaniu biopsji celowanych. TK pozwala również na identyfikację miejsc ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych przez masy

szpiczakowe, choć w tym zakresie metodą z wyboru jest MRI. Oprócz wspomnianych wyżej wskazań TK jest uznawana za standardową technikę do oceny stabilności złamanych kręgów, szacowania ryzyka powstawania złamań patologicznych, w szczególności w obrębie kręgosłupa i miednicy, oraz planowania pól do radioterapii lub zakresu zabiegu operacyjnego [6]. Dodatkową zaletą TK w porównaniu z konwencjonalną radiografią jest możliwość uzyskania wtórnych rekonstrukcji trójwymiarowych, główną wadą zaś – nawet kilkadziesiąt razy większe narażenie na promieniowanie niż w przypadku WBXR. Rutynowo u większości chorych na MM w obrazowaniu kośćca metodą TK nie ma konieczności podawania dożylnych środków kontrastowych. Należy jednak wspomnieć, że pomimo zwiększonej czułości, zastosowanie TK pozostaje ograniczone do wstępnego obrazowania zmian kostnych w przebiegu szpiczaka na kości korowej, a nie do oceny stopnia zajęcia szpiku kostnego [15, 16]. Zarówno WBXR, jak i TK nie powinny być wykorzystywane do monitorowania stanu kośćca w nawrotach choroby, ponieważ korowe ubytki kości mogą reprezentować stare nieaktywne leczone miejsca choroby, a przez to zwiększa się ryzyko generowania wyników fałszywie dodatnich [13, 17].

## ► Niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała

W codziennej praktyce klinicznej wykorzystuje się aktualnie na szeroką skalę niskodawkową tomografię komputerową całego ciała (WBLDCT). Metoda ta, w porównaniu z WBXR, oferuje lepszą jakość obrazu bez konieczności stosowania środków kontrastowych [18, 19]. Cechuje się wysoką rozdzielczością przestrzenną, łatwością wykonania i krótkim czasem akwizycji danych. Pozwala na detekcję zmian osteolitycznych niewidocznych w konwencjonalnej radiografii, a także identyfikację miejsc uszkodzenia kości potencjalnie zagrożonych wystąpieniem złamania patologicznego [7, 11, 18-21]. W badaniach naukowych dowiedziono, iż WBLDCT może spowodować zmianę decyzji terapeutycznych nawet w 18-61% przypadków wcześniej ocenianych w konwencjonalnej radiografii [7, 8, 14, 22]. Zatem badanie to jest szczególnie wskazane u pacjentów z bólem kostnym, bez oznak osteolizy w WBXR, jak również w przypadku przeciwwskazań do MRI. Ponadto WBLDCT dostarcza ważnych informacji dotyczących potencjalnej niestabilności i ryzyka złamania kręgów, a także stanowi użyteczne narzędzie dla radioterapii i chirurgii [6].

Należy podkreślić, iż poziom narażenia na promieniowanie rentgenowskie w trakcie WBLDCT jest 2- a nawet 3-krotnie niższy w porównaniu ze standardowym badaniem TK [18, 19]. Pracownie tomografii komputerowej nie muszą być dodatkowo wyposażone celem wykonania WBLDCT, ponieważ protokoły WBLDCT mogą być realizowane w oparciu o już istniejące technologie tomografii komputerowej, co czyni tę metodę szeroko dostępną.

W 2018 roku IMWG wydało praktyczne rekomendacje dotyczące akwizycji danych, interpretacji i raportowania WBLDCT u pacjentów ze szpiczakiem plazmo-

cytowym i innymi pokrewnymi chorobami z komórek plazmatycznych [23]. Wystandardyzowano technikę WBLDCT w diagnostyce MM, co umożliwiło jej szersze zastosowanie w codziennej praktyce, poza kontekstem badań klinicznych [1, 24, 25].

## **► Pozytonowa tomografia emisyjna skojarzona z tomografią komputerową – technika, możliwości diagnostyczne i potencjalne ograniczenia**

---

Pozytonowa tomografia emisyjna skojarzona z tomografią komputerową jest procedurą obrazowania wykorzystującą radioizotopy o krótkim czasie połowicznego rozpadu ulegające przemianom  $\beta^+$ , sprzęgnięte z cząstkami chemicznymi pochłanianymi przez komórki nowotworowe. Typowo stosuje się fluorodeoksyglukozę znakowaną fluorem  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Połączenie czynnościowego obrazowania PET i morfologicznej oceny TK umożliwia wykrywanie zmian hipermetabolicznych zarówno wewnątrz-, jak i pozaszpikowych wraz z opisem ich dokładnej anatomicznej lokalizacji. Największą zaletą omawianej techniki jest możliwość odróżniania aktywnego procesu chorobowego o zwiększonym metabolizmie od choroby nieaktywnej [6]. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały czułość i swoistość detekcji zmian kostnych na poziomie 80-100% [26-30].

