

Přínos celotělové magnetické rezonance v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu

Ščudla V.¹, Heřman M.², Minařík J.¹, Pika T.¹, Hrbek J.², Bačovský J.¹

¹III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

SOUHRN

Cíl studie: Posouzení významu celotělové magnetické rezonance (WB-MR) v odlišení monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) od iniciální/asymptomatické formy mnohočetného myelomu (MM), ve zpřesnění stadia MM včetně podchytení extramedulárního progresu, v diagnostice solitárního plazmocyтому (SP) a zhodnocení praktického přínosu stážovacího systému Durie-Salmon Plus (D-S Plus).

Název a sídlo pracoviště: III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc.

Materiál a metody: Analyzovaný 87členný soubor sestával z 28 jedinců s MGUS, z 54 nemocných s MM vyšetřených při rozpoznání nemoci a z 5 jedinců se solitární formou plazmocyтому. WB-MR byla prováděna na přístroji Magnetom Avanti 1,5T pomocí virtuální celotělové maticové cívky s postupnou akvizicí v 7 etážích a v sekvencích T2 STIR a T1. Na základě počtu ložisek a charakteru difuzních změn bylo určeno stadium nemoci podle klasifikace D-S Plus a srovnáno s výsledky standardního stratifikačního systému podle D-S. Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí koeficientu Cohenovo kappa a McNemarova-Bowkerova testu ($p < 0,05$).

Výsledky: U 17 z 28 jedinců s MGUS (61 %) byla pomocí IMWG (International Myeloma Working Group) a/nebo WB-MR splněna kritéria transformace v MM. U 4 ze 17 jedinců (23 %) bylo zaznamenáno při použití stratifikačního systému D-S Plus vyšší stadium než podle systému D-S založeném na konvenční radiografii skeletu (KRS). Devět ze 14 jedinců (64 %) s MGUS v transformaci s negativitou KRS mělo pozitivní obraz při použití WB-MR. Charakter změn zjištěných při WB-MR vedl u 9 ze 17 nemocných s MM (53 %) k zahájení indukční chemoimuniterapie. Stratifikace podle D-S Plus rozčlenila 54 doposud neléčených nemocných s MM do stadií 1–3 (17 %, 33 % a 50 %), přičemž u 22 % došlo při srovnání s D-S standardním systémem k posunu do vyššího stadia choroby, u 9 % naopak k přefázení do stadia nižšího. U 13 % nemocných s MM bylo pomocí WB-MR rozpoznáno extramedulární, především paraspinální, šíření myelomového procesu. Z 5 nemocných s diagnózou SP byla u 2 rozpoznána pomocí WB-MR multifokální forma plazmocyтому.

Závěr: WB-MR je vysoce přínosná zobrazovací metoda s podstatně vyšší citlivostí než KRS, neboť umožňuje citlivé zhodnocení tíže a rozptřeni projevů myelomové kostní nemoci, jejího extraoseálního šíření a rozpoznání skutečně solitární formy plazmocyтому. Významně obohacuje standardní diagnostická kritéria používaná v odlišení stabilní formy MGUS od fáze její maligní transformace do MM. Stratifikační režim podle D-S Plus osvědčil praktický potenciál k začlenění do standardního algoritmu diagnostických a stratifikačních metod u MGUS a MM.

Klíčová slova: celotělová magnetická rezonance (WB-MR), monoklonální gamapatie nejistého původu (MGUS), mnohočetný myelom, solitární plazmocytom, stážovací systém Durie-Salmon Plus (D-S Plus).

SUMMARY

Ščudla V., Heřman M., Minařík J., Pika T., Hrbek J., Bačovský J.: Contribution of whole-body magnetic resonance in the diagnostics of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma

Objective: The aim of the study was to assess the significance of the whole-body magnetic resonance imaging (WB-MR) in resolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and initial, asymptomatic form of multiple myeloma (MM), in specification of MM stage, including the detection of extramedullary progression, as well as the diagnostics of solitary plasmocytoma (SP) and the evaluation of practical usefulness of the Durie-Salmon Plus staging system (D-S Plus).

Settings: 3rd Department of Internal Medicine, University Hospital, Medical Faculty of Palacky University, Olomouc.

Material and Methods: The analyzed 87 patient cohort consisted of 28 MGUS individuals, 54 patients with newly diagnosed MM and 5 patients with SP. WB-MR was evaluated using Magnetom Avanto 1,5T with the use of virtual whole body coil with sequential acquisition on 7 levels and 2 sequentions – T2 STIR and T1. Based on the number of lesions and the pattern of diffuse changes there was assessed the D-S Plus stage and compared with the results of the standard D-S stratification system. Statistical estimation was done using the Cohen kappa and McNemara-Bowker test at $p < 0.05$.

