

Znaczenie badań obrazowych w diagnostyce szpiczaka

Artur Jurczyszyn

Klinika Hematologii Szpital Uniwersytecki

31-501 Kraków, ul. Kopernika 17

tel. 601539077; e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

Wstęp

Szpiczak mnogi (multiple myeloma, MM) jest złośliwym nowotworem charakteryzującym się naciekaniem szpiku kostnego przez patologiczne plazmocyty, obecnością nieprawidłowej paraproteiny w surowicy i/lub moczu oraz powszechnie występującymi objawami w postaci osteolizy kostnej. Często występuje u pacjentów niewydolność nerek, hiperkalcemia oraz niedokrwistość. W niektórych przypadkach nie wszystkie te cechy są obecne i stąd mówimy o dużej heterogenności tego nowotworu. Szpiczak plazmocytowy pod postacią guzów szpiczakowych, czyli plasmocytoma solitare może umiejscawiać się poza szpikiem kostnym, zazwyczaj w części nosowej gardła, krtani oraz górnych dróg oddechowych. W niniejszym artykule przedstawiono diagnostyczną rolę oraz znaczenie obrazowania u pacjentów ze szpiczakiem w każdym stadium choroby, poczynając od wstępnej diagnozy. W rozpoznaniu nowotworu ważne jest, aby ustalić precyzyjnie stopień zaawansowania choroby. Osiąga się to dzięki badaniom diagnostycznym, do których należy biopsja szpiku kostnego, pomiar stężenia białka monoklonalnego wydzielanego do surowicy (paraproteina) i/lub do moczu (białko Bence–Jones'a) oraz obrazowanie układu kostnego w celu uzyskania dowodów na istnienie zmian osteolitycznych. Poniżej omówiono kolejno zalecane zastosowanie każdej metody obrazowania. Podsumowanie zaleceń przedstawiono na Rycinie 1.

Chociaż badanie radiologiczne układu kostnego jest powszechnie akceptowaną standardową i technicznie nieskomplikowaną metodą obrazowania u pacjentów ze szpiczakiem, to należy pamiętać o wpływie tego rodzaju oraz innych badań obrazowych na chorego. Przed przeprowadzeniem badania należy zapewnić pacjentowi odpowiedni komfort poprzez podanie środków przeciwbólowych lub uspokajających. Po wstępnym badaniu podmiotowym i przedmiotowym optymalnym rozwiązaniem jest, by wszelkie kolejne obrazowania omówić podczas spotkania zespołu interdyscyplinarnego, w skład którego wchodzi doświadczony radiolog i hematolog. W niektórych przypadkach konieczne może być zalecenie ze strony ortopedy lub neurochirurga, którzy określą potrzebę chirurgicznej stabilizacji kości potencjalnie wrażliwych na złamanie. Najbardziej optymalne dla chorego jest kompleksowe i interdyscyplinarne zajęcie się całością problemów klinicznych, które może wywołać szpiczak. Ważna jest bliska współpraca hematologa z nefrologiem, radioterapeutą, ortopedą oraz innymi specjalistami w kwestii najlepszego leczenia nowotworu.

Radioobrazowanie układu kostnego – badania radiologiczne kości

Badanie radiologiczne układu kostnego jest standardową metodą diagnostyczną. Istnieje wyraźny związek pomiędzy zaawansowaniem choroby (liczba zmian litycznych u chorego) oraz ilością masy nowotworowej w momencie rozpoznania (Durie i Salmon, 1975). Radioobrazowanie jest powszechnie dostępne, umożliwia uwidocznienie dużych obszarów układu kostnego i może identyfikować długie kości potencjalnie zagrożone złamaniami w miejscach osteolizy. U prawie 80% pacjentów ze szpiczakiem badanie radiologiczne kości płaskich dostarcza dowodów na zajęcie układu kostnego procesem chorobowym. Zmiany głównie dotyczą: kręgosłupa u 66% pacjentów, żeber u 45%, czaszki u 40%, barku u 40%, miednicy u 30% oraz kości długich u 25% (Collins, 1998).

Skala oceny ryzyka złamań patologicznych kości (Tabela I) została opracowana celem optymalnej kwalifikacji chorych do zabiegów ortopedycznych oraz do ewentualnej radioterapii (Mirels, 1989). Pacjenci nie wykazujący objawów klinicznych, lecz u których badanie radiologiczne wykazało chorobę kości (co najmniej jedna zmiana lityczna) narażeni są na duże ryzyko postępu choroby z medianą czasu progresji wynoszącą osiem miesięcy (Dimopoulos i wsp., 1993). Zgodnie z nową Międzynarodową Klasyfikacją (International Myeloma Working Group, 2003), chorzy z chorobą kości klasyfikowani są jako 'objawowi' i wymagający leczenia nawet przy braku symptomów klinicznych.

Główną wadą radioobrazowania jest względnie mała czułość tej metody, pozwalająca na uwidacznianie jedynie zmian litycznych w przypadku utraty co najmniej 30% kości gąbczastej (Snapper i Khan, 1971). Ponadto, technika ta dostarcza nieadekwatnej oceny uogólnionej osteopenii (Scane i wsp., 1994) i cechuje się niewielką specyficznością. Badanie radiologiczne może uwidaczniać niespecyficzne nieprawidłowości wymagające dalszej identyfikacji innymi metodami, np. za pomocą tomografii komputerowej, a niektóre części układu kostnego trudno jest precyzyjnie ocenić (np. mostek, żebra i łopatki). Stwierdzono, że radioobrazowanie układu kostnego umożliwia bardziej dokładną ocenę stanu zaawansowania zajęcia kości u pacjentów ze szpiczakiem niż ograniczone obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (Lecouvet i wsp., 1999). U chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą obrazowanie układu kostnego powinno obejmować tylny-przedni rzut (PA) klatki piersiowej, przednio-tylny (AP) i boczne rzuty odcinka szyjnego kręgosłupa (w tym projekcja przy otwartych ustach), widok piersiowej i lędźwiowej części kręgosłupa, kości ramiennych i udowych, przednio-tylny AP oraz boczny rzut czaszki oraz przednio-tylny AP

rzut miednicy.

