Alina Piekarek

Analiza przydatności tomografii rezonansu magnetycznego w przypadkach szpiczaka mnogiego

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. UM dr hab. med. Robert Juszkat

Zakład Radiologii Klinicznej Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2011

Podziękowania dla promotora Prof.dr hab. med. Roberta Juszkata

Spis treści

Spis tabel i rycin
Skróty7
1.Wstęp9
1.1.Szpiczak mnogi - choroba, epidemiologia, postaci, leczenie, diagnostyka9
1.2.Diagnostyka obrazowa szpiczaka mnogiego. Badanie MRI całego ciała
(whole- body MRI, WB-MRI)11
2.Cele pracy
3. Materiał i metody15
3.1.Wiek i płeć chorych15
3.2. Stopień klinicznego zaawansowania szpiczaka mnogiego 16
3.3. Stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego w badaniu MRI całego ciała16
3.4. Metoda17
3.5. Użyte metody statystyczne19
4. Wyniki20
4. Wyniki
 4. Wyniki
 4. Wyniki
 4. Wyniki
 4. Wyniki
 4. Wyniki
4. Wyniki. 20 4.1. Diagnostyka szpiczaka mnogiego w oparciu o MRI całego ciała. 20 4.1.1. Charakterystyka zmian w szpiku kostnym. Plasmocytoma solitare. 20 4.1.2 Charakterystyka zmian pozaszpikowych. 22 4.1.3. Postaci szpiczaka mnogiego w badaniu MRI całego ciała. 24 4.1.4 Charakterystyka złamań. 25 4.2. Badanie MRI całego ciała a postępowanie terapeutyczne. 27 4.3. Znaczenie rokownicze MRI całego ciała. 31
4. Wyniki. 20 4.1. Diagnostyka szpiczaka mnogiego w oparciu o MRI całego ciała. 20 4.1.1. Charakterystyka zmian w szpiku kostnym. Plasmocytoma solitare. 20 4.1.2 Charakterystyka zmian pozaszpikowych. 22 4.1.3. Postaci szpiczaka mnogiego w badaniu MRI całego ciała. 24 4.1.4 Charakterystyka złamań. 25 4.2. Badanie MRI całego ciała a postępowanie terapeutyczne. 27 4.3. Znaczenie rokownicze MRI całego ciała. 31 5. Dyskusja. 34
4. Wyniki. 20 4.1. Diagnostyka szpiczaka mnogiego w oparciu o MRI całego ciała. 20 4.1.1. Charakterystyka zmian w szpiku kostnym. Plasmocytoma solitare. 20 4.1.2 Charakterystyka zmian pozaszpikowych. 22 4.1.3. Postaci szpiczaka mnogiego w badaniu MRI całego ciała. 24 4.1.4 Charakterystyka złamań. 25 4.2. Badanie MRI całego ciała a postępowanie terapeutyczne. 27 4.3. Znaczenie rokownicze MRI całego ciała. 31 5. Dyskusja. 34 5.1. Analiza przydatności MRI całego ciała w diagnostyce szpiczaka mnogiego. 34
 4. Wyniki
 4. Wyniki

6.Wnioski	43
7.Streszczenie	45
8.Abstract	47
9. Ilustracje	49
10. Bibliografia	53

Spis tabel i rycin

Tabele

Tabela 1a. Płeć i wiek badanych chorych	.15
Tabela 1b. Przedziały wiekowe w badanej grupie	.15
Tabela 2. Stopień klinicznego zaawansowania choroby w badanej grupie	.16
Tabela 3. Klasyfikacja Salmon-Durie Plus	.16
Tabela 4. Wskaźnik intensywności sygnału	.18
Tabela 5. Lokalizacja zmian ogniskowych i naciekowych w badanej grupie	.21
Tabela 6. Lokalizacja i wielkość ognisk szpiczakowych w ocenie MRI całego ciała w bada	ınej
grupie	.22
Tabela 7. Lokalizacja mas i nacieków miękkotkankowych w badanej grupie	.23
Tabela 8. Postaci szpiczaka mnogiego w obrazie MRI całego ciała w badanej grupie	.25
Tabela 9. Lokalizacja i liczba złamań w grupie badanej	.25
Tabele 10-11. Różnice częstości złamań między stopniami zaawansowania	.26
Tabele 12-13. Różnice częstości złamań między postaciami szpiczaka mnogiego w WB- M	IRI
i w różnych przedziałach wiekowych	.26
Tabela.14. Stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego w obrazie MRI całego ci	iała
w badanej grupie	.27
Tabele 15-16. Częstość występowania konwersji w różnych stopniach zaawansowania	.29
Tabela 17. Stopień klinicznego zaawansowania szpiczaka mnogiego vs. staging WB-MRI.	.31
Tabela 18. Całkowity okres przeżycia w różnych stopniach zaawansowania	.32
Tabela 19. Klasyfikacja Salmon- Durie	.49
Tabela 20. International Staging System	.49

Ryciny

Rycina 1. Pomiar CNR/SNR wskaźnika intensywności sygnału	18
Rycina 2. Obraz MRI czaszki w sekwencji STIR w płaszczyźnie czołowej;	24
Rycina 3. Obraz MRI tułowia w sekwencji STIR w płaszczyźnie czołowej	24
Rycina 4.Obraz MRI kręgosłupa piersiowego w sekwencji T1-SE w	płaszczyźnie
strzałkowej	25
Ryciny 5. Rozkład intensywności sygnału zmian szpiczakowych	28
Ryciny 6. Obraz MRI tułowia w sekwencji STIR w płaszczyźnie czołowej	30
Rycina 7. Zróżnicowanie krzywych przeżycia dla stopni zaawansowania szpie	czaka w WB-
MRI	32