Results: In the group of 28 MGUS individuals, there were 17 (61%) patients fulfilling with the use of IMWG (International Myeloma Working Group) and/or WB-MR, criteria of transformation into the MM. In 4/17 (23%) individuals, there was described more advanced stage when comparing the stratification system D-S Plus to D-S system, based on the conventional radiography of the skeleton (CRS). Nine out of 14 (64%) individuals with transforming MGUS with negative radiological assessment had positive findings on WB-MR. The character of WB-MR findings led in 9/17 (53%) of the patients with MM to the initiation of the induction treatment. Stratification according to D-S Plus divided the 54 newly diagnosed patients with MM into stages 1-3 (17%, 33% and 50%). In 22% there was a shift into a higher stage using D-S Plus in comparison with D-S, in 9% of the patients the shift led to downstaging. In 13% of the MM patients there was described extramedullary, especially paraspinal propagation of the tumour. In 2 of the 5 SP patients there was recognized multifocal form using WB-MR.

Conclusions: WB-MR is a very contributive imaging method with substantially higher resolution than conventional radiography, because it is able to evaluate the grade and the extent of myeloma bone disease, extramedullary propagation as well as the true recognition of solitary form of plasmocytoma. It improves the standard diagnostic criteria using in differentiation of stable MGUS from the phase of malignant transformation into MM. The D-S Plus system proved practical potential for incorporation into the standard diagnostic and stratification algorithms in MGUS and MM.

Key words: whole-body magnetic resonance imaging (WB-MR), monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), multiple myeloma, solitary plasmocytoma, Durie-Salmon Plus (D-S Plus) staging system.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je neoplastický plazmocelulární stav vyznačující se proliferací a akumulací maligního plazmocelulárního klonu v kostní dřeni vedoucí mj. k rozvoji myelomové kostní nemoci (MKN), charakterizované přítomností osteolytických lézí převážně v axiální části skeletu, difúzní osteoporózou a vesměs i vývinem patologických zlomenin [1]. Rozvoj MKN je výslednicí dysbalace mezi zvýšenou aktivitou osteoklastů a aktivitou osteoblastů zprostředkovanou specifickými cytokiny a chemokiny, vedoucí k disharmonii kostní homeostázy a remodelace s rozpřažením procesů osteoresorpce a osteoformace. Zhodnocení stupně pokročilosti MKN je součástí diagnostických kritérií International Myeloma Working Group (IMWG) i klasických stážovacích kritérií podle Durieho-Salmona (D-S) [1, 2, 3], východiska prognostického hodnocení a individuálního výběru léčby včetně terapie bisfosfonáty [4]. Nízká senzitivita konvenční radiografie skeletu (KRS), způsobující podhodnocení stupně pokročilosti MKN, vedla k zavedení moderních zobrazovacích metod. Nejprve šlo o CT a ^{99m}Tc -MIBI scintigrafii skeletu, posléze o MR páteře a pánve a ^{18}F -FDG-PET/CT vyznačující se mnohem vyšší citlivostí v odhalení diskretních změn kostní struktury, mimodřeňového šíření, či dokonce hodnocení stupně aktivity myelomového procesu [5, 6, 7, 8, 9]. Poslední dvě zmíněné metody se staly základem stážovacího systému Durie-Salmon Plus (D-S Plus), založeného na zhodnocení počtu ložiskových změn skeletu a charakteru difúzních změn v kostní dřeni [10, 11, 12]. Dosavadní zkušenosti s vyšetřováním postižení skeletu pomocí MR u MM prokázaly její vysokou citlivost, dokumentovanou detekcí ≥ 3 mm lézí v oblasti páteře, pánve a hrudní kosti, v odlišení čerstvé „osteoporotické“ a „myelomové“ kompresivní zlomeniny obratle i v odhalení mimokostního šíření myelomového procesu [9, 13, 14, 15, 16].

Vzhledem k doposud jen omezeným zkušenostem s využitím celotělové formy MR (WB-MR) u MGUS a MM [5, 12, 16] soustředila se předložená studie na zhodnocení jejího diagnostického přínosu v odlišení MGUS od asymptomatické formy MM (AMM), potvrzení diagnózy solitárního plazmocytomu (SP) a na srovnání výsledků hodnocení stupně pokročilosti MM pomocí konvenčního stratifikačního systému podle Durieho-Salmona s hodnocením podle systému Durie-Salmon Plus [3, 10].