Obrazowanie przy wykorzystaniu rezonansu magnetycznego (MR)

W przypadku podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy, obrazowanie przy wykorzystaniu rezonansu magnetycznego jest techniką z wyboru (Joffe i wsp., 1988). Rezonans magnetyczny umożliwia uwidocznienie dużych mas szpiku kostnego bez ekspozycji na promieniowanie, dlatego obrazowanie MR stało się preferowaną metodą w ocenie patologicznych zmian w obrębie szpiku. Opracowano wiele technik obrazowania MR o znaczeniu pomocniczym w ocenie szpiku kostnego w nowotworach hematologicznych (Moulopoulos i Dimopoulos, 1997). Obraz uzyskany w MR zależy od obecności i względnych proporcji kości gąbczastej, związanych z wiekiem zmian poziomu tłuszczu i wody w tkankach, szczególnie w drugiej dekadzie życia. Fizjologiczne zastępowanie czerwonego szpiku tkanką tłuszczową rozpoczyna się w obszarach peryferyjnych szkieletu kończyn i postępuje w kierunku centralnym, uzyskując stan prawidłowy dla osoby dorosłej około 20 roku życia. Proces zastępowania czerwonego szpiku kostnego żółtym postępuje jednak przez całe dorosłe życie i może przyjmować model rozproszony lub ogniskowy (Ricci i wsp., 1990).

Typowe zmiany związane ze szpiczakiem cechuje niska intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych oraz wysoka intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych i w obrazach sekwencji STIR (ang. *short time inversion recovery*) (Libshitz i wsp., 1992) oraz ogólnie wzmocnienie sygnału po podaniu gadoliny. Wyróżnia się cztery rodzaje obrazu zajęcia kości w szpiczaku uwidocznione metodą MR. Obraz prawidłowego szpiku uzyskuje się przy rozpoznaniu w przypadku 50–75% nie leczonych pacjentów sklasyfikowanych do I stadium wg skali Durie–Salmona i u 20% nie leczonych pacjentów znajdujących się w III stadium (Moulopoulos i wsp., 1992). Inne obrazy szpiku w przypadku choroby nie leczonej to nacieki ogniskowe, rozsiane i różnorodne. Niewielka masa nowotworowa jest zwykle związana z prawidłowym obrazem MR, natomiast podejrzenie dużej masy nowotworowej istnieje, gdy w obrazach T1-zależnych uzyskuje się hipointensywne zmiany rozsiane, rozsiane hiperintensywne zmiany w obrazach T2-zależnych i wzmocnienie obrazu po wstrzyknięciu gadoliny. W związku z tym głównym problemem metodologicznym w obrazowaniu MR jest brak specyficzności uzyskanych wyników. Obraz diagnostyczny może wskazywać na obecność zmian ogniskowych lub rozsianych, odchylenia od normy lub inne procesy chorobowe lub fizjologiczne takie jak wysycenie żelazem (Isoda i wsp., 2001), depozyty amyloidów (Baur i wsp., 1998) lub reaktywna hiperplazja szpiku. W różnych badaniach oceniano wartość rokowniczą obrazów szpiku kostnego uzyskanych metodą MR.

U chorych z pojedynczymi zmianami litycznymi uwidocznionymi w badaniu radiologicznym, u których wykryto dalsze zmiany w obrazowaniu MR choroba postępuje szybciej i wymagają oni odpowiedniego leczenia. (Moulopoulos i wsp., 1995; Van de Berg i wsp., 1996). Metoda MR może wykryć nacieki szpiku kostnego u 29 – 50% chorych w I stadium choroby wg skali Durie–Salmona i z ujemnym wynikiem radioobrazowania (Baur-Melnyk i wsp., 2005). Chorzy z zaawansowaną chorobą i prawidłowym obrazem MR otrzymujący konwencjonalną dawkę chemioterapii reagują lepiej na leczenie i mają dłuższy okres przeżycia w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono rozsiane lub ogniskowe nieprawidłowości w obrazie MR (Lecouvet i wsp., 1998a). Wykrycie ponad dziesięciu zmian w obrazach MR kręgosłupa u pacjentów z zaawansowanym stadium szpiczaka wiązało się z 10-krotnie wyższym ryzykiem złamania niż u pacjentów z prawidłowym obrazem lub mniej niż dziesięcioma zmianami w obrazie MR (Lecouvet i wsp., 1997). Na podstawie obrazowania MR nie można przewidzieć ryzyka i zagrożenia złamania kości (Lecouvet i wsp., 1998b).

Rodzaj zajęcia szpiku widoczny na obrazach MR, w przypadku szpiczaka, ma także znaczenie rokownicze, ponieważ nacieki ogniskowe i rozsiane wiążą się z większą masą nowotworu (Moulopoulos i wsp., 1992, 2005; Carlson i wsp., 1995; Lecouvet i wsp., 1998a). Metoda MR uwidacznia zwykle więcej zmian szpiku w obrębie kręgosłupa i miednicy niż konwencjonalne badanie radiologiczne u pacjentów z nowotworowymi naciekami w szpiku (Ludwig i wsp., 1987; Terti i wsp., 1995; Lecouvet i wsp., 1999). Przesiewowe badania MR kręgosłupa oraz miednicy wykrywają zmiany, które w radioobrazowaniu są utajone u 80% chorych. U takich pacjentów, jeśli są oni poddani tylko radioterapii, dochodzi do szybszej progresji ogólnoustrojowej choroby niż u pacjentów z ujemnym wynikiem diagnostycznym obrazowania MR (Moulopoulos i wsp., 1993; Soutar i wsp., 2004).