Rycina 8. Zróżnicowanie krzywych przeżycia dla postaci szpiczaka w WB-MRI	33
Rycina 9. Różnica przeżycia między grupami z masą miękkotkankową i bez	33
Ryciny 10. Obraz badania WB-MRI	50
Ryciny 11. Obraz badania WB-MRI	51
Ryciny 12. Obraz badania MRI tułowia	52

Skróty

MM- myeloma multiplex, multiple myeloma-szpiczak mnogi

SMM-smoldering myeloma-szpiczak "tlący się" in. bezobjawowy, asymptomatyczny

MGUS-monoclonal gammapathy of undetermined significance-monokolnalna gammapatia o nieokreslonym znaczeniu

POEMS *syndrome-zespół* objawów: polineuropatia, organomegalia, enodkrynopatia, monoklonalna gammapatia, zmiany skórne

S-D, S-D Plus-Salmon Durie Staging System, Salmon-Durie Plus Staging System-klasyfikacja zaawansowania szpiczaka mnogiego według. Salmon i Durie (PLUS-poszerzona o obraz MRI)

ISS-International Staging System- międzynarodowa klasyfikacja zaawansowania szpiczaka mnogiego

IMWG-International Myeloma Working Group-Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka

SP, EMP-solitary plasmocytoma, extramedullare plasmocytoma- postać szpiczaka, jako pojedyncze ognisko (również pozaszkieletowe, pozaszpikowe)

WB-MRI, MRI- *whole-body magetic resonance imaging*- badanie całego ciała w tomografii rezonansu magnetycznego, tomografia rezonansu magnetycznego

TIM- total imaging matrix- matryca obejmująca całe ciało

STIR-*short tau inversion recovery*- sekwencja zależna od czasu inwersji TI (tau) dla tkanki tłuszczowej; jedna z metod supresji tkanki tłuszczowej, czas TI-czas między impulsem przygotowującym 180 stopni a impulsem pobudzającym 90 stopni.

T1-W-SE, T1-W-TSE-*T1(turbo) spin echo weighted imaging* – obrazowanie zależne od czasu relaksacji podłużnej (T1) w sekwencji echa spinowego (turbo=fast-szybkiej)

T1-W-CE, T1-W-Gd-obrazowanie T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastowego

TR, TE, TI; *czas repetycji* (czas między impulsami 90 stopni), *czas echa* (czas od impulsu 90 stopni do wystąpienia maxymalnego sygnału echa spinowego), *czas inwersji* (czas między impulsem przygotowującym 180 stopni a impulsem pobudzającym 90 stopni).

T-Tesla, jednostka indukcji magnetycznej (B)

GE-nazwa handlowa; General Electric

FOV-field of view- pole badania

ROI-region of interest-obszar zainteresowania

SI- signal inensity intensywność sygnału

SNR- signal- to-noise ratio- wskaźnik sygnału do szumu

CNR- contrast-to-noise ratio- wskaźnik kontrastu do szumu

DWI, DWI-WB-diffusion weighted imaging, whole-body diffusion weighted imagingobrazowanie dyfuzyjne (całego ciała) w tomografii rezonansu magnetycznego

PET, PET-TK-pozytonowa tomografia emisyjna, tomografia komputerowa

MDCT, CT-multidetector computed tomography-wielorzędowa tomografia komputerowa

FDG-PET-TK-poztynowowa tomografia emisyjna z użyciem znakowanej izotopem fluoru {F18}deokxyglukozy i z użyciem tomografii komputerowej

99m-Tc-MIBI *scyntygraphy*-scyntygraficzne badanie z użyciem znakowanego izotopem Technetu {99mTc} 2-metoxy-izobutylo-izonitrylu

SD-odchylenie standardowe

bz-bez zmian

pis-"pieprz i sól"

mm-milimetr

cm-centymetr

1.WSTĘP

1.1. Szpiczak mnogi-choroba, epidemiologia, postaci, leczenie, diagnostyka

Szpiczak mnogi (myeloma multiplex, multiple myeloma, MM) stanowi 10% hematologicznych nowotworów złośliwych i 1% wszystkich typów nowotworów [1]. Jest najczęstszym guzem kości i szpiku. Wykazuje umiarkowaną predylekcję do płci męskiej. Zachorowalność na szpiczaka wzrasta wraz z wiekiem. Przyczyny choroby nie są znane. Kyle i wsp. [2] podnosi wpływ promieniowania jonizującego, środków chemicznych oraz czynników socjoekonomicznych i rodzinnych na występowanie szpiczaka.

Szpiczak mnogi jest chorobą rozrostową plazmocytów (plasma-cell myeloma), z towarzyszącą produkcją białka monoklonalnego (immunoglobuliny A, G, D, E i/lub łańcuchy lekkie λ i κ) i infiltracją szpiku kostnego. Klinicznie charakteryzuje się destrukcją kości (patologiczne złamania, osteopenia), uszkodzeniem funkcji nerek (toksyczne uszkodzenie, nefrokalcynoza, odkładanie się amyloidu), hyperkalcemią, niedokrwistością (zajęcie szpiku krwiotwórczego z cytopenią obwodową), skłonnością do zakażeń

(immunological impairment), skazą krwotoczną (zwiększona lepkość krwi).