Soubor nemocných a použité metody

Analyzovaná 87členná sestava s monoklonální gamapatií (MG) byla tvořena 28 jedinci s MGUS, 54 nemocnými s MM vyšetřeny při diagnóze před za-

hájením indukční chemoterapie a 5 pacienti se SP (4 s kostní a 1 s extramedulární formou), splňujícími IMWG diagnostická kritéria [1, 2]. Věkový medián MGUS byl 64 roků (50–83 roků), poměr M/Ž byl 0,5, imunochemický typ IgG byl zastoupen v 82,1 % (n = 23), IgA v 17,9 % (n = 5) a poměr κ/λ byl 2,5. Nemocní se SP měli medián věku 53,5 roků (42–65 roků), poměr M/Ž byl 1,0, Mlg typu IgG byl zastoupen u 4, IgM u 1 nemocné, vesměs s velmi nízkými sérovými hladinami Mlg (negativita, stopy, 2,0, 2,6 a 6,0 g/l). V souboru 54 nemocných s MM byl věkový medián 64 roků (31–81 roků), poměr M/Ž 1,4, imunochemický typ IgG byl zastoupen v 64,8 % (n = 35), IgA v 16,6 % (n = 9), Bence-Jonesův ve 14,8 % (n = 8) a IgD typ ve 3,7 % (n = 2), poměr κ/λ byl 1,2. Ke zhodnocení stadia MM byl použit standardní systém podle Durieho-Salmona, vycházející z hodnoty Hb, vápníku, Mlg v séru a z radiografického vyšetření axiálního skeletu [1, 3]. Nemocní s AMM formou byli ponecháni bez léčby („wait and see“), nemocní se symptomatickou nebo progredující formou MM byli léčeni thalidomidem a dexametazonem v kombinaci s melfalanem, cyklofosfamidem nebo doxorubicinem (režimy MTD, CTD nebo TAD), popř. bortezomibem (režim BAD) a/nebo vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk podle doporučení České myelomové skupiny [1, 4].

Celotělové MR vyšetření bylo prováděno na přístroji Magnetom Avanto 1,5 T (Siemens, Erlangen, SRN) za pomoci virtuální celotělové maticové cívky (TIM – total imaging matrix). Postupná akvizice byla prováděna ve 4 etážích od bérků po kraniální část hrudníku v koronální rovině, dále byla zobrazena ve 2 úsecích celá páteř v sagitální rovině a v jedné etáži lebka v koronální i transverzální rovině. Ve všech 7 etážích byly zhotoveny 2 sekvence-T2 STIR (T2 „short tau inversion recovery“) a T1 („fast spin-echo“) sekvence bez použití kontrastní látky. Byly hodnoceny ložiskové léze a difúzní změny [10, 11, 12, 17], přičemž za myelomové byly považovány všechny léze hypersignální na STIR a hyposignální na T1 sekvencích, pokud nebyla zřejmá jejich jiná etiologie. Byl sledován celkový počet ložiskových lézí, ovšem při > 20 lézích v jedné etáži nebyly již léze numericky hodnoceny. Na páteři byla hodnocena jednotlivá ložiska, pokud byla ohraničitelná, plošné postižení obratle bylo hodnoceno jako jedno ložisko. Difúzní změny byly hodnoceny ve stupních: normální nálezy – homogenní intenzita signálu na obou sekvencích; osteopenie – plošné, skvrnitě a nepravidelně zvýšení intenzity signálu na STIR a snížení na T1 sekvencích; pestrý obraz – výraznější změny intenzity signálu než při osteopenii s náznakem ohraničování jednotlivých drobných ložisek nebo mnohočetná, drobná, „nepočítatelná“ ložiska do průměru 3 mm nebo obraz charakteru

„sůl a pepř“; výrazné postižení – celková výrazná difuzní změna intenzity signálu na obou typech sekvencí (obr. 1). Na základě kombinace počtu ložisek a stupně difuzních změn bylo určeno stadium Durie-Salmon Plus klasifikace (tab. 1) [10, 11, 17]. Ke statistickému hodnocení shody byl použit koeficient Cohenovo kappa, ke zhodnocení rozdílnosti McNemarův-Bowkerův test ($p < 0,05$).