U około 1-2% pacjentów występuje niewydzielnicza postać szpiczaka tzn. nie wykrywa się u nich białka monoklonalnego ani w surowicy ani w moczu. U dużej części tych chorych mogą jednak występować wykrywalne wolne lekkie łańcuchy w surowicy, co umożliwia monitorowanie choroby. Obecnie brak jest wystarczających dowodów, aby zalecać obrazowanie MR w ramach monitorowania pacjentów z postacią niewydzielniczą choroby. Postęp technologiczny w obrazowaniu MR dotyczy głównie zwiększenia potencjalnego zastosowania tej metody w określaniu stadium zaawansowania szpiczaka. Obrazowanie MR rzeczywiście uzupełnia skalę oceny zaawansowania wg Durie-Salmona Plus, w której stadium B dotyczy przypadków z dodatkowymi zmianami litycznymi ujawnionymi w badaniach obrazowych takich jak radiologiczne czy skanowanie PET i/lub przy obecności łagodnych, umiarkowanych i ciężkich postaci nacieków kręgosłupa w

obrazie MR (Durie i wsp., 2003). W skali tej liczba zmian litycznych jest określana jako stopień rozszianych nacieków szpiku, a ich obecność może prowadzić w klasyfikacji do wyższego stadium wg skali klasycznej Durie-Salmona i może zmienić sposób leczenia (Mulligan, 2005). Trwają badania porównujące metody MR i PET-CT, jednak obrazowanie MR, jeśli uzyska równoważną czułość i specyficzność, będzie korzystniejsze ze względu na brak ekspozycji na promieniowanie. Obecnie wadami obrazowania całego ciała metodą STIR MR są brak powszechnej dostępności do skanowania, jak również problem interpretacyjny z wykrywaniem nieoczekiwanych oraz potencjalnie niezwiązanych ze szpiczakiem nieprawidłowości. Zasada metody STIR polega na tłumieniu sygnału z wybranej tkanki. W sytuacji badania szpiku kostnego supresji poddawany jest sygnał tkanki tłuszczowej, która uwidacznia się na „czarno” (mała intensywność sygnału). Ponieważ procesy patologiczne, w tym nacieki szpiczakowe, powodują zwiększenie gęstości wody (protonów), metoda STIR pozwala na uzyskanie dużego kontrastu między szpikiem żółtym a zmianami patologicznymi. Należy pamiętać, że szpik czerwony w tej metodzie wykazuje dużą intensywność sygnału. Reasumując należy zaznaczyć, iż obrazowanie MR w nagłych przypadkach jest procedurą diagnostyczną z wyboru stosowaną do oceny podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy u chorych na szpiczaka nawet przy braku obniżenia wysokości trzonu kręgowego. Obrazowanie całego kręgosłupa metodą MR należy wykonać, poza zdjęciem rtg układu kostnego, jako część oceny stadium zaawansowania u wszystkich chorych z wyraźnie izolowanym guzem szpiczakowym kości, niezależnie od umiejscowienia zmian. Obrazowanie MR należy zastosować w celu wyjaśnienia niejednoznacznych wyników uzyskanych metodą CT, ponieważ obie te metody obrazowania dostarczają wzajemnie uzupełniających się informacji.

Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (CT) jest doskonałym narzędziem diagnostycznym w wielu sytuacjach klinicznych. Jak dotąd, ze względu na wysoki poziom ekspozycji na promieniowanie, metoda CT nie może być stosowana w celach przesiewowych, chociaż techniki CT bazujące na niskich dawkach promieniowania są opracowywane jako potencjalna alternatywa radioobrazowania (Horger i wsp., 2005). Konwencjonalna metoda CT wykazuje się wyższą czułością niż badanie radiologiczne w wykrywaniu małych zmian litycznych i może dokładnie uwidocznić obecność oraz rozmiar pozakostnych zmian chorobowych. Metoda ta ma wysoką wartość predykcyjną w wyjaśnianiu podejrzanych

obszarów uwidocznionych w badaniach radiologicznych lub miejsc objawowych dla których zdjęcia radiologiczne nie ujawniły nieprawidłowości i dostarcza ważnych informacji dotyczących ucisku na ważne życiowo narządy (np. rdzeń kręgowy). Metoda CT jest ponadto przydatna w ocenie obszarów układu kostnego będących przedmiotem klinicznego zainteresowania i których nie można dokładnie uwidocznic na zdjęciach rtg, np. obrazowanie klatki piersiowej metodą CT w kierunku zmian w żebrach i mostku. Tomografia komputerowa ma praktyczne zalety w zakresie wykonywania celowanej biopsji aby pobrać materiał do badania histopatologicznego (Kyle, 1985) i stanowi podstawę planowania radioterapii oraz leczenia chirurgicznego (Walker i wsp., 2003). Metoda CT umożliwia także identyfikację uszkodzeń kości w przypadkach kiedy obraz MR daje wynik ujemny, a zatem dostarcza uzupełniających informacji w zakresie obrazowania (Lecouvet i wsp., 2001). Ponadto obrazowanie metodą CT w nagłych przypadkach pozwala na ustalenie obecności podejrzanego ucisku na rdzeń kręgowy, kiedy nie jest możliwe obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego ze względu na nietolerancję tej metody przez pacjenta lub przeciwwskazania np. metaliczne ciała obce w organizmie lub rozrusznik serca. Tomografię komputerową kręgosłupa można wykonywać w celu wyjaśnienia potencjalnej obecności uszkodzeń kości w przypadkach wątpliwości klinicznych przy ujemnych wynikach rezonansu magnetycznego. CT należy stosować w celu wyjaśnienia niejednoznacznych wyników zdjęć radiologicznych takich jak podejrzan zmiany lityczne, szczególnie w częściach szkieletu trudnych do uwidocznienia w obrazie rentgenowskim np. żebra, mostek i łopatki.