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego opiera się na poniższych kryteriach, które wyróżniają go od innych chorób rozrostowych plazmocytów i gammapatii [2,3,4]:

- 1. obecność ≥10 % plazmocytów w szpiku kostnym,
- białko M (monoklonalne) w surowicy krwi i/lub w moczu (oprócz chorych ze szpiczakiem "niewydzielającym") oraz
- 3. uszkodzenia narządowe (co najmniej jeden "objaw" musi być spełniony):
- C hypercalcemia
- **R** <u>r</u>enal failure (uszkodzenie nerek)
- A <u>a</u>nemia (niedokrwistość)
- **B** <u>b</u>one lesions (zmiany destrukcyjne w kości) [5]

Szpiczak może przebiegać bezobjawowo (SMM-smoldering myeloma), może mieć postać ograniczonej masy (również pozaszpikowej) – plasmocytoma solitare, albo mieć charakter białaczki plazmocytarnej. Szpiczak bezobjawowy, charakteryzuje się brakiem zmian narządowych przy poziomie monokolonalych przeciwciał (Ig A lub Ig G) \geq 3 g/dl w surowicy krwi i/lub poziomie plazmocytów w szpiku kostnym \geq 10% [4,5]. Plasmocytoma solitare to typ szpiczaka ograniczonego do pojedynczej masy szkieletowej

lub pozaszkieletowej (rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym); nie stwierdza się zmian narządowych. W różnicowaniu należy brać pod uwagę przede wszystkim makroglobulinemię Waldenströma (wydzielanie Ig M), amyloidozę pierwotną (narządowe depozyty amyloidu) oraz monoklonalne gammapatie o nieokreślonym znaczeniu (MGUS-monoclonal gammapathies of undetermined significance), które charakteryzują się brakiem zmian narządowych, przy poziomie białka monoklonalnego we krwi poniżej 3 g/dl i indeksie plazmocytów w szpiku kostnym poniżej 10% [2,6,7]. Objawami monoklonalnych gammapatii mogą być polineuropatia, organomegalia, endokrynopatie, zmiany skórne tzw. zespół POEMS [5].

Szpiczak mnogi jest chorobą nieuleczalną [1]. Postępowanie terapeutyczne w objawowym szpiczaku obejmuje chemioterapię, przeszczep auto- lub allogeniczny szpiku kostnego oraz leczenie objawowe. Chemioterapeutyki stosowane sa razem z kortykosterydami w fazie terapii indukcyjnej i skojarzonej [1,3,7,8]. Do transplantacji szpiku kostnego (najchętniej autologicznego) kwalifikowani są chorzy poniżej 65 roku życia (lub starsi w dobrej kondycji biologicznej), ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim (część chorych ma przeszczep kilkakrotnie) [7]. Równie ważne jest leczenie powikłań narządowych i rehabilitacja. Leki przeciwbólowe i bisfosfoniany pomagają w "bólach kostnych" związanych z wielopoziomowymi złamaniami szkieletu i osteopenią. W tych przypadkach chory kwalifikowany może być również do zabiegu ortopedycznego/ neurochirurgicznego/ vertebroplastyki [9,10]. W przebiegu choroby, jak i w następstwie podstawowego leczenia, może dojść do powikłań (niedokrwistość, zakażenia, niewydolność nerek), których terapia wymaga postępowania objawowego (dializoterapia, antybiotykoterapia, erytropoetyna) [1,10]. Odrębną grupę stanowią chorzy z pojedynczą masą o typie "plasmocytoma solitare", u których leczeniem z wyboru (często na wiele lat skutecznym) jest radioterapia (w razie potrzeby zabieg chirurgiczny/vertebroplastyka) [9,11,12]. Chorzy z bezobjawowym szpiczakiem mnogim (15-20%) nie wymagają leczenia, aż do wystąpienia zmian w szpiku kostnym tzw. "smoldering myeloma" [13-14].

1.2 Diagnostyka obrazowa szpiczaka mnogiego. Badanie MRI całego ciała (whole- body MRI, WB-MRI)

Diagnostyka obrazowa szpiczaka mnogiego oparta jest na badaniach tomografii rezonansu magnetycznego całego ciała (whole-body MRI, WB-MRI), pozytonowej tomografii emisyjnej całego ciała (PET, PET-TK), a także radiografii kośćca. Uzupełniające znaczenie odgrywa tomografia komputerowa i ultrasonografia [15,16].

Konwencjonalna radiografia czaszki (zwykle 2 projekcje), kręgosłupa szyjnego, piersiowego i lędźwiowego (2 projekcje), klatki piersiowej, miednicy, nasad i przynasad kości udowych oraz ramiennych pozwala na wykrycie ognisk osteolitycznych w przebiegu szpiczaka mnogiego i od lat jest integralną częścią klasyfikacji zaawansowania choroby według Salmon Durie [17-19]. Metoda ta cechuje się czułością na poziomie 50-75% [20-22] i pozwala przede wszystkim na wykrycie zaawansowanych litycznych zmian ogniskowych [20-25]. Lecouvet i wsp. [21] na podstawie badań 80 chorych z III stopniem zaawansowania szpiczaka mnogiego przed terapią, określa czułość radiografii konwencjonalnej dla zmian w kręgosłupie na 42%, dla miednicy na 46% oraz dla czaszki na 54%. Ghanem i wsp. [20], na podstawie badań 54 chorych, określa czułość radiografii na 55%. Tomografia komputerowa wielorzędowa (MDCT) poprawia detekcję zmian szpiczakowych w stosunku do radiografii konwencjonalnej [24,26]. Mahnken i wsp. [27] badając 18 chorych 4-rzędowym skanerem, wykrył 24 dodatkowe ogniska i 15 dodatkowych złamań w stosunku do zdjęć klasycznych. Baur-Melnyk i wsp. [28] na podstawie badań MDCT i WB-MRI u 41 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, stwierdziła u 11 chorych niedoszacowanie zaawansowania choroby na podstawie obrazów CT. Ze względu na efekty uboczne promieniowania jonizującego, konieczność objęcia badaniem niemal całego szkieletu, a także ograniczoną czułość tomografii komputerowej we wczesnych stadiach szpiczaka oraz niedoszacowanie nacieków, metoda ta nie jest główną metodą detekcji zmian szpiczakowych [24-28].