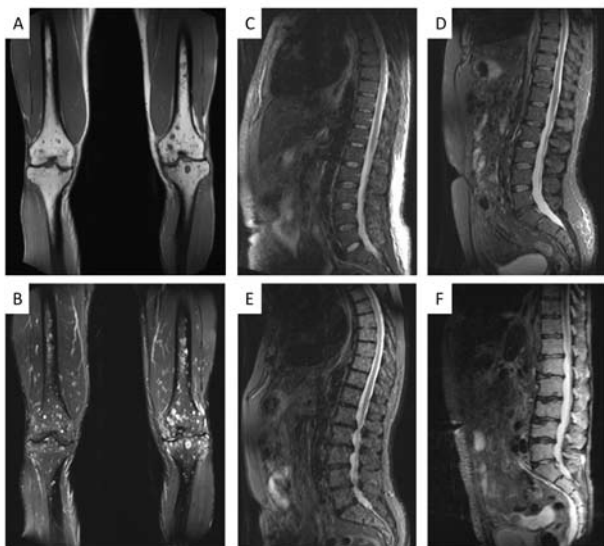


Fig. 1. Demonstration of MR imaging typical focal and diffuse skeletal lesions in multiple myeloma
 A. MR-T₁ hyposignal focal skeletal lesions
 B. MR-T₂ STIR hypersignal skeletal lesions
 C. MR-T₃ STIR normal/homogeneous picture of the vertebral bodies
 D. MR-T₂ STIR mild diffuse skeletal disease („osteopenia“)
 E. MR-T₂ STIR moderate skeletal picture (multiple small lesions, „peper and salt“ picture)
 F. MR-T₂ STIR severe diffuse/homogeneous signal intensity

Table 1. Durie-Salmon Plus staging system [10]

Classification	MR imaging
MGUS	All negative
Stage IA (asymptomatic smoldering MM)	Can have single plasmacytoma and/or limited diffuse disease on imaging
Stage IB	< 5 focal lesions and/or mild diffuse disease
Stage II A/B	5–20 focal lesions and/or moderate diffuse disease
Stage III A/B	> 20 focal lesions and/or severe diffuse disease
Substage A	Serum creatinine < 177 $\mu\text{mol/l}$ No extramedullary disease (EMD)
Substage B	Serum creatinine $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ Extramedullary disease (EMD)

MR – magnetic resonance imaging, MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance

Výsledky

Rozbor souboru s MGUS (medián sledování 56, rozmezí 6–392 měsíců) prokázal přínos použití WB-MR, především v případě změny klinicko-laboratorního obrazu (viz algoritmus testů pro diagnózu MM včetně

hladiny volných lehkých řetězců a aspirace či histobiopsie KD a výsledek KRS), vzbuzujícího podezření na maligní transformaci. Z 28 jedinců s MGUS splňovalo i nadále 11 jedinců IMWG kritéria stabilní formy MGUS potvrzené normálním nálezem při WB-MR (39 %), zatímco 17 nemocných (61 %) bylo zejména v důsledku positivity WB-MR přeřazeno do skupiny s transformací MGUS v MM, z nichž 15 jedinců přešlo do stadia 1A (54 %) a 2 do stadia 2A (7 %) při použití standardní D-S stratifikace. Srovnání výsledků stážování podle D-S a podle D-S Plus prokázalo shodu u 9 nemocných stadia 1A, 4 nemocní měli při použití klasifikace D-S Plus stadium vyšší (2krát 1B a 2krát 2A), u 3 bylo ale zaznamenáno stadium nižší (2krát 1B a 1krát dokonce MGUS), popsané rozdíly nebyly ale statisticky významné. Z 9 jedinců s MGUS a s negativitou KRS mělo 6 (67 %) přítomny ložiskové změny při použití WB-MR, zatímco v celém souboru 17 nemocných s MGUS v transformaci 14 pacientů (82 %). Nutno uvést, že u 7 ze 17 (41 %) nemocných s negativitou WB-MR byly prokázány pomocí KRS ložiskové změny v oblasti lebky.

Výsledky stratifikace, tj. zastoupení stadií 1–3 i podstadií A a B v souboru 54 nemocných s MM vyhodnocených s pomocí systému D-S a D-S Plus v období diagnózy nemoci, jsou vyjádřeny pomocí kontingenční tabulky (tab. 2). Statistická analýza prokázala významný stupeň neshody mezi stadii 1–3 vyhodnocenými pomocí stratifikace podle D-S vs D-S Plus s použitím koeficientu Cohenovo kappa ($p < 0,0001$), nikoliv ale při použití McNemarova-Bowkerova testu ($p = 0,152$). Při analýze podstadií A vs B vyhodnocených pomocí stratifikace podle D-S a D-S Plus byl zjištěn statisticky významný rozdíl pomocí koeficientu Cohenovo kappa ($p = 0,0001$) i McNemarova-Bowkerova testu ($p = 0,0001$). Podrobnější analýza ukázala, že u 12 nemocných (22,2 %) došlo po vyšetření WB-MR k přesunu do vyššího stadia (u 2 ze stadia 1A do 2A a u 10 ze stadia 2 do stadia 3), zatímco u 37 % (68,5 %) se výše stadia nezměnila, u 5 (9 %) došlo při použití systému D-S Plus naopak k přeřazení do nižšího klinického stadia (u 2 ze stadia 2 do stadia 1 a u 3 ze stadia 3 do stadia 2). Prakticky důležitým nálezem byl nižší výskyt osteolytických lézí při vyšetření pomocí WB-MR oproti KRS v oblasti lebky u 4 nemocných (7 %), ale i drobných osteolytických ložisek v oblasti femuru, humeru a klíčku u dalších 4 (7 %) z 54 nemocných s MM.