Scyntygrafia kości

Scyntygrafia kości jest techniką obrazową, w której stosuje się znakowanie technetem ⁹⁹ związków fosforowych, włączanych do obszarów kości o podwyższonej mineralizacji. Z powodu nadmiernej resorpcji kości oraz braku aktywności osteoblastycznej cechującej zmiany lityczne w szpiczaku, scyntygrafia kości ma mniejszą czułość niż konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie w wykrywaniu zmian osteolitycznych (Bataille i wsp., 1982; Ludwig i wsp., 1982). Niemniej jednak scyntygrafia kości może być pomocna w ocenie obszarów szkieletu, które nie są dobrze uwidocznione na zdjęciach radiologicznych, np. żeber i mostka (Ludwig i wsp., 1982; Otsuka i wsp., 1993). W rzeczywistości jednak wynik badania scyntygraficznego kości w przypadku szpiczaka jest prawidłowy lub może uwidaczniać obszary zmniejszonego wychwyty reprezentujące destrukcję kostną i zastąpienie kości nowotworowymi plazmocydami. Z tego powodu metoda ta jest mało przydatna w ocenie zmian

związanych ze szpiczakiem i aktualnie nie jest zalecana w diagnostyce obrazowej.

Skanowanie DEXA - densytometria

Skanowanie przy użyciu dwóch różnych dawek promieniowania (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*, DEXA) zostało uznane przez Światową Organizację Zdrowia za złoty standard w rozpoznawaniu osteoporozy (Kanis i Gluer, 2000) oraz ocenie ryzyka złamań w łagodnych zmianach osteoporotycznych (Marshall i wsp., 1996). Metoda obejmująca ocenę gęstości kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, bioder oraz częściach dystalnych kończyn górnych jest szybkim nieinwazyjnym badaniem z zastosowaniem niskiej dawki (<1 μ SV) promieniowania (Lewis i wsp., 1994). Na wynik BMD może jednak wpływać spondyloza, osteofity w kręgosłupie (Masud i wsp., 1993) i obniżenie trzonu kręgu, co stwarza problemy metodologiczne w zastosowaniu densytometrii u chorych na szpiczaka. Nowsze skanery są bardziej zaawansowane z unowocześnioną wizualizacją kręgosłupa i pozwalają na ocenę BMD kręgów w rzucie bocznym przy ułożeniu pacjenta w pozycji na wznak. Ostatnie doniesienia wykazały, że obniżone BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa przy badaniu w chwili rozpoznania jest związane z podwyższonym ryzykiem wczesnych złamań trzonu kręgu (Abildgaard i wsp., 2004), jednak wymaga to potwierdzenia w dalszych pracach klinicznych. Obecnie nie są dostępne żadne wiarygodne dane kliniczne dotyczące zastosowania metody DEXA w różnicowaniu łagodnej osteoporozy i osteolizy wywołanej przez szpiczaka. Duże różnice w wyniku BMD uzyskanym dla poszczególnych kręgów mogą wskazywać na miejscową osteolizę spowodowaną szpiczakiem, jednak brak jest opublikowanych danych, które by to należycie potwierdzały. Należy pamiętać, że osteopenia nie występuje u wszystkich pacjentów ze szpiczakiem i często ogranicza się do kości aktywnych krwiotwórczo. Chociaż badanie w odcinkach dalszych kończyn jest łatwe do wykonania u pacjentów ze szpiczakiem, a liczba zakłócających nieprawidłowości niska, to metoda DEXA nie pozwala jednak na badanie zmian BMD wywołanych szpiczakiem. W związku z tym nie zaleca się rutynowej oceny gęstości mineralizacyjnej kości z powodu trudności metodologicznych techniki i powszechnego zastosowania bisfosfonianów u wszystkich chorych z objawami szpiczaka.

Skanowanie PET i MIBI

Pozytronowa tomografia emisyjna (PET) jest techniką obrazowania, w której wykorzystuje się pozytrony jako znaczniki radioaktywne, a reakcję anihilacji anty-elektronów w celu lokalizacji tych znaczników. Pacjentowi, któremu wykonuje się skanowanie tomografem

podaje się iniekcję z radiofarmaceutykiem zawierającym znacznik o zdolności emisji pozytronowej np. ^{18}F . Procedura skanowania trwa około 10–40 minut. Najpopularniejszym stosowanym radiofarmaceutykiem jest 2-fluoro-2-deoksy-D-glukoza (18-FDG).

Doświadczenia kliniczne w zakresie obrazowania PET u pacjentów z dyskracją komórek plazmatycznych stale są doskonalone. Obrazowanie PET może wykryć wczesne stadia zmian szpiku kostnego u pacjentów z izolowanym szpiczakiem plazmocytowym (Kato i wsp., 2000; Schirrmester i wsp., 2002), jest przydatne w ocenie zakresu choroby aktywnej, wykrywaniu pozaszpikowych zmian lub ocenie odpowiedzi chorego na leczenie (Jadvar i Conti, 2002; Orchard i wsp., 2002; Bredella i wsp., 2005). Obecność pozaszpikowego wychwytu spowodowana zmianami szpiczakowymi podczas rozpoznania jest niekorzystnym wskaźnikiem rokowniczym (Durie i wsp., 2002). Obrazowanie PET z dużą wiarygodnością wskazuje na aktywną postać szpiczaka na podstawie wychwytu FDG i wspiera rozpoznanie gammapatii o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) na podstawie ujemnego wyniku badania (Durie i wsp., 2002). Główną wadą skanowania PET jest ograniczona rozdzielczość przestrzenna, koszt badania oraz słaba dostępność metody. Zmiany lityczne o wielkości poniżej jednego centymetra obserwowane na zdjęciach rtg mogą być niezauważalne na skanie PET (Bredella i wsp., 2005). Sposobem na rozwiązanie problemu ograniczonej rozdzielczości przestrzennej jest zastosowanie rozproszonego skanowania dzięki połączeniu metody PET i CT. W rozproszonym skanowaniu połączoną metodą PET/CT choremu podaje się iniekcję z FDG na około jedną godzinę przed pozyskaniem obrazu. Po ułożeniu pacjenta na stole skanera pozyskuje się wstępny obraz w celu określenia zakresu badania dla pozyskania obrazu PET/CT (zwykle od uszu do bioder). Następnie wykonuje się spiralne obrazowanie metodą CT, po czym skaner powraca do pozycji wyjściowej i rozpoczyna się skanowanie PET. Bezpośrednio po uzyskaniu obrazu PET następuje rekonstrukcja obrazu oraz połączenie danych z obrazowania PET i CT. Czas potrzebny do wykonania skanowania PET/CT (około 30 minut) jest krótszy niż samo skanowanie PET (około 1 godzina). Metoda ta umożliwia uzyskanie imponujących obrazów trójwymiarowych po zakończeniu badania, jednak odbywa się to kosztem wprowadzenia wyższej dawki promieniowania (Kluetz i wsp., 2000). Należy pamiętać, że fałszywie dodatnie wyniki skanowania PET mogą wynikać ze zmian zapalnych związanych z infekcją (Mahfouz i wsp., 2005), chemioterapią w ciągu czterech poprzedzających tygodni lub uprzednio prowadzoną radioterapią (Juweid i Cheson, 2006). Badania nad skanowaniem PET oraz połączonym skanowaniem PET-CT w szpiczaku są obecnie w fazie rozwoju i jest zbyt wcześnie na wyciąganie ostatecznych wniosków co do znaczenia tego badania