Diagnostyka obrazowa szpiczaka mnogiego oparta jest przede wszystkim na badaniach całego ciała, określających aktywność choroby tj. FDG-PET-TK (pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem [F18]-deoxyglukozy w połączeniu z tomografią komputerową) i MRI (tomografii rezonansu magnetycznego). Obydwie metody zostały ujęte w stagingu szpiczaka mnogiego-klasyfikacja Salmon-Durie Plus [18,19,28]. Shirrmeister i wsp. [30] określa czułość FDG-PET w przypadkach szpiczaka mnogiego na 93 %. Ograniczeniem dla PET są ropnie, stany zapalne tkanek, w których rośnie metabolizm glukozy i wyniki są fałszywie dodatnie,

rozstrzygająca jest wtedy biopsja podejrzanego nacieku [18]. Baur-Melnyk [14,28] stoi na stanowisku, że "badanie MRI całego ciała jest najczulszą metodą detekcji zmian szpiczakowych". Erten i wsp. [31] szacuje czułość WB-MRI w przypadkach szpiczaka mnogiego na 89%, w porównaniu do czułości scyntygrafii 99m-Tc-MIBI (2-metoxy-isobutylo-isonitryl), którą określił na 96%. Jednak, zdaniem Mirzaei i wsp. [32], scyntygrafia kości 99m-Tc-MIBI ma niższą czułość przy niewielkiej infiltracji szpiku. W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp w rozwoju technik badania MRI całego ciała, np. opracowanie protokołów i oprogramowania dla dyfuzyjnego obrazowania MRI całego ciała (DWI-WB-MRI), co poprawia detekcję zmian w szpiku kostnym [33-35].

Badanie whole-body MRI znajduje szerokie zastosowanie w obrazowaniu układu naczyniowego (MRI venografia, MRI arteriografia całego ciała), diagnostyce onkologicznej (guzy lite i przerzuty, pierwotne i wtórne nowotwory szpiku kostnego), diagnostyce pediatrycznej, w badaniach przesiewowych (screening) i badaniach pośmiertnych [36-42]. Poza scyntygrafią, jest główną metodą obrazowania zmian metastatycznych [38,40]. Schmidt i wsp. [24,25], na podstawie badań 41 chorych z przerzutami do kości, ocenił czułość WB-MRI w detekcji przerzutów do kości na 91%, zaś specyficzność na 76%.

Podstawowymi sekwencjami MRI do oceny zmian w szpiku kostnym są obrazy T1-zależne echa spinowego (SE T1-W) oraz STIR (short tau inversion recovery) wykorzystujące różnice czasów relaksacji między tkanką tłuszczową, a wodą [14,36-44]. Sekwencja STIR poprzez optymalne dobranie czasu inwersji (TI), pozwala na wytłumienie ("wyzerowanie") sygnału z tkanki tłuszczowej. Większość zmian patologicznych w szpiku kostnym (w tym zmiany szpiczakowe) jest silnie uwodniona ("bogatoprotonowa"), co daje wysoki sygnał w sekwencji STIR (w stosunku do krażka międzykręgowego) i niski sygnał w sekwencji T1-W-SE (w stosunku do mięśni szkieletowych). Te dwie sekwencje uznaje się za wystarczające, zarówno w detekcji zmian szpiczakowych, jak i w monitorowaniu zmian po leczeniu [14,15,20,22,23]. Podanie środka kontrastowego (badanie T1-W-Gd) nie jest rutynowo zalecane, ze względu na nefrotoksyczność pierwiastków ziem rzadkich (pacjenci chorzy na szpiczaka często mają niewydolność nerek), poza tym uzyskane wzmocnienie kontrastowe szpiku zależy od wieku pacjenta [45,46] i nie poprawia istotnie czułości ani specyficzności metody (65% vs. 67%, 85% vs. 88%) [43]. Chieh Lin i wsp [47], Rauminiken i wsp. [48] oceniają, że dynamiczna ocena wzmocnienia kontrastowego może mieć zastosowanie w przypadkach wczesnej detekcji wznowy po leczeniu. W ocenie Weininger i wsp. [43], to sekwencja STIR wyraźnie poprawia czułość metody (76%) w obrazowaniu szpiczaka mnogiego [również 14,37,44]. Zmiany szpiczakowe, jako bogatokomórkowe strefy,

są również dobrze wykrywalne w badaniach dyfuzyjnych MRI (w tym w badaniach całego ciała). La Folie [33] podkreśla, że dodanie sekwencji DWI w protokołach onkologicznych całego ciała (poza T1-SE i STIR) nie musi przedłużać badania, a może poprawić zarówno detekcję zmian, jak i ocenę odpowiedzi na leczenie [również 35]. Obrazy uzyskane w DWI-WB opisuje jako "MRIPet-grafia", gdyż ogniska i nacieki w odwróconej skali szarości są "ciemne" w stosunku do prawidłowego sygnału szpiku. Metoda ta ma jednak ograniczenia np. artefakty ruchowe, zmiany sklerotyczne kości [33]. Analiza i obrazowanie danych uzyskanych z badań dyfuzyjnych całego ciała, wymaga specjalnego oprogramowania. W ostatnich latach doszło do przyspieszenia rozwoju metod o typie obrazowania łączonego np. uzyskuje się obraz z WB-MRI i PET jednocześnie.