Należy pamiętać, że stany zapalne mogą prowadzić do generowania wyników fałszywie dodatnich. W związku z tym w celu uniknięcia błędnej interpretacji badanie należy wykonywać w co najmniej miesięcznym odstępie czasowym od zakończenia chemioterapii lub wykorzystać do obrazowania inne znaczniki nieulegające kumulacji w miejscach zmienionych zapalnie [31-33]. Z drugiej strony istnieje możliwość uzyskania wyników fałszywie ujemnych w trakcie steroidoterapii w związku z przejściową głęboką supresją metabolizmu guza i konkurencyjnym hamowaniem wychwytu FDG z plazmocytozów z powodu zwiększonej glikemii [33]. Zmiany charakteryzujące się bardzo niskim stopniem wychwytu FDG, maskowane rozlanym wychwytem FDG lub zlokalizowane w sąsiedztwie obszarów o silnej aktywności fizjologicznej FDG (np. w czaszce), mogą nie dawać sygnału w PET [34]. Rasche i wsp. stwierdzili również, że ekspresja genów dla heksokinazy-2, która bierze udział w szlaku glikolizy, była znacznie niższa w fałszywie ujemnych przypadkach FDG PET/TK [35]. Warto także wspomnieć, że dawka promieniowania w PET/TK może być nawet 5-krotnie wyższa niż w samym WBLDCT.

## ► Pozytonowa tomografia emisyjna skojarzona z tomografią komputerową – zastosowanie w szpiczaku plazmocytozym

Dzięki połączeniu obrazowania funkcjonalnego z oceną morfologiczną technika PET/TK jest najskuteczniejszym narzędziem w identyfikowaniu choroby pozaszpikowej (*extramedullary disease* – EMD) [6, 36]. W badaniach naukowych wykazano, że metoda ta pozwalała na rozpoznanie guzów odosobnionych w obrębie kośćca i w tkankach miękkich, niewidocznych na obrazach WBXR i MRI u 30-50% pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem *solitary plasmocytoma*. Detekcja takich zmian w PET/TK w wielu przypadkach zmienia ostateczne rozpoznanie i ma istotne znaczenie w planowaniu postępowania terapeutycznego [26, 37].

MGUS i SMM zazwyczaj nie dają zmian w PET/TK zarówno pod względem wychwytu znacznika do szpiku, jak i zmian ogniskowych. W 1 niewielkim badaniu naukowym wykazano, że ujemny wynik  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pozwala na wiarygodne potwierdzenie MGUS z progresją do MM odnotowaną tylko u 1 na 14 pacjentów po upływie 8 miesięcy [38]. W dużym badaniu prowadzonym przez *National Oncologic PET Registry* (NOPR), dotyczącym względnego wpływu wyniku PET na decyzje terapeutyczne w 18 analizowanych chorobach nowotworowych, wykazano, że PET ma największy wpływ na postępowanie w szpiczaku plazmocytozym (aż do 49% zmian strategii) [39].

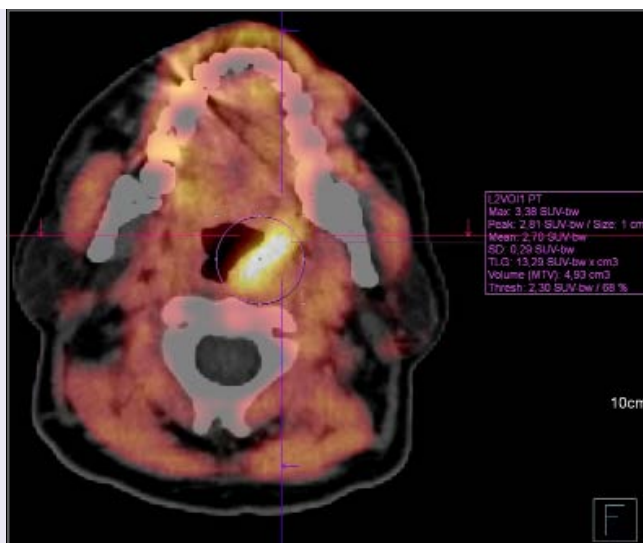
Oprócz detekcji EMD, PET/TK ma także znaczenie rokownicze. W kilku retrospektywnych i prospektywnych badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych wykazano, iż liczba i metabolizm zmian ogniskowych uchwyconych w PET/TK stanowią czynnik predykcyjny wyniku leczenia. Grupa z Little Rock wykazała także, iż obecność powyżej 3 zmian ogniskowych po 7. dniu terapii indukcyjnej wiąże się z krótszymi PFS i OS [40]. Wykonanie PET/TK w momencie rozpoznania MM umożliwia monitorowanie choroby i ocenę metabolicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Utrzymanie lub osiągnięcie statusu remisji w PET/TK po przeszczepie ma przełożenie na dłuższe czasy przeżycia [41].