diagnostycznego w leczeniu szpiczaka.

Obrazowanie z użyciem izotopu technetu (MIBI) jest alternatywną procedurą obrazowania nuklearnego. Używa się w niej metoksy-izobutylo-izonitrylu znakowanego technetem⁹⁹ (Tc-99m sestamibi) w celu identyfikacji obszarów aktywnej choroby w wielu nowotworach, w tym również innych dyskrazjach plazmocytowych. Na temat przydatności metody MIBI opublikowano więcej informacji niż na temat obrazowania PET w szpiczaku, jednak technika ta nie ma szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej. Dowody uzyskane z różnych badań nad obrazowaniem MIBI u chorych na szpiczaka sugerują, że wychwyty Tc-99 jest skorelowany z zaawansowaniem choroby (el-Shirbiny i wsp., 1997; Alexandrakis i wsp., 2001) i może być to związane z innymi parametrami aktywności nowotworu takimi jak stężenie białka C reaktywnego i β_2 mikroglobuliny (Alexandrakis i wsp., 2001). Ponadto metoda ta cechuje się wysoką czułością (90–100%) i specyficznością (88–93%) w wykrywaniu zmian kostnych u chorych na szpiczaka oraz dobrą ujemną wartością predykcyjną odnośnie MGUS (Balleari i wsp., 2001; Svaldi i wsp., 2001; Martin i wsp., 2005). Schemat wychwyty technetu Tc-99m (rozsiany lub ogniskowy) posiada dodatkową wartość w stosunku do znanych zmiennych rokowniczych, takich jak stężenie białka C reaktywnego (Pace i wsp., 2001), przy czym wychwyty o charakterze ogniskowym silniej wskazują na aktywnego szpiczaka niż wychwyty rozsiane (Nandurkar i wsp., 2006). Obrazowanie MIBI pozwala na wykrywanie dodatkowych zmian w porównaniu z rTg układu kostnego (Alper i wsp., 2003), jednak wykazano, że metoda ta nie szacuje odpowiednio zakresu zmian w obrębie kręgosłupa u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z obrazowaniem kręgosłupa metodą MR (Mirzaei i wsp., 2003). W badaniu porównującym zastosowanie metody MIBI i PET u chorych na szpiczaka okazało się, że obrazowanie MIBI wykrywało dodatkowe miejsca objęte chorobą w porównaniu ze zdjęciem radiologicznym układu kostnego i więcej miejsc chorobowo zmienionych niż w obrazowaniu PET, a wynik MIBI w lepszym stopniu był skorelowany z wielkością nacieku wykazaną w biopsji szpiku niż metodą PET (Mileshkin i wsp., 2004). W niedawno przeprowadzonym badaniu obejmującym dwunastu chorych na szpiczaka wykazano, że metoda PET jest lepsza od obrazowania MIBI i pozwala na wykrycie 100% przypadków zmian w szpiku kostnym w porównaniu z 80% dla MIBI, 89•5% zmian tkanek miękkich (68•4% dla MIBI) i 93•3% zmian w układzie kostnym (80% dla MIBI) (Hung i wsp., 2005). Wydaje się, iż dowody na czułość skanowania metodą PET są najbardziej przekonujące, jeśli chodzi o chorobę zlokalizowaną pozaszpikowo. W związku z tym uzasadnione jest zastosowanie skanowania PET w takich okolicznościach w celu uściślenia zakresu choroby

zlokalizowanej pozaszpikowo, w przypadkach kiedy inne techniki obrazowania nie dały jasnego obrazu sytuacji. Jeśli została podjęta decyzja o wykonaniu skanowania PET, należy unikać przeprowadzania badania w ciągu czterech tygodni po chemioterapii i trzech miesiące po radioterapii.

Podsumowanie

Konwencjonalna metoda badania radiologicznego układu kostnego charakteryzuje się małą czułością i specyficznością. Ponadto jest czasochłonna oraz nie daje pewności odnośnie obecności zmian osteolitycznych, ponieważ zmiany chorobowe mogą być niewidoczne lub trudno dostrzegalne. Metoda CT jest skuteczniejsza w wykrywaniu nacieków ogniskowych oraz złamań. Pozwala przewidywać, które kości są wysoce zagrożone złamaniem co umożliwia ich zapobiegawczą stabilizację. Metoda MR cechuje się wysoką czułością i specyficznością w wykrywaniu nacieków rozsianych i ogniskowych oraz jest szczególnie wartościowa w ocenie stanu kręgosłupa w przypadkach podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy. Dzięki postępom w technologii, obrazowanie całego ciała metodą MR można przeprowadzić, we względnie krótkim czasie, co jest optymalne dla chorego na szpiczaka. Wykazano, że diagnozowanie PET/CT z zastosowaniem kontrastu 18-FDG jest metodą czułą w wykrywaniu choroby u pacjentów z MM, zarówno przed leczeniem w stadium początkowym jak i po przeprowadzonej terapii. Metoda ta jest jednak nadal względnie kosztowna i wciąż trudno dostępna, lecz bardzo polecana przy podejrzeniu obecności guzów szpiczakowych w pozaszpikowej lokalizacji. W ostatnich latach dokonał się bardzo znaczny postęp w leczeniu szpiczaka. Niemniej jednak nadal nie do końca wiadomo, w jaki sposób wykorzystać optymalnie postęp w technologii obrazowania w powiązaniu z nowymi metodami terapeutycznymi. Ta dziedzina wymaga kolejnych badań oraz doświadczeń klinicznych.