U 7 z 54 nemocných s MM (13 %) odhalila WB-MR různě rozsáhlé mimodřeňové šíření v různých oblastech osového skeletu: současná presakrální propagace plasmocytomu křížové kosti a intra- i extrakraniální šíření plasmocytomu v parieto-okcipitální oblasti; propagace plasmocytomu orbity do střední jámy lebni; intrakraniální propagace plasmocytomu temporo-parietální krajiny a paraspínální šíření při kompresivní zlomenině těla Th2; paraspínální propagace při patologické kompresivní zlomenině obratlového těla L2, L5 a plasmocytomu kosti křížové; extramedulární paraspínální a prevertebrální propagace s postižením svalových struktur při myelomové destrukci těla Th11 a presakrální propagace s postižením levého acetabula; paraspínální šíření v oblasti C1–C2; nitropánevní propagace plasmocy-

Table 2. Contingent tables of stages evaluated according Durie-Salmon and Durie-Salmon Plus staging systems Durie-Salmon PLUS

	1	2	3	Overall		A	B	Overall
Durie-Salmon								
1	n (%)	2 (3.7%)	0 (0.0%)	9 (16.7%)	A	30 (55.6%)	14 (25.9%)	44 (81.5%)
2	n (%)	13 (24.1%)	10 (18.5%)	25 (46.3%)	B	0 (0.0%)	10 (18.5%)	10 (18.5%)
3	n (%)	3 (5.6%)	17 (31.5%)	20 (37.0%)				
Overall	n (%)	18 (33.3%)	27 (50.0%)	54 (100.0%)	Overall n (%)	30 (55.6%)	24 (44.4%)	54 (100.0%)

Cohen kappa: $p = 0.0001$

Cohen kappa: $p = 0.0001$

Details on the diagonal contingent table (gray background) express the consensus of the various types of classification.

tomu kosti křížové. Změny podchycené pomocí WB-MR byly indikací k neurochirurgickému výkonu a/nebo ložiskové aktinoterapie s následnou intenzivní chemoterapií.

Provedení WB-MRI bylo přínosné i při vyšetření 5 nemocných s pracovní diagnózou solitárního plazmocytomu [1, 17]. U 3 nemocných, vyznačujících se solitárním postižením obratlového těla Th6, plazmocytomu 6. žebra vpravo a extramedulárního plazmocytomu levé orbity a přilehlé maxilární dutiny s propagací do příušní žlázy, byl v odstupu 1,1 a 69 měsíců od diagnózy SP potvrzen provedením WB-MRI solitární charakter procesu. U 4. nemocného s původní diagnózou solitárního nediferencovaného plazmocytomu nosohltanu řešeného exstirpací s následnou ložiskovou aktinoterapií a chemoterapií byl po 78 měsících prokázán ložiskový relaps s dalšími ložisky v oblasti levého bérce a stehenní kosti (tj. multifokální plazmocytom) a navíc i šjová lymfadenopatie s odhalením Castlemanova lymfomu. U 5. nemocného s histologickým průkazem plazmocytomu v chirurgickém resektátu hrudní kosti a s negativitou histobiopie kostní dřevě, elektroforézy séra, s normálními hladinami volných lehkých řetězců i negativitou $^{99}\text{Tc-MIBI}$ i $^{18}\text{F-FDG-PET/CT}$ byly prokázány s pomocí WB-MR difúzní i ložiskové léze v hlavici humeru a v oblasti pánve i kosti křížové.

Diskuse

Vyšetření pomocí MR je v současnosti nedílnou součástí diagnostického algoritmu MM, neboť umožňuje přímé zhodnocení charakteru a stupně myelomové infiltrace KD již před vývinem kostní destrukce a časněji než pomocí radiografického vyšetření skeletu [9, 17, 18, 19]. Umožňuje odlišení normální KD od kostní dřevě postižené myelomovým procesem (např. v případě kompresivní zlomeniny obratlového těla) a vyznačuje se pozitivitou u ~ 80% nemocných při diagnóze MM. MR je považována stále častěji za možný nový „zlatý standard“ a metodu volby při vyšetření páteře, pánve a hrudní kosti a při podezření na extraoseální šíření myelomového procesu [13]. Slabinou MR je nízká specifita s „nepatognomonickým obrazem“ v případě reaktivní hyperplazie KD, např. v rámci septického stavu,

závažná anémie a po léčbě granulocytárními růstovými působky [9, 17]. WB-MR založená na sekvenční celotělové multidetektorové analýze je mnohem citlivější než KRS se senzitivitou 70–89% a specificitou 80–83%, se schopností detekce ≥ 3 mm lézí [18, 20, 21, 22].