W 2017 roku IMWG wydała konsensus w sprawie wykonywania i interpretacji wyników FDG PET/TK. Zmianę ogniskową zdefiniowano jako zmianę o średnicy co najmniej 5 mm, z wychwytem FDG wyższym niż wychwyty czerwonego szpiku kostnego i/lub wątroby. Część tomograficznych badań PET/TK uznano za zasadniczo porównywalną do WBLDCT, z uwzględnieniem minimalnych wymogów technicznych ustanowionych przez IMWG.

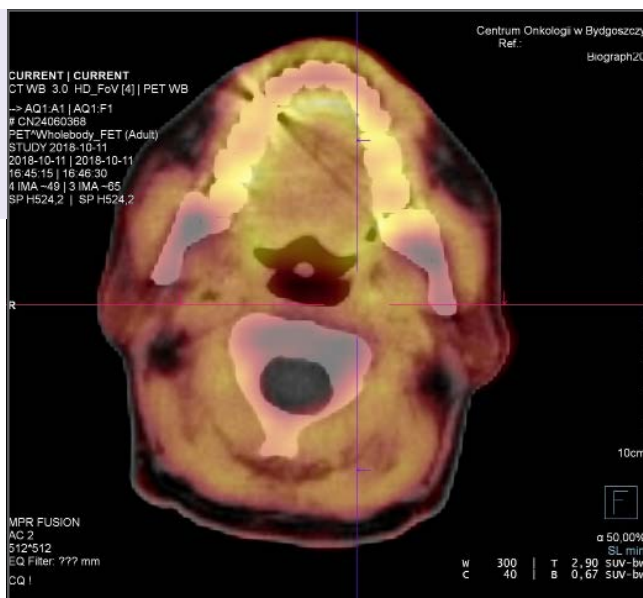
W ostatnich latach z dużą dokładnością opracowano protokół PET/TK w szpiczaku plazmocytozym celem standaryzacji opisu badania. Ponadto do praktyki klinicznej włączono nowe radioaktywne znaczniki, takie jak 3-fluoro-3-deoksy-L-tymidyna ( $^{18}\text{F}$ -FLT) [42], ( $^{11}\text{C}$ )-metionina [43-45] czy ( $^{11}\text{C}$ )-cholina [46], będące alternatywą dla  $^{18}\text{F}$ -FDG w zależności od rodzaju komórek docelowych. W przypadku podejrzenia guza plazmocytozowego w obrębie struktur o częstych stanach zapalnych przebiegających ze zwiększonym metabolizmem glukozy, np. w obrębie migdałków podniebieni-



**Ryc. 11.1.** PET/TK – ogniskowy wzmożony wychwyt  $^{18}\text{F}$ -FET w obrębie lewego migdałka podniebiennego, SUV max. 3,38.  $^{18}\text{F}$ -FET –  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrozyna, PET/TK – pozytonowa tomografia emisyjna skojarzona z tomografią komputerową, SUV – standaryzowany wskaźnik wychwytu.



**Ryc. 11.2.** PET/TK – brak ogniskowego wychwytu  $^{18}\text{F}$ -FET w obrębie lewego migdałka podniebiennego po zakończonym leczeniu.



nych (ryc. 11.1, ryc. 11.2), można wykorzystać  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrozynę ( $^{18}\text{F}$ -FET), która nie jest inkorporowana do komórek zapalnych, a przez to bardziej specyficzna dla komórek nowotworowych [31, 34]. Obecnie, w kontekście przytoczonych danych naukowych, IMWG akceptuje FDG PET/TK jako narzędzie do oceny stopnia zaawansowania choroby, szczególnie u pacjentów z SMM [3].