Piśmiennictwo

- Abildgaard, N., Brixen, K., Eriksen, E.F., Kristensen, J.E., Nielsen, J.L. & Heickendorff, L. (2004) Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica*, 89, 567–577.
- Alexandrakis, M.G., Kyriakou, D.S., Passam, F., Koukouraki, S. & Karkavitsas, N. (2001) Value of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of bone lesions in multiple myeloma: comparison with Tc-99m methylene diphosphonate. *Annals of Hematology*, 80, 349–353.
- Alper, E., Gurel, M., Evrensel, T., Ozkocaman, V., Akbunar, T. & Demiray, M. (2003) 99mTc-MIBI scintigraphy in untreated stage III multiple myeloma: comparison with X-ray skeletal survey and bone scintigraphy. *Nuclear Medicine Communications*, 24, 537–542.
- Angtuaco, E.J., Fassas, A.B., Walker, R., Sethi, R. & Barlogie, B. (2004) Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology*, 231, 11–23.
- Balleari, E., Villa, G., Garre, S., Ghirlanda, P., Agnese, G., Carletto, M., Clavio, M., Ferrando, F., Gobbi, M., Mariani, G. & Ghio, R. (2001) Technetium-99m-sestamibi scintigraphy in multiple myeloma and related gammopathies: a useful tool for the identification and follow-up of myeloma bone disease. *Haematologica*, 86, 78–84.
- Bataille, R., Chevalier, J., Rossi, M. & Sany, J. (1982) Bone scintigraphy in plasma-cell myeloma. A prospective study of 70 patients. *Radiology*, 145, 801–804.
- Baur, A., Stabler, A., Lamerz, R., Bartl, R. & Reiser, M. (1998) Light chain deposition disease in multiple myeloma: MR imaging features correlated with histopathological findings. *Skeletal Radiology*, 27, 173–176.
- Baur-Melnyk, A., Buhmann, S., Durr, H.R. & Reiser, M. (2005) Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *European Journal of Radiology*, 55, 56–63.
- Bredella, M.A., Steinbach, L., Caputo, G., Segall, G. & Hawkins, R. (2005) Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 184, 1199–1204.
- Carlson, K., Astrom, G., Nyman, R., Ahlstrom, H. & Simonsson, B. (1995) MR imaging of multiple myeloma in tumour mass measurement at diagnosis and during treatment. *Acta Radiologica*, 36, 9–14.
- Collins, C. (1998) Multiple myeloma. In: *Imaging in Oncology* (ed. by J.E. Husband & R.H. Resnik), Vol 2.
- Dimopoulos, M.A., Moulopoulos, A., Smith, T., Delasalle, K.B. & Alexanian, R. (1993) Risk

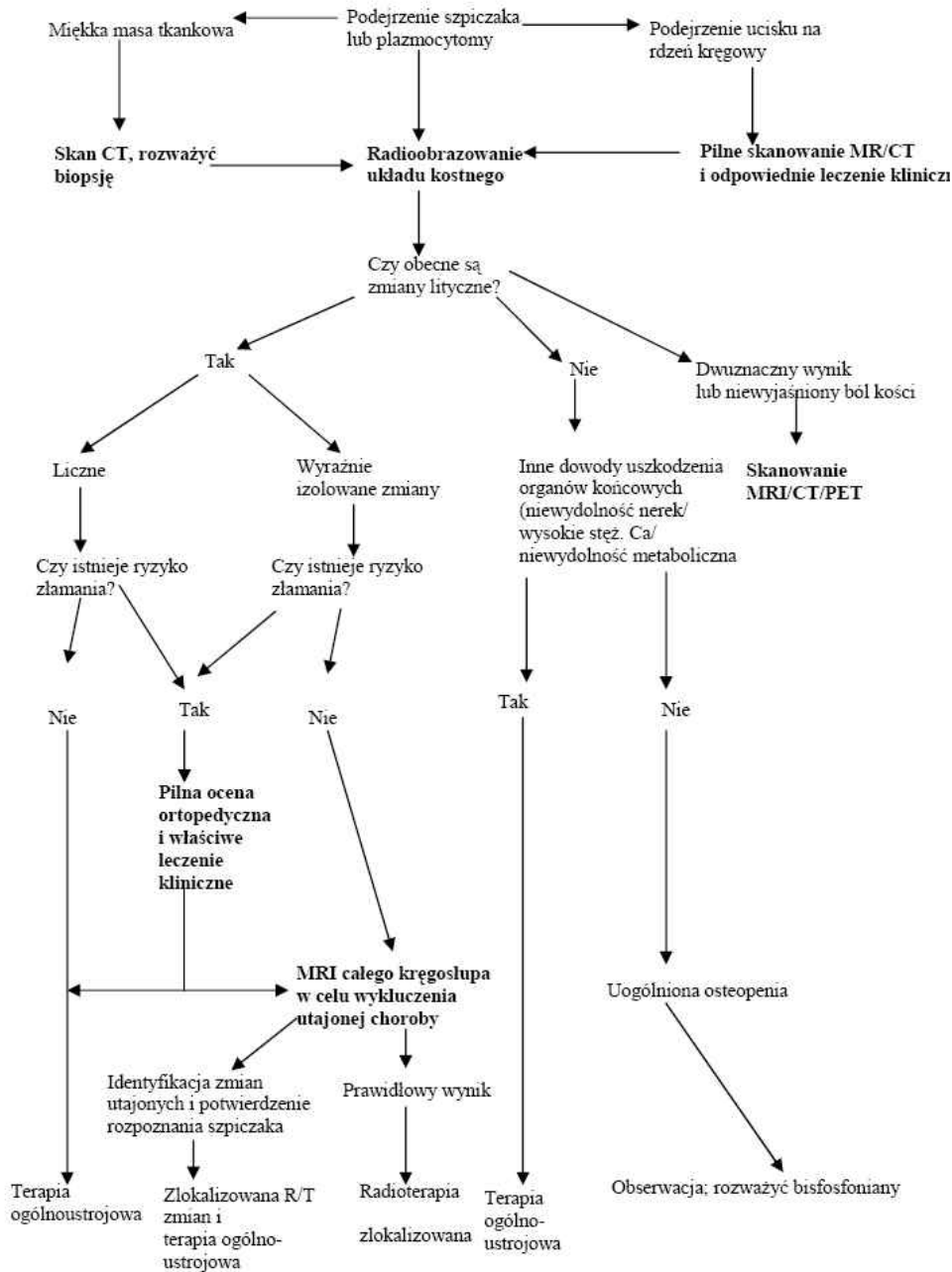
- of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *The American Journal of Medicine*, 94, 57–61.
- Durie, B.G. & Salmon, S.E. (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842–854.
- Durie, B.G., Waxman, A.D., D’Agnolo, A. & Williams, C.M. (2002) Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *Journal of Nuclear Medicine*, 43, 1457–1463.
- Durie, B.G., Kyle, R.A., Belch, A., Bensinger, W., Blade, J., Boccadoro, M., Child, J.A., Comenzo, R., Djulbegovic, B., Fantl, D., Gahrton, G., Harousseau, J.L., Hungria, V., Joshua, D., Ludwig, H., Mehta, J., Morales, A.R., Morgan, G., Nouel, A., Oken, M., Powles, R., Roodman, D., San Miguel, J., Shimizu, K., Singhal, S., Sirohi, B., Sonneveld, P., Tricot, G. & Van Ness, B. (2003) Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal*, 4, 379–398.
- el-Shirbiny, A.M., Yeung, H., Imbriaco, M., Michaeli, J., Macapinlac, H. & Larson, S.M. (1997) Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *Journal of Nuclear Medicine*, 38, 1208–1210.
- Horger, M., Claussen, C.D., Bross-Bach, U., Vonthein, R., Trabold, T., Heuschmid, M. & Pfannenbergl, C. (2005) Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European Journal of Radiology*, 54, 289–297.
- Hung, G.U., Tsai, C.C., Tsai, S.C. & Lin, W.Y. (2005) Comparison of Tc-99m sestamibi and F-18 FDG-PET in the assessment of multiple myeloma. *Anticancer Research*, 25, 4737–4741.
- Isoda, H., Kojima, H., Shimizu, K., Kurokawa, H., Ikeda, K., Sawada, S., Sakaida, N. & Okamura, A. (2001) Multiple myeloma: short T2 on MR imaging. *Clinical Imaging*, 25, 141–143.
- Jadvar, H. & Conti, P.S. (2002) Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiology*, 31, 690–694.
- Joffe, J., Williams, M.P., Cherryman, G.R., Gore, M., McElwain, T.J. & Selby, P. (1988) Magnetic resonance imaging in myeloma. *Lancet*, 1, 1162–1163.
- Juweid, M.E. & Cheson, B.D. (2006) Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *The New England journal of medicine*, 354, 496–507.
- Kanis, J.A. & Gluer, C.C. (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis

- with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*, 11, 192–202.
- Kato, T., Tsukamoto, E., Nishioka, T., Yamazaki, A., Shirato, H., Kobayashi, S., Asaka, M., Imamura, M. & Tamaki, N. (2000) Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasma-cytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clinical Nuclear Medicine*, 25, 870–873.
- Kluetz, P.G., Meltzer, C.C., Villemagne, V.L., Kinahan, P.E., Chander, S., Martinelli, M.A. & Townsend, D.W. (2000) Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. *Clinical Positron Imaging*, 3, 223–230.
- Kyle, R.A. (1985) Multiple myeloma: current therapy and a glimpse of the future. *Scandinavian Journal of Haematology*, 35, 38–47.
- Lecouvet, F.E., Malghem, J., Michaux, L., Michaux, J.L., Lehmann, F., Maldague, B.E., Jamart, J., Ferrant, A. & Vande Berg, B.C. (1997) Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology*, 204, 201–205.
- Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Michaux, L., Malghem, J., Maldague, B.E., Jamart, J., Ferrant, A. & Michaux, J.L. (1998a) Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology*, 209, 653–660.
- Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Michaux, L., Jamart, J., Maldague, B.E. & Malghem, J. (1998b) Development of vertebral fractures in patients with multiple myeloma: does MRI enable recognition of vertebrae that will collapse? *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22, 430–436.
- Lecouvet, F.E., Malghem, J., Michaux, L., Maldague, B., Ferrant, A., Michaux, J.L. & Vande Berg, B.C. (1999) Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *British Journal of Haematology*, 106, 35–39.
- Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Malghem, J. & Maldague, B.E. (2001) Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 5, 43–55.
- Lewis, M.K., Blake, G.M. & Fogelman, I. (1994) Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporosis International*, 4, 11–15.
- Libshitz, H.I., Malthouse, S.R., Cunningham, D., MacVicar, A.D. & Husband, J.E. (1992) Multiple myeloma: appearance at MR imaging. *Radiology*, 182, 833–837.
- Ludwig, H., Kumpan, W. & Sinzinger, H. (1982) Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis. *The British Journal of Radiology*, 55, 173–181.

- Ludwig, H., Fruhwald, F., Tscholakoff, D., Rasoul, S., Neuhold, A. & Fritz, E. (1987) Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. *Lancet*, 2, 364–366.
- Mahfouz, T., Miceli, M.H., Saghafifar, F., Stroud, S., Jones-Jackson, L., Walker, R., Graziutti, M.L., Purnell, G., Fassas, A., Tricot, G., Barlogie, B. & Anaissie, E. (2005) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to the diagnosis and management of infections in patients with multiple myeloma: a study of 165 infectious episodes. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 7857–7863.
- Marshall, D., Johnell, O. & Wedel, H. (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 312, 1254–1259.
- Martin, M.G., Romero Colas, M.S., Dourdil Sahun, M.V., Olave, P., Alba, P.R. & Narraco, J.B. (2005) Baseline Tc(99)-MIBI scanning predicts survival in multiple myeloma and helps to differentiate this disease from monoclonal gammopathy of unknown significance. *Haematologica*, 90, 1141–1143.
- Masud, T., Langley, S., Wiltshire, P., Doyle, D.V. & Spector, T.D. (1993) Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *BMJ*, 307, 172–173.
- Mileshkin, L., Blum, R., Seymour, J.F., Patrikeos, A., Hicks, R.J. & Prince, H.M. (2004) A comparison of fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *European Journal of Haematology*, 72, 32–37.
- Mirels, H. (1989) Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 415(suppl.), S4–13.
- Mirzaei, S., Filipits, M., Keck, A., Bergmayer, W., Knoll, P., Koehn, H., Ludwig, H. & Pecherstorfer, M. (2003) Comparison of Technetium-99m-MIBI imaging with MRI for detection of spine involvement in patients with multiple myeloma. *BMC Nuclear Medicine*, 3, 2.
- Moulopoulos, L.A. & Dimopoulos, M.A. (1997) Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood*, 90, 2127–2147.
- Moulopoulos, L.A., Varma, D.G., Dimopoulos, M.A., Leeds, N.E., Kim, E.E., Johnston, D.A., Alexanian, R. & Libshitz, H.I. (1992) Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology*, 185, 833–840.
- Moulopoulos, L.A., Dimopoulos, M.A., Weber, D., Fuller, L., Libshitz, H.I. & Alexanian, R. (1993) Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 1311–1315.

- Moulopoulos, L.A., Dimopoulos, M.A., Smith, T.L., Weber, D.M., Delasalle, K.B., Libshitz, H.I. & Alexanian, R. (1995) Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 13, 251–256.
- Moulopoulos, L.A., Gika, D., Anagnostopoulos, A., Delasalle, K., Weber, D., Alexanian, R. & Dimopoulos, M.A. (2005) Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Annals of Oncology*, 16, 1824–1828.
- Nandurkar, D., Kalff, V., Turlakow, A., Spencer, A., Bailey, M.J. & Kelly, M.J. (2006) Focal MIBI uptake is a better indicator of active myeloma than diffuse uptake. *European Journal of Haematology*, 76, 141–146.
- Orchard, K., Barrington, S., Buscombe, J., Hilson, A., Prentice, H.G. & Mehta, A. (2002) Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 117, 133–135.
- Otsuka, N., Fukunaga, M., Morita, K., Ono, S., Nagai, K., Yamada, O. & Yawata, Y. (1993) Bone and ⁶⁷Ga scintigraphy in the evaluation of rib lesions in patients with multiple myeloma. *Radiation Medicine*, 11, 75–80.
- Pace, L., Catalano, L., Del Vecchio, S., Di Gennaro, F., De Renzo, A., Sica, G., Califano, C., Tedesco, N., Borrelli, G., Rotoli, B. & Salvatore, M. (2001) Predictive value of technetium-99m sestamibi in patients with multiple myeloma and potential role in the follow-up. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28, 304–312.
- Ricci, C., Cova, M., Kang, Y.S., Yang, A., Rahmouni, A., Scott, W.W., Jr, & Zerhouni, E.A. (1990) Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology*, 177, 83–88.
- Scane, A.C., Masud, T., Johnson, F.J. & Francis, R.M. (1994) The reliability of diagnosing osteoporosis from spinal radiographs. *Age Ageing*, 23, 283–286.
- Schirrmeyer, H., Bommer, M., Buck, A.K., Muller, S., Messer, P., Bunjes, D., Dohner, H., Bergmann, L. & Reske, S.N. (2002) Initial results in the assessment of multiple myeloma using ¹⁸F-FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29, 361–366.
- Snapper, I. & Khan, A. (1971) *Myelomatosis: fundamentals and clinical features*. University Park Press, Baltimore.
- Soutar, R., Lucraft, H., Jackson, G., Reece, A., Bird, J., Low, E. & Samson, D. (2004) Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plas-macytoma. *British Journal of Haematology*, 124, 717–726.

- Svaldi, M., Tappa, C., Gebert, U., Bettini, D., Fabris, P., Franzelin, F., Osele, L. & Mitterer, M. (2001) Technetium-99m-sestamibi scinti-graphy: an alternative approach for diagnosis and follow-up of active myeloma lesions after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, 80, 393–397.
- Terti, R., Alanen, A. & Remes, K. (1995) The value of magnetic resonance imaging in screening myeloma lesions of the lumbar spine. *British Journal of Haematology*, 91, 658–660.
- Walker, M.P., Yaszemski, M.J., Kim, C.W., Talac, R. & Currier, B.L. (2003) Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clinical Orthopaedics*, 415(suppl.), S165–175.



Ryc. 1. Algorytm postępowania dotyczącego obrazowania w szpiczaku mnogim zgodnie z sugerowanymi zaleceniami. CT, tomografia komputerowa; MR(I) rezonans magnetyczny; PET pozytronowa tomografia emisyjna; R/T, radioterapia.

Tabela I. Skala oceny ryzyka złamań patologicznych.

Zmienna	Wynik		
	1	2	3
Umieszczenie	Kończyna górna	Kończyna dolna	Okołokrętarzowe
Ból	Słaby	Umiarkowany	Czynnościowy
Zmiany	Blastyczne	Mieszane	Lityczne
Rozmiar	<1/3 średnicy	1/3–2/3 średnicy	>2/3 średnicy