Nejčastější indikací WB-MR je diferenciací mezi MGUS a iniciální/asymptomatickou formou MM (stadium -1 podle D-S). I z analýzy našeho souboru 28 jedinců s MGUS vyplynulo, že WB-MR je vhodnou metodou přispívající k odlišení stabilní formy MGUS od MGUS v transformaci v MM. WB-MR se podílela v kontextu i dalších ukazatelů na potvrzení stabilní fáze MGUS u 39% jedinců a na rozpoznání 61% nemocných s AMM (z toho 50% ve stadiu 1-A a 11% ve stadiu 2 podle D-S). Nutno uvést, že vysoký záchyt maligní transformace MGUS v MM zaznamenaný v naší studii byl způsoben cílenou indikací WB-MR v selektované skupině nemocných s naléhavým podezřením na tento stav. Pouze v jednom případě vyzněla WB-MR negativně, a to i přes naplnění ostatních IMWG kritérií AMM. WB-MR je tedy v kontextu ostatních IMWG kritérií vyšetřením volby při podezření na možnost transformace MGUS v MM a u nemocných s průkazem ložiskových lézí východiskem změny postoje „wait and see“ k zahájení indukční terapie. WB-MR je indikována jako iniciální vyšetření nemocných s MGUS nebo MM, neboť téměř polovina zjištěných lézí uniká při MR vyšetření pouze páteře [12, 23]. Samotné klinické a laboratorní ukazatele neumožňují spolehlivé rozpoznání přítomnosti extraoseálních lézí. Časná detekce drobnoložiskových osteolytických lézí a/nebo infiltrativního postižení KD v rámci myelomového procesu prostřednictvím WB-MR patří ke klíčovým diferenciací diagnostickým znakům MGUS vs MM [24]. Abnormální, zejména ložiskový nález při použití MR u AMM je prediktorem krátkého intervalu do vývinu progresu („progression free survival“, PFS) a je proto považován za impuls k zahájení chemoterapie [25, 26].

V rámci stratifikace souboru 54 nepředléčených nemocných s MM bylo zjištěno, že systém D-S Plus, založený na WB-MR, se vyznačoval podstatně vyšším zastoupením nemocných v nejpokročilejším, tj. ve 3. stadiu MM než u systému podle D-S (50 vs 37%), což potvrzuje vysokou senzitivitu WB-MR. Do tohoto hodnocení zapadá i přesun 22% nemocných do vyš-

šího stadia nemoci („upstanding“), především ze stadia 2 podle D-S do stadia 3 podle D-S Plus, což spolu s celotělovým rozsahem vyšetření je z hlediska preciznosti hodnocení postižení skeletu a KD u MM neobvykle přínosné. To, že u 9% nemocných vedl systém D-S Plus ke snížení stadia nemoci, nasvědčuje tomu, že tíže MKN nemusí vždy odpovídat ostatním kritériím stratifikačních systémů. I v jedné z předchozích, obdobně koncipovaných studií byl zaznamenán významný přínos nálezu > 1 ložiskové léze (u 28% nemocných) pomocí WB-MR pro podchycení přechodu asymptomatické formy MM do formy symptomatické [21]. Mezi prognostické faktory délky PFS u MM patří rovněž difuzní infiltrace KD zjištěná pomocí MR, výše M-proteinu ≥ 40 g/l a > 20% infiltrace KD plazmatickými buňkami [21]. I v naší studii jsme zaznamenali, že slabší stránkou WB-MR je spolehlivá detekce osteolytických lézí v oblasti lebky, pažních a stehenních kostí, kde v příznivějším světle sejevila KRS, a měla by se proto v těchto lokalizacích nadále používat [9, 13, 17, 27]. U 13% našich nemocných s MM odhalila WB-MR v oblasti lebky, páteře a pánve extramedulární šíření myelomového procesu. Jde bezpochyby o jeden z nejvýznamnějších přínosů MR a o východisko cílené radioterapie či neurochirurgické intervence [28]. Je známo, že nález ložiskových lézí u asymptomatické formy MM má prognostický potenciál [21].