## ► Rezonans magnetyczny – techniki, możliwości diagnostyczne i potencjalne ograniczenia

Zarówno WBXR, jak i WBLDCT można określić jako techniki obrazowania morfologicznego, ponieważ oceniają uszkodzenie struktury zmineralizowanej tkanki kostnej przez klon nowotworowy, nie zaś aktywność lub żywotność komórek nowotworowych. Natomiast MRI, oprócz oceny morfologicznej, umożliwia ocenę czynnościową, a przez to detekcję zaburzeń mikrokrążenia w obrębie szpiku kostnego (dynamiczne MRI po wzmocnieniu kontrastowym; *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging* – DCE-MRI), dyfuzji śródmiąższowych cząsteczek wody (obrazowanie dyfuzyjne MRI; *diffusion weighted magnetic resonance imaging* – DWI-MRI) oraz stężeń niektórych metabolitów (spektroskopia protonowa MRI; *1H magnetic resonance spectroscopy* – 1HMRS), stanowiących zastępcze markery aktywności nowotworowej.

Dzięki możliwości uwidocznienia dużych objętości szpiku kostnego bez narażania pacjenta na promieniowanie jonizujące MRI uznaje się za technikę z wyboru w przypadku oceny stopnia nacieku szpiku kostnego przez nowotworowe komórki plazmatyczne [6]. W badaniu MRI intensywność sygnału szpiku na obrazach w sekwencjach T1- i T2-zależnych jest pochodną stosunku pomiędzy składnikami tłuszczowymi i komórkowymi. W przypadku MM zwiększona liczba składników komórkowych (nowotworowych plazmacytów i innych komórek nacieku nowotworowego) przy zmniejszonej liczbie składników tłuszczowych prowadzi do powstania obrazów ognisk hipointensywnych w sekwencjach T1-zależnych i hiperintensywnych w sekwencjach T2-zależnych oraz STIR (*short tau inversion recovery*) [6]. Warto jednak zauważyć, że podobne zmiany sygnałów można zaobserwować także po przebytej chemioterapii i po zastosowaniu czynników wzrostu kolonii granulocytów (*granulocyte colony stimulating factor* – GCSF) lub też u osób młodych ze wzmożoną hematopoezą [22, 47, 48]. Przy ocenie obrazów MRI trzeba zatem wziąć pod uwagę przede wszystkim kontekst kliniczny, a kierując na badanie, należy zachować odpowiedni odstęp czasowy od zakończenia chemioterapii.

Ocena nacieku plazmacytowego szpiku na podstawie MRI jest możliwa jeszcze przed pojawieniem się zmian litycznych kośćca na obrazach WBXR i/lub TK. Największą zaletą tej techniki jest możliwość oceny rozlanego nacieku szpiku (czułość i swoistość odpowiednio 68% i 83% dla obrazowania MRI w porównaniu z 59% i 75% dla PET/TK) i choroby wolno proliferacyjnej, która nie jest uchwytana w PET [49]. Obecność więcej niż jednej zmiany ogniskowej w MRI jest najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w MRI [6, 50-52], dlatego cecha ta została uwzględniona jako kryterium rozpoznania szpiczaka plazmacytowego. Z kolei pacjenci ze zdiagnozowanym MM i prawidłowymi obrazami MRI lepiej odpowiadają na leczenie, osiągając lepsze wyniki PFS i OS [1].

## ► Rezonans magnetyczny całego ciała

---

Rezonans magnetyczny całego ciała (*whole body magnetic resonance imaging* – WBMRI) rozszerza zakres obrazowania przy jednoczesnym uniknięciu narażenia na promieniowanie jonizujące, typowego dla WBLDCT. Aktualnie metoda stanowi złoty standard w obrazowaniu infiltracji szpiku kostnego. Zgodnie z najnowszym konsensusem IMWG jest ona szczególnie zalecana do pogłębionej diagnostyki w SMM i pojedynczym odosobnionym guzie plazmocytoowym kostnym [9, 53]. W przypadku pacjentów z MM po zakończonym leczeniu, a z niejednoznacznym statusem odpowiedzi, WBMRI jest także przydatne w różnicowaniu obszarów już wyleczonych z miejscami aktywnymi chorobowo w celu ukierunkowania dalszego postępowania terapeutycznego [9].