Ograniczeniem badań MRI całego ciała jest analiza dużej ilości danych do interpretacji, niezbyt wysoka specyficzność (76%, [24]), artefakty ze stabilizatorów, długi czas badania (około 30-45 minut) i ferromagnetyczne instrumentaria wewnątrzustrojowe (klipsy naczyniowe, stymulatory etc.) [38].

W mojej pracy badałam przydatność tomografii rezonansu magnetycznego w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.

2. Cele pracy

1. Analiza przydatności tomografii rezonansu magnetycznego całego ciała (whole-body MRI, WB-MRI) w diagnostyce szpiczaka mnogiego.

- charakterystyka zmian szpikowych i pozaszkieletowych w WB-MRI

-określenie postaci szpiczaka w obrazie WB-MRI

- charakterystyka złamań w WB-MRI

2. Ocena wpływu MRI całego ciała na postępowanie terapeutyczne.

- ocena zmian szpiczakowych w trakcie leczenia w badaniach WB-MRI

- analiza wyników leczenia (progresja, regresja choroby w WB-MRI)

ocena wpływu na terapię w odniesieniu do stopni zaawansowania szpiczaka w obrazach
 WB-MRI

3. Ocena znaczenia rokowniczego MRI całego ciała

oszacowanie całkowitego czasu przeżycia w różnych stopniach zaawansowania i postaciach choroby

- analiza wpływu obecności mas pozaszkieletowych na rokowanie

3. Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 130 chorych ze szpiczakiem mnogim, leczonych w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2006- 2010 (okres obserwacji 54 miesiące).

Pacjentów podzielono na podgrupy według następujących kryteriów:

- a. wiek i płeć
- b. stopień zaawansowania klinicznego

A po przeprowadzeniu badań MRI całego ciała dodatkowo wyodrębniono grupy według:

- c. stopnia zaawansowania w badaniu WB-MRI
- d. postaci szpiczaka mnogiego w obrazach WB-MRI

3.1. Wiek i płeć chorych.

W badanej grupie kobiety stanowiły 44,6% chorych (58/130), zaś mężczyźni 55,4% chorych (72/130). Średnia wieku wszystkich badanych chorych wyniosła 57,9 lat. Największy odsetek stanowili chorzy w przedziale wiekowym między 51 a 70 rokiem życia (65,4%) (Tab.1a-b).

Tabela 1.a. Płeć i wiek badanych chorych. (K)-kobiety, (M)-mężczyźni

Grupa	Liczba (n)	Wiek (lata)				
Grupa	chorych		mediana	minimum	maksimum	SD
К	58	58,2	57,0	33,0	82,0	9,8
М	72	57,8	57,0	34,0	80,0	10,7
Razem	130	57,9	57,0	33,0	82,0	10,3

Tabela 1. b. Przedziały wiekowe w badanej grupie

Wiek (lata)	Liczba chorych	(%)
31 - 40	5	3,8
41 - 50	27	20,8
51 - 60	47	36,2
61 - 70	38	29,2
71 - 80	12	9,2
81 - 90	1	0,8
Razem	130	100,0

3.2. Stopień klinicznego zaawansowania szpiczaka mnogiego.

Stopień klinicznego zaawansowania choroby (I-III) oszacowany był na podstawie danych laboratoryjnych i radiogramów, według klasyfikacji Salmon Durie (S-D) [17] i International Staging System (ISS) [49] (Tab.19-20). Do I stopnia zakwalifikowano 7 (5,4%), do II-26 (20%), do III- 97 chorych (74,6%) (Tab. 2).

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba (n) chorych	(%)
Ι	7	5,4
II	26	20,0
III	97	74,6
Razem	130	100,0

Tabela 2. Stopień klinicznego zaawansowania choroby w badanej grupie.

3.3. Stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego w badaniu MRI całego ciała

Stopień zaawansowania choroby w badaniu MRI całego ciała (WB-MRI) oszacowano na podstawie liczby obserwowanych ognisk szpiczakowych i rozległości nacieku według klasyfikacji Salmon-Durie Plus (Tab. 3)[18]. Ocena stopnia zaawansowania choroby według obrazu MRI szacowana była raz, na początku obserwacji lub przed leczeniem.

Tabela 3. Klasyfikacja Salmon-Durie Plus (klasyfikacja S-D uzupełniona o obraz WB-MRI lub PET)



3.4. Metoda

Oceniono 182 badania MRI całego ciała przeprowadzone u 130 pacjentów:

1. na aparacie 1,0 T GE: z użyciem cewki ogólnej w sekwencjach STIR (TR 2700 ms,

TE 50 ms, TI 110 ms) oraz T1-zależnych (TR 450 ms, TE 10 ms) bez użycia środka kontrastowego.