Diagnóza solitárního plazmocytomu je založena na průkazu jediné léze s biotickým průkazem infiltrace patologickými plazmocyty a nepřítomnosti monoklonálních plazmocytů v KD s chyběním některého z projevů příznakového souboru CRAB (tj. hyperkalcémie, renální insuficience, anémie a myelomového postižení skeletu) [2]. WB-MR je v potvrzení diagnózy kostní a extramedulární formy SP zcela zásadním vyšetřením. U 3 z 5 našich nemocných s diagnózou SP podle kritérií IMWG potvrdila WB-MR solitárnost i přesnou lokalizaci vedoucí k cílené ložiskové aktinoterapii, zatímco u dalších 2 nemocných

vedla k rozpoznání multifokální formy plazmocytomu. Schopnost rozpoznání okultních, KRS nepodchytitelných ložisek činí z WB-MR preferenční zobrazovací metodu nejen při diagnóze SP, ale i v rámci monitorování stavu s časnou detekcí případné kostní či extraoseální progresse. WB-MR je nutno v současnosti považovat za naprosto integrální součást diagnostického procesu u nemocných s podezřením na SP [29, 30].

Současné postavení WB-MR v rámci ostatních zobrazovacích metod vyplývá z tabelárního přehledu (tab. 3). Jak patrně, její jednoznačnou předností oproti ostatním celotělovým zobrazovacím metodám je vysoká senzitivita s přesnou anatomickou lokalizací strukturálních, a to i difuzních změn v KD, a to bez radiační zátěže organismu [31, 32]. Nevýhodou je ovšem časová náročnost, nemožnost hodnocení aktivity myelomového procesu a časné léčebné odezvy. Každá z diskutovaných celotělových ZM má u MM své specifické postavení i limitace, jež musí hodnotící radiolog i klinický lékař vzhledem ke stále širšímu využívání velmi dobře znát [33].

Závěr

Předložená studie potvrdila, že WB-MR je velmi citlivá celotělová zobrazovací metoda, převyšující díky schopnosti časného a citlivého rozpoznání strukturálních změn skeletu a KD (především v oblasti páteře, pánve a hrudní kosti) doposud standardně používanou KRS. WB-MR je v současnosti plně indikována v těchto situacích: rozlišení stabilní formy MGUS, zejména při podezření na maligní transformaci od iniciální/asymptomatické formy MM (stadium -1 podle D-S); odlišení asymptomatické fáze MM (stadium-1 podle D-S) od fáze aktivní/rozvinuté (stadia 2–3 podle D-S), vyžadující bezprostřední zahájení cytoredukční léčby; při podezření na extramedulární šíření myelomového procesu

Table 3. Comparison of the different imaging technologies [10]

	X-ray	MDCT	WB-MR	FDG-PET/CT	Tc-MIBI
SENSITIVITY	○/●	●●	●●●	●●●	●●
SPATIAL RESOLUTION	●	●●	●●●	●●	●
ACTIVITY	○	○	○	●●	●
Lesions < 1cm	●/○	●● (< 5 mm)	●	●	●
Focal lesions	●	●	●●	●●●	●/●●
Diffuse lesions	●	●	●●●	●●	●●●
EARLY DIAGNOSIS	○	○	●●	●●●	●●
Bone marrow	○	●/○	●●	●	●
Osteolytic lesions	●/○	●●	●	●●	○
SEPARATION MGUS AND MM	○	○	●●	●●	●
RESPONSE TO THERAPY	○	○	●/○	●●	●
AVAILABILITY	●●●	●	○/●	●	●●
ACQUISITION TIME	○	○	●●●	●●	●●
RADIATION (mSv)	●	●●●	○	●	○
COSTS	○	●/○	●●	●●●	●●

X-ray – radiographic survey; MDCT – multidetector computed tomography; WB-MR – whole-body magnetic resonance imaging; FDG-PET/CT – fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; Tc-MIBI-99mTc – methoxyisobutylisonitrile scintigraphy

a vyloučení postižení přilehlých struktur (např. míchy); k potvrzení diagnózy solitárního plazmocytomu vyloučením víceložiskového postihu. Jednoznačnou indikací k provedení WB-MRI je normální radiografický obraz skeletu při podezření na MM, popř. další diagnosticky nestandardní situace, např. podezření na nesekreční nebo oligosekreční MM, multifokální plazmocytom aj. V prakticky použitelné rovině se jeví stratifikační systém podle D-S Plus, vedoucí u významné části nemocných s asymptomatickou i s aktivní/rozvinutou formou MM oproti standardnímu stážovacímu systému podle D-S k posunu do vyššího stadia („upstanding“), což je důležité pro hodnocení prognózy i volbu vhodného léčebného postupu.