Całkowity czas akwizycji danych w podstawowym protokole WBMRI wynosi do 45 min. Podanie środka kontrastowego nie jest potrzebne, ponieważ obrazy cechują się wystarczająco wysoką rozdzielczością w obrazowaniu szpiku [6]. Szybkość akwizycji danych, zasięg badania i wysoka czułość obrazowania DWI z jego zdolnością do ewaluacji nasilenia choroby, jak i odpowiedzi na leczenie, uczyniły z niego kluczowy element WBMRI u pacjentów ze szpiczakiem. Doskonały kontrast obrazu między prawidłowym a chorym szpikiem daje możliwość lepszego uwidocznienia zmian w porównaniu z sekwencjami STIR i DCE. Obrazowanie kręgosłupa w projekcji strzałkowej zapewnia ocenę potencjalnych powikłań mechanicznych złamań kręgów czy rozległych zmian w kanale kręgowym zagrażających kompresji rdzenia kręgowego i korzeni nerwów rdzeniowych [53].

Zmiany ogniskowe uwidocznione w MRI korelują ze standardowymi czynnikami prognostycznymi (w tym – cytogenetycznymi) i wynikami leczenia [6, 51, 52]. Choć ta nowa technika obrazowania obecnie nie jest powszechnie dostępna, cieszy się coraz większym zainteresowaniem ze względu na jakość obrazów i bezpieczeństwo dla pacjentów.

## ► Rezonans magnetyczny w różnicowaniu szpiczaka plazmocytoowego, szpiczaka tłęcego się i gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu – nowe kryteria CRAB SLiM

---

Rozpoznanie MM z uwzględnieniem badań obrazowych wymaga potwierdzenia obecności co najmniej 1 zmiany osteolitycznej przy nacieku szpiku przez klonalne plazmocyty  $\geq 10\%$  lub pojedynczego pozaszpikowego guza plazmocytoowego w kości bądź tkance miękkiej bez nacieku szpiku kostnego lub z minimalnym naciekiem ( $< 10\%$  klonalnych plazmocytoów w szpiku). Według najnowszych wytycznych IMWG dotyczących diagnostyki MM w przypadku niespełnienia dotychczasowych kryteriów układających się w akronim CRAB możliwe jest ustalenie rozpoznania

---

MM poprzez wykazanie obecności więcej niż 1 zmiany ogniskowej > 5 mm w MRI [1]. Zatem biorąc pod uwagę najnowsze kryteria tworzące akronim CRAB SLiM, pełna diagnostyka w kierunku MM rutynowo powinna obejmować także MRI. W tym kontekście wykonanie MRI jest konieczne do różnicowania między MM, SMM i MGUS, jednakże obecnie w wielu ośrodkach MRI nie jest dostępny w codziennej praktyce klinicznej. Zastosowanie skanów MRI pozwala na uniknięcie niedodiagnozowania MM w przypadku, gdy ogniska chorobowe nie są widoczne w WBXR czy nawet w WBLDCT [54].

W SMM i MGUS nie ma uszkodzeń narządowych charakterystycznych dla MM. Wprowadzenie bardziej czułych metod obrazowania, takich jak MRI, poskutkowało zmianą dotychczasowej definicji wspomnianych powyżej stanów przednowotworowych (niespełnione kryteria CRAB SLiM) [1, 4]. Pacjenci z konwencjonalnie definiowanym szpiczakiem bezobjawowym, z uwzględnieniem WBXR jako badania obrazowego, wykazywali zróżnicowane ryzyko progresji do pełnoobjawowej choroby nowotworowej, bowiem w rutynowym postępowaniu diagnostycznym nie wykrywano niektórych zmian ogniskowych w kośćcu i tkankach miękkich (niewidocznych na klasycznych radiogramach). Dzięki zastosowaniu badań radiologicznych o większej czułości, WBLDCT i MRI, u części chorych konieczna była zmiana diagnozy na MM, a co za tym idzie – całkowita zmiana postępowania terapeutycznego, tj. wdrożenie leczenia systemowego.

## ► Rezonans magnetyczny w ocenie odpowiedzi na leczenie – wartość prognostyczna

Rezonans magnetyczny całego ciała, w tym protokół DWI, daje możliwość wykazania różnych wzorców infiltracji szpiku kostnego, co czyni tę technikę dobrym narzędziem monitorowania choroby i oceny odpowiedzi na leczenie [55]. W badaniach naukowych dowiedziono prognostycznej wartości zajęcia szpiku w trakcie przebiegu choroby. Zarówno zmiany ogniskowe, jak i rozlana infiltracja przekładają się na krótszy OS. Hillengass i wsp. przeprowadzili konwencjonalne WBMRI przed i po pojedynczym lub tandemowym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (*autohematopoietic stem cell transplantation* – auto-HSCT) i wykazali, że liczba wykrytych zmian ogniskowych w obrazach MRI istotnie korelowała z czasem całkowitego przeżycia [56]. Wzorec zajęcia szpiku w MRI może być także wykorzystywany do oceny rezultatów terapii przeciwnowotworowej [48]. U chorych z kompletną remisją wcześniejsze nieprawidłowości szpikowe zazwyczaj ustępują całkowicie, natomiast u pacjentów, u których odpowiedź jest tylko częściowa (*partial response* – PR), częściej stwierdza się konwersję z wzorca rozlanego na ogniskowy lub zróżnicowany [57]. Należy mieć na uwadze, że zmiany ogniskowe mogą zachowywać hiperintensywność przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia systemowego zarówno u osób, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, jak i tych, które nie

zareagowały na nie (brak odpowiedzi), ze względu na wywołaną leczeniem martwicę i stan zapalny. Ponadto stosowanie GSCF może doprowadzić do zmiany wzorca zajęcia szpiku [47]. Z tego powodu zaleca się rutynowy odstęp czasowy w granicach 1-3 miesiące między zakończeniem leczenia a monitorowaniem stanu chorego za pomocą MRI.

Choć wykazano, że  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TK jest użytecznym narzędziem w wykrywaniu choroby resztkowej, wysoka czułość obrazowania DWI-MRI z możliwością detekcji zarówno niewielkich zmian ogniskowych, jak i rozproszonej choroby, daje jej potencjalną przewagę, która zasługuje na perspektywiczną ocenę.

## ► Scyntygrafia z użyciem technetu sestaMIBI

---

Scyntygrafia z metoksyizobutyloizonitrylem (MIBI) wykorzystuje jako znacznik  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (sestaMIBI), odkładający się w tkankach o wysokiej gęstości komórkowej i aktywacji mitochondrialnej. Z tego względu wysoką aktywność  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI odnotowuje się w wielu nowotworach złośliwych, w tym w nowotworach z komórek plazmatycznych. Wykazano, że  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI jest gromadzony w nowotworowych plazmocytach naciekających szpik kostny [58]. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań porównujących scyntyografię sestaMIBI z  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TK i MRI, a dostępne wyniki są niespójne [59, 60]. Czułość badania szacuje się na co najmniej 80% [61]. MIBI może stanowić alternatywę w przypadku braku dostępności PET/TK. Ponadto zaobserwowano, że wymywanie sestaMIBI pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie i jest skorelowane ze stanem chorego po chemioterapii skojarzonej z auto-HSCT [62].

## ► Wnioski

---

Techniki obrazowe odgrywają istotną rolę w rozpoznawaniu i monitorowaniu MM. Obecnie dostępne są różnorodne metody obrazowania medycznego pozwalające na detekcję zmian osteolitycznych, infiltracji szpiku kostnego, guzów odosobnionych i złamań kompresyjnych, a także ocenę ich następstw neurologicznych. Każda z tych technik ma właściwe sobie wady i zalety (tab. 11.1).

Aktualnie podstawowym narzędziem diagnostyki obrazowej w MM jest WBLDCT.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TK i MRI kręgosłupa stanowią dobre metody uzupełniające, mające szczególne zastosowanie w konkretnych sytuacjach klinicznych.

Dzięki wykorzystaniu nowszych, bardziej czułych technik obrazowania u około jednej trzeciej chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem możliwa jest precyzyjna ocena stopnia zaawansowania choroby – znacznie dokładniejsza niż w przypadku zastosowania jedynie WBXR. Tomografia komputerowa stanowi standard w detekcji

---

zmian osteolitycznych, szacowaniu ryzyka złamań patologicznych, w szczególności złamań kompresyjnych w obrębie kręgosłupa i miednicy, naprowadzaniu przy wykonywaniu ogniskowych biopsji celem pobrania materiału do badania histopatologicznego oraz wspomaganiu planowania radioterapii czy też leczenia operacyjnego. Rezonans magnetyczny cechuje się największą czułością w ocenie sposobu i rozległości infiltracji szpiku kostnego przez nowotworowe komórki plazmatyczne. Ponadto MRI jest metodą z wyboru w przypadku podejrzenia kompresji rdzenia kręgowego/korzeni nerwów rdzeniowych. Mając na uwadze zalety i ograniczenia różnych technik obrazowania, podczas ewaluacji stadium zaawansowania MM (konieczność weryfikacji występowania ognisk osteolizy, złamań patologicznych, guzów pozaszpikowych) należy uwzględnić WBLDCT jako złoty standard oraz pomocniczo PET/TK lub scyntyografię z sestaMIBI skojarzone z MRI.

Zarówno MRI, jak i  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TK wyznaczają standard obrazowania w monitorowaniu przebiegu choroby i ewaluacji odpowiedzi na leczenie. Techniki te umożliwiają wykrycie minimalnych zmian resztkowych po zakończeniu terapii. Zważywszy, że niedawne włączenie do strategii terapeutycznych nowych grup leków pozwoliło na osiągnięcie wysokiego odsetka całkowitych remisji, stopniowo zwiększa się zainteresowanie oceną głębokości odpowiedzi poza jej konwencjonalną definicją, z uwzględnieniem monitorowanej radiologicznie choroby resztkowej. Obecnie podejmowanie decyzji terapeutycznych na podstawie oceny MRD w badaniach obrazowych jest możliwe jedynie w kontekście badań klinicznych. Niewykluczone natomiast, że obserwacje poczynione w oparciu o nowe, czułe metody obrazowe będą miały w przyszłości realne przełożenie na strategię lecznicze.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol Elsevier* 2017; 15(12): e538-48.
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC i wsp. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol Elsevier Ltd* 2016; 17(8): e328-46.
3. Cavo M, Terpos E, Nanni C i wsp. Role of (18)F-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 England* 2017; 18(4): e206-17.
4. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA i wsp. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(9): 1606-10.

5. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV i wsp. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24(6): 1121-27.
6. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood* United States 2019; 133(7): 644-51.
7. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP i wsp. 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* Germany 2009; 38(3): 225-36.
8. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S i wsp. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* 2017; 7(8): e599.
9. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL i wsp. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* England 2009; 23(9): 1545-56.
10. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J i wsp. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* England 2007; 137(1): 49-63.
11. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A i wsp. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J* 2015; 5(10): e364.
12. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U i wsp. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* Ireland 2005; 54(2): 289-97.
13. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G i wsp. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR Am J Roentgenol* United States 2002; 178(6): 1429-36.
14. Kröpil P, Fenk R, Fritz LB i wsp. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur Radiol* Germany 2008; 18(1): 51-58.
15. Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop* Baishideng Publishing Group Inc 2014; 5(3): 272-82.
16. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* England 2006; 42(11): 1539-43.
17. Horger M, Kanz L, Denecke B i wsp. The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer* United States 2007; 109(8): 1617-26.
18. Ippolito D, Besostri V, Bonaffini PA i wsp. Diagnostic value of whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM). *Eur J Radiol* Ireland 2013; 82(12): 2322-27.
19. Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD i wsp. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* United States 2014; 20(23): 5888-97.
20. Zamagni E, Cavo M, Fakhri B i wsp. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* United States 2018; 38: 638-46.
21. Wolf MB, Murray F, Kilk K i wsp. 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(7): 1222-30.
22. Messiou C, Kaiser M. Whole-Body Imaging in Multiple Myeloma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018; 26(4): 509-25.

23. Mouloupoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J i wsp. 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 Nature Publishing Group UK* 2018; 8(10): 95.
24. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematol Pol* 2018; 49(4): 157-206.
25. Chrzan R, Jurczyszyn A, Urbanik A. Whole-Body Low-Dose Computed Tomography (WBLDCT) in Assessment of Patients with Multiple Myeloma – Pilot Study and Standard Imaging Protocol Suggestion. *Polish J Radiol* 2017; 82: 356-63.
26. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F i wsp. 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 Italy* 2007; 92(1): 50-55.
27. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C i wsp. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood United States* 2011; 118(23): 5989-95.
28. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY i wsp. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114(10): 2068-76.
29. Moreau P, Attal M, Caillot D i wsp. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Tr. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35(25): 2911-18.
30. Lammeren-Venema D van, Regelink JC, Riphagen II i wsp. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer United States* 2012; 118(8): 1971-81.
31. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G i wsp. PET Compared with 18 F-FDG PET and CT in Patients with Head and Neck Cancer. *J Nucl Med* 2006; 47(2): 256-61.
32. Hovhannisyan N, Dhilly M, Fidalgo M i wsp. [18F]Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma. *PLoS One Public Library of Science* 2017; 12(5): e0177125-e0177125.
33. Sachpekidis C, Goldschmidt H, Dimitrakopoulou-Strauss A. Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceuticals in Multiple Myeloma. *Molecules MDPI* 2019; 25(1): 134.
34. Suska A, Chmura Ł, Dyduch G i wsp. Primary solitary extramedullary plasmacytoma progressing to multiple bone plasmacytomas : a rare condition with therapeutic dilemmas. *Polish Arch Intern Med* 2018; 128(11): 706-08.
35. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE i wsp. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017; 130(1): 30-34.
36. Lu Y-Y, Chen J-H, Lin W-Y i wsp. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med United States* 2012; 37(9): 833-37.
37. Salaun P-Y, Gastinne T, Frampas E i wsp. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica* 2008[Online] Italy 2008.
38. Durie BGM, Waxman AD, D'Agno A i wsp. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med United States* 2002; 43(11): 1457-63.
39. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF i wsp. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med United States* 2008; 49(12): 1928-35.



40. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S i wsp. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013/01/10 American Society of Hematology 2013; 121(10): 1819-23.
41. Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E i wsp. The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose integrated with computed tomography in the evaluation of patients with multiple myeloma undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant United States* 2015; 21(6): 1068-73.
42. Agool A, Schot BW, Jager PL i wsp. 18F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med United States* 2006; 47(10): 1592-98.
43. Lapa C, Knop S, Schreder M i wsp. 11C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement. *Theranostics* 2016; 6(2): 254-61.
44. Lückereath K, Lapa C, Albert C i wsp. 11C-Methionine-PET: a novel and sensitive tool for monitoring of early response to treatment in multiple myeloma. *Oncotarget Impact Journals LLC* 2015; 6(10): 8418-29.
45. Dankerl A, Liebisch P, Glatting G i wsp. Multiple Myeloma: Molecular Imaging with 11C-Methionine PET/CT-Initial Experience. *Radiology United States* 2007; 242(2): 498-508.
46. Nanni C, Zamagni E, Cavo M i wsp. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 68.
47. Hartman RP, Sundaram M, Okuno SH i wsp. Effect of granulocyte-stimulating factors on marrow of adult patients with musculoskeletal malignancies: incidence and MRI findings. *Am J Roentgenol United States* 2004; 183(3): 645-53.
48. Jurczyszyn A, Małkowski B, Czepiel J i wsp. Znaczenie technik obrazowych w nowoczesnym leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. *Przegl Lek* 2014; 71(4): 221-30.
49. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA i wsp. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *Am J Roentgenol United States* 2009; 192(4): 980-86.
50. Walker R, Barlogie B, Haessler J i wsp. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol United States* 2007; 25(9): 1121-28.
51. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Kastritis E i wsp. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol United States* 2012; 87(9): 861-64.
52. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK i wsp. Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology. *Eur Radiol Germany* 2016; 26(11): 3939-48.
53. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S i wsp. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *J Clin Oncol American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(6): 657-64.
54. Pawlyn C, Fowkes L, Otero S i wsp. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2015/12/09 Nature Publishing Group 2016; 30(6): 1446-48.
55. Hillengass J, Wasser K, Delorme S i wsp. Lumbar bone marrow microcirculation measurements from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a predictor of event-free survival in progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res United States* 2007; 13(2 Pt 1): 475-81.
56. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K i wsp. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012/06/11 Ferrata Storti Foundation 2012; 97(11): 1757-60.
57. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R i wsp. Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology United States* 1994; 193(2): 441-46.

58. Fonti R, Vecchio S Del, Zannetti A i wsp. Bone marrow uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in patients with multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Germany* 2001; 28(2): 214-20.
59. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M i wsp.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med United States* 2008; 49(2): 195-200.
60. Mileshkin L, Blum R, Seymour JF i wsp. A comparison of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol England* 2004; 72(1): 32-37.
61. Chrabański O, Gołąb T, Derejczyk M i wsp.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy in the diagnosis of multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(3): 190-92.
62. Mele A, Offidani M, Visani G i wsp. Technetium-99m sestamibi scintigraphy is sensitive and specific for the staging and the follow-up of patients with multiple myeloma: a multicentre study on 397 scans. *Br J Haematol England* 2007; 136(5): 729-35.