2. na aparacie 1,5 T GE : z użyciem cewki ogólnej w sekwencjach STIR (TR 3300 ms,

TE 50 ms, TI 150 ms) oraz T1-zależnych (TR 600 ms, TE 15 ms) bez użycia środka kontrastowego.

FOV (pole badania) 36-48cm, grubość warstw 5 mm, całkowity czas akwizycji 40-45 min.

Badanie MRI całego ciała wykonano przy użyciu cewki ogólnej (*body coil*), skanując sekwencyjnie w płaszczyźnie czołowej: głowę, szyję, klatkę piersiową i kończyny górne, do około połowy długości kości ramiennych (FOV1), brzuch i miednicę (FOV2) oraz kończyny dolne, do poziomu stawów kolanowych (FOV3). Skanowano od głowy ("head first") oraz dwuetapowo w płaszczyźnie strzałkowej: głowa i klatka piersiowa (FOV1) oraz brzuch i miednica z kończynami dolnymi do co najmniej połowy ud (FOV2).

Uzupełniające badanie MRI wykonano u 34 chorych: w płaszczyźnie poprzecznej, w obrazach T1,T2-zależnych i dyfuzyjnych dla głowy, szyi i tułowia (ocena ekspansywności ogniska, kanału kręgowego, korzeni nerwowych, wątroby).

Dla każdej sekwencji określono typ zmian szpiczakowych (ogniska, naciek, masy miękkotkankowe pozaszkieletowe).

Za "ognisko" szpiczakowe przyjęto zmianę dobrze ograniczoną, o średnicy minimalnej 0,5 cm i wysokiej intensywności sygnału (SI) w obrazach STIR oraz niskiej intensywności sygnału w obrazach T-1 zależnych.

Szczególnymi zmianami były pozaszkieletowe masy i nacieki miękkotkankowe, których wielkość mierzona była w trzech wymiarach (długość, grubość i szerokość). Nacieki pozaszkieletowe były zmianami niemierzalnymi.

Za "naciek" szpiczakowi, przyjęto rozlane zmiany szpiku kostnego, hyperintesywne w sekwencji STIR i hypointensywne w obrazach T1-zależnych; stopień nacieczenia określono w <u>subiektywnej skali</u>:

(0) brak nacieku,

(1) umiarkowany naciek, przy częściowym zajęciu szpiku kostnego (szpik kostny pojedynczych kręgów, pojedynczych kości),

17

(2) masywny naciek, przy jednorodnym zajęciu szpiku kostnego poszczególnych regionów kośća (śródpoście czaszki, cały kręgosłup, obręcz biodrowa i barkowa).

W badaniach nie były brane pod uwagę zmiany "nieszpiczakowe"- artefakty ze stabilizatorów, naczyniaki, zmiany zwyrodnieniowe, dyskopatie.

Intensywność sygnału zobiektywizowano biorąc pod uwagę wskaźnik sygnał do hałasu SNR (signal-to-noise ratio) i wskaźnik kontrast do hałasu CNR (contrast-to noise ratio),

z badanych zmian w każdej sekwencji osobno (Tab. 4.) [25,47].



SNR= SI krążka: SD z SI szumu

SNR= SI mięśni: SD z szumu



Rycina 1. Pomiar CNR/SNR wskaźnika intensywności sygnału.

- W sekwencji STIR sygnał zmiany porównywano do sygnału krążka międzykręgowego (niezwyrodniałego, prawidłowo "uwodnionego"),
- W sekwencji T1-zależnej sygnał zmiany porównywano do lokalnego mięśnia (nienacieczonego mięśnia),
- □ Sygnał szumu mierzony był z powietrza wokół pacjenta
- □ Za minimalny, jednorodny ROI obrano pole o śr. 0,5cm

3.5. Użyte metody statystyczne

Cechy ilościowe w badanym materiale, w większości nie miały rozkładu normalnego, co zostało stwierdzone testem Shapiro-Wilka. W związku z tym, do weryfikacji hipotez statystycznych użyte zostały testy nieparametryczne.

Do oceny zależności pomiędzy dwiema cechami ilościowymi, wykorzystany został współczynnik korelacji rang Spearmana, a do oceny zależności pomiędzy dwiema cechami jakościowymi - test Chi-kwadrat lub dokładny test Fishera.

Porównania pomiędzy grupami pod względem częstości występowania poszczególnych kategorii cech jakościowych, wykonane zostały przy użyciu testu dla dwóch wskaźników struktury.

Prawdopodobieństwo przeżycia w grupach zilustrowane zostało krzywymi Kaplana-Meiera, a do weryfikacji różnic przeżycia w grupach, zastosowano test F-Coxa lub test Chi-kwadrat. Wyniki testów z poziomem istotności mniejszym od 0,05 uznano za istotne statystycznie.

4. Wyniki

4 1. Diagnostyka szpiczaka mnogiego w oparciu o MRI całego ciała

4.1.1. Charakterystyka zmian w szpiku kostnym. Plasmocytoma solitare.

Zmiany w przebiegu szpiczaka miały charakter rozsianych ognisk lub rozlanych nacieków o niskim sygnale w T1-SE i wysokim sygnale w obrazach STIR.

W badanej grupie 13/130 (10%) chorych nie wykazywało zmian w szpiku kostnym (ośmioro bez jakichkolwiek zmian, czterech ze zmianami typu pieprz i "sól", jeden z extramedullare plasmocytoma solitare). W grupie pacjentów z infiltracją szpiku 117/130 (90%) obserwowane były rozsiane ogniska lub rozlane nacieki o niskim sygnale w T1-SE i wysokim w obrazach STIR, w różnych lokalizacjach szkieletu.

Zmiany w szpiku kostnym dotyczyły przede wszystkim szkieletu osiowego: w obrębie kręgosłupa szyjnego u 65 (65/117; 55,5%), w odcinku piersiowym u 88 (75,2%), w lędźwiowym u 98 chorych (83,7%). W odcinku lędźwiowym i szyjnym przeważały nacieki, w piersiowym ogniska.

U 80 chorych (68,4%) stwierdzono zmiany szpiczakowe czaszki, w tej lokalizacji z podobną częstością wystąpiły zarówno zmiany naciekowe, jak i ogniskowe.

W miednicy zaobserwowano infiltrację szpiku u 55 pacjentów (47%), przy czym w samej kości krzyżowej, lokalizowało się 38,4% wszystkich zmian.

Szpik kostny kończyn górnych objęty był procesem szpiczakowym u 60 (51,3%), zaś kończyn dolnych u 54 chorych (46,1%). W obrębie kończyn przeważały zmiany naciekowe.

Infiltrację mostka zaobserwowano u 55 (47%), natomiast żeber u 40 pacjentów (34,2%); w tych lokalizacjach również przeważały zmiany naciekowe: żebra (57,5%), mostek (71%) (Tab.5). Tabela 5. Lokalizacja zmian ogniskowych i naciekowych w badanej grupie. ¹(n) liczba pacjentów ze zmianami w danej lokalizacji oznacza "liczbę obserwacji", ² bez żuchwy, ³ bez kości krzyżowej.

		Liczba pacjentów N=117		
Lokalizacja	Zmiany	Pojedyncze	Zmiany	RAZEM
	wieloogniskowe	ognisko	naciekowe	
czaszka ²				
	(43,75%) 35	2	43	80
żuchwa	4	(2,5%)	(53,75%)	(68,4%)
żebra	17	-	23	40
	(42,5%)		(57,5%)	(34,2%)
mostek	16	-	39	55
	(29,1%)		(70,9%)	(47%)
kończyna górna	20	3	37	60
	(33,3%)	(5%)	(61,6%)	(51,3%)
kręgosłup	30	-	35	65
szyjny	(46,2%)		(53,8%)	(55,5%)
kręgosłup	45	5	38	88
piersiowy	(51, 1%)	(5,7%)	(43,2%)	(75,2%)
kręgosłup	37	-	61	98
lędźwiowy	(37,75%)		(62,25%)	(83,7%)
miednica ³	26	4	25	55
	(47,3%)	(7,3%)	(45,4%)	(47%)
kość krzyżowa	23	2	20	45
	(51,1%)	(4,4%)	(44,4%)	(38,4%)
kończyny dolne	13	3	38	54
	(24,1%)	(5,5%)	(70,4%)	(46,1%)
RAZEM	262	19	359	640
	(41%)	(3%)	(56%)	

W grupie 4 chorych z plasmocytoma solitare (3,1%), u trzech zaobserwowano pojedyncze ognisko w szkielecie plasmocytoma medullare (1 pacjent z masą szpiczakową stawu biodrowego lewego, 2 z pojedynczym ogniskiem w kręgosłupie piersiowym), natomiast jeden chory miał masę pozaszkieletową w oczodole lewym (Ryc.2). W okresie obserwacji chory z masą wewnątrzoczodołową, nie rozwinął postaci rozsianej (MM), natomiast u 2 z 3 chorych

z plasmocytoma solitare, po miejscowej radioterapii i leczeniu operacyjnym, doszło do rozwoju MM w okresie obserwacji (średnio po 26 miesiącach).

W zakresie zmian ogniskowych za minimalną mierzalną wielkość przyjęto średnicę 5 mm (0,5 cm). Najdrobniejsze ogniska (do około 10mm) zlokalizowane były w czaszce, kręgosłupie szyjnym i piersiowym. Większe (średnio do około 20mm) lokalizowały się w mostku, kręgosłupie lędźwiowym i kończynach. Największe (powyżej 20mm) lokalizowały się w miednicy (Tab. 6, Ryc.10).

Lokalizacja	Średnia ognisko r	wielkość nax w (mm)	zmian w (mm);)
czaszka		10	(max. 43)
żuchwa		15,5	(max. 23)
żebra		11	(max. 21)
mostek		17	(max. 34)
kończyna górna		7	(max. 21)
kręgosłup szyjny		8,5	(max. 16)
kręgosłup piersiowy		9	(max. 23)
kręgosłup lędźwiowy		15	(max. 43)
miednica		30	(max. 76)
kość krzyżowa		20	(max. 54)
kończyny dolne		21,5	(max. 53)
Ogółem		16,4	

Tabela 6. Lokalizacja i wielkość ognisk szpiczakowych w ocenie WB-MRI w badanej grupie.

Nie wykazano zależności między wielkością ogniska, a czasem przeżycia w okresie obserwacji (-0,002, współczynnik korelacji rang Spearmana).

4.1.2. Charakterystyka zmian pozaszpikowych.

Szczególnym typem zmian szpiczakowych są pojedyncze lub rozsiane masy i nacieki miękkotkankowe, wysokosygnałowe w sekwencji STIR. Wystąpiły one u 27 chorych (20,8%), w tym, jako pojedyncze ognisko pozaszkieletowe tzw. extramedullary solitary plasmocytoma u 1 pacjenta (0,7%) (Ryc. 2). Reszta mas miękkotkankowych występowała

w więcej niż jednej lokalizacji u tej samej osoby (n=45). Najczęściej zmiana(-y) pozaszkieletowa(-e) lokalizowała(-y) się w klatce piersiowej (17/27; 63%) i przestrzeni zaotrzewnowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej (15/27; 55,5%) (Ryc. 3). U 7 badanych masy lokalizowały się w głowie i szyi (26%). Miękkotkankowe zmiany szpiczakowe okolicy obręczy kończyn dotyczyły 6 pacjentów (22,2%). W badanej grupie 6 chorych miało okołokręgosłupowe ogniska, z miejscowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych (2 przypadki na poziomie szyjnego odcinka kręgosłupa, pozostałe na poziomie odcinka piersiowego) (Tab.7).

Lokalizacja zmian miękkotkankowych	Liczba pacjentów N=27 Liczba obserwacji (n=45) (%)	Minimalna wielkość* zmian (mm)	Maksymalna wielkość* zmiany (mm)
Głowa i szyja	7 (26%)		
oczodół	1	10	23
szyja	6	5	18
Klatka piersiowa	17 (63%)		
śródpiersie	12	12	47
ściana klatki	5	nm	nm
Brzuch i miednica	15 (55,5%)		
p. zaotrzewnowa	11	36	65
ściana brzucha	4	nm	nm
Kończyny górne	2 (7,4%)	10	32
Kończyny dolne	4 (14,8%)		
okolica pośladkowa	4	nm	nm

Tabela 7. Lokalizacja mas i nacieków miękkotkankowych w badanej grupie. *wielkość uśredniona, nm-niemierzalne.

Zmiany naciekowe były niemierzalne, natomiast największe masy pozaszkieletowe zaobserwowano zaotrzewnowo w miednicy mniejszej (ponad 60 mm) i w śródpiersiu tylnym (50 mm). Nie wykazano zależności między wielkością ogniska pozaszpikowego, a czasem przeżycia w okresie obserwacji (współczynnik korelacji rang Spearmana wyniosł -0,089).



Rycina 2. Obraz MRI czaszki w sekwencji STIR w płaszczyźnie czołowej; extramedullare plasmocytoma solitare w postaci masy wysokosygnałowej o dł. 30 mm w lewym oczodole.

Rycina 3. Obraz MRI tułowia w sekwencji STIR w płaszczyźnie czołowej tułowia u pacjenta z III stopniem zaawansowania choroby według S-D Plus, postać naciekowa; widoczny wysokosygnałowy niemierzalny naciek tkanek miękkich bocznej ściany tułowia po stronie prawej; poza tym naciek szpiku kostnego kręgosłupa lędźwiowego, żeber i miednicy.

4.1.3. Postaci szpiczaka mnogiego w badaniu MRI całego ciała.

Na podstawienie badań MRI całego ciała określono postaci szpiczaka mnogiego u każdego ze 130 chorych. U 8 badanych (6,2%) obraz WB-MRI szpiku kostnego był prawidłowy, u 4 (3,1%) przedstawiał obraz typu " pieprz i sól", czyli miał względnie homogenny sygnał w obrazach STIR i wysokosygnałowe, rozsiane obszary w obrazach T1-SE (wysepki tłuszczowe). Obraz nacieku szpiku kostnego zaobserwowano u 52 chorych (40%). U 42 pacjentów (32,3%) wykazano postać ogniskową, z czego czterech miało pojedyncze ognisko, jako jedyny wykładnik szpiczaka tzw. plasmocytoma solitare (3,1%). Pozostałe 18,5% badanych przedstawiało postać mieszaną (nacieki i ogniska) (Tab8., Ryc.10-12).

Postać	Liczba (n) chorych	(%)
bez zmian	8	6,2
postać ogniskowa	42	32,3
plasmocytoma solitare	4	3,1
postać mieszana	24	18,5
postać naciekowa	52	40,0
postać "pieprz i sól"	4	3,1
Razem	130	100,0

Tabela 8 . Postaci szpiczaka mnogiego w obrazie MRI całego ciała w badanej grupie.

4.1.4. Charakterystyka złamań.

Kolejną cechą obrazu MRI szpiczaka mnogiego, są wielopoziomowe złamania szkieletu osiowego (Ryc.4). W badanej grupie doszło do 272 złamań u 57 chorych (43,8%), ich największa liczba lokalizowała się w kręgosłupie: w odcinku piersiowym (43%), lędźwiowym (30,8%) i szyjnym (24%). W kończynach stwierdzono 6 złamań, z czego 4 dotyczyły nasady kości udowej (Tab.9).



Rycina 4. Obraz MRI kręgosłupa szyjnego i piersiowego w sekwencji T1-SE w płaszczyźnie strzałkowej; postać ogniskowa, III stopień zaawansowania choroby według S-D Plus; kompresyje złamanie Th 3; liczne ogniska niskosygnałowe w kręgosłupie szyjnym, piersiowym i mostku.

Tabela 9. Lokalizacja i liczba złamań w badanej grupie.	,
---	---

Lokalizacja złamania	liczba pacjentów	liczba złamań
Kończyny górne	2	2 (0,7%)
Kręgosłup szyjny	12	65 (24%)
Kręgosłup piersiowy	23	117 (43%)
Kręgosłup