Literatura

- Hájek, R., Adam, Z., Maisnar, V. et al. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2009 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transfuze Hematol. dnes*, 2009, 15 (suppl. 2), s. 1–80.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 121, p. 749–757.
- Durie, B. G. M., Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975, 36, p. 842–854.
- Ščudla, V. *Současné možnosti léčby mnohočetného myelomu*. Remedica, 2009, 19, s. 410–419.
- Shortt, C. P., Gleeson, T. G., Breen, K. A. et al. Whole-body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR*, 2009, 192, p. 980–986.
- Fonti, R., Salvatore, B., Quarantelli, M. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT, ^{99m}Tc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J. Nucl. Med.*, 2008, 49, p. 195–200.
- Hur, J., Yoon, C. S., Ryu, Y. H. et al. Comparative study of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection of spinal bone marrow infiltration in untreated patients with multiple myeloma. *Acta Radiologica*, 2008, 46, p. 427–435.
- Mulligan, M. E., Badros, A. Z. PET/CT and MR imaging in myeloma. *Skeletal Radiol.*, 2007, 36, p. 5–16.
- Lütje, S., de Rooy, W. J., Croockewit, S., Koldam, E., Oyen, W. J. G., Raymakers, R. A. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann. Hematol.*, 2009, 88, p. 1161–1168.
- Durie, B. G. M. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon Plus staging system. *European Journal of Cancer*, 2006, 42, p. 1539–1543.
- Baur, A., Stäbler, A., Nagel, D. et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer*, 2002, 95, p. 1334–1345.
- Bäuerle, T., Hillengass, J., Fechtner, K. et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: Importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology*, 2009, 252, p. 477–485.
- 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, p. 50–55.
- Lecouvet, F. E., Malghem, J., Michaux, L. et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Brit. J. Haematol.*, 1999, 106, p. 35–39.
- Nekula, J., Mysliveček, M., Bačovský, J. et al. Magnetická rezonance a scintigrafie ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Čes. Radiol.*, 2004, 58, s. 65–70.
- Weininger, M., Lauterbach, B., Knop, S. et al. Whole-body MRI of multiple myeloma: Comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns. *Eur. J. Radiol.*, 2009, 69, p. 339–345.
- Dimopoulos, M., Terpos, E., Comenzo, R. L. et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009, 23, p. 1545–1556.
- Kreuzberg, B., Ferda, J. Celotělové vyšetření magnetickou rezonancí. *Čes. Radiol.*, 2007, 61, s. 351–363.
- Mysliveček, M., Nekula, J., Bačovský, J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 2006, 52, s. 46–54.
- Hur, J., Yoon, C. S., Ryu, Y. H., Yun, M. J., Suh, J. S. Efficacy of multidetector row computed tomography of the spine in patients with multiple myeloma: Comparison with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose – positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 2007, 31, p. 342–347.
- Hillengass, J., Fechtner, K., Weber, M. A. et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, p. 1606–1610.
- Ghanem, N., Lahrman, C., Engelhardt, M. et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur. Radiol.*, 2006, 16, p. 1005–1014.
- Walker, R., Barlogie, B., Haessler, J. et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, p. 1121–1128.
- Bellaiche, L., Laredo, J. D., Lioté, F. et al. Magnetic resonance appearance of monoclonal gammopathies of unknown significance and multiple myeloma. *Spine*, 1997, 22, p. 2551–2557.
- Vande Berg, B. C., Michaux, L., Lecouvet, F. E. et al. Nonmyelomatous monoclonal gammopathy: correlation of bone marrow MR images with laboratory findings and spontaneous clinical outcome. *Radiology*, 1997, 202, p. 247–251.
- Moulopoulos, L. A., Dimopoulos, M. A., Smith, T. L. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, p. 251–256.
- Mechl, M., Neubauer, J., Krejčířik, P., Sedláková, J. Celotělové vyšetření pomocí magnetické rezonance se zobrazením difuze u nemocných s mnohočetným myelomem – první zkušenosti. *Čes. Radiol.*, 2007, 61, s. 364–369.
- Vytřasová, M., Ščudla, V., Nekula, J. et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř. Lék.*, 2001, 47, s. 694–698.
- Vaniček, J., Krupa, P., Adam, Z. Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 2010, 56, s. 585–590.

30. **Dimopoulos, M. A., Moulopoulos, L. A., Maniatis, A., Alexanian, R.** Solitary plasmocytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, p. 2037–2044.
31. **Delorme, S., Baur-Melnyk, A.** Imaging in multiple myeloma. *Eur. J. Radiol.*, 2009, 70, p. 401–408.
32. **Schmidt, G. P., Reiser, M. F., Baur-Melnyk, A.** Whole-body imaging of bone marrow. *Sem. Musculoskeletal Radiol.*, 2009, 13, p. 120–133.
33. **Shortt, C. P., Fiona, C., Murray, J. G.** The role of whole-body imaging in the diagnosis, staging and follow-up of multiple myeloma. *Sem. Musculoskeletal Radiol.*, 2010, 91, p. 375–380.
- Podpora grantu IGA MZ ČR NR 9489, VVZ MSM 6198959205.
- Do redakce došlo dne 30. 11. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
III. interní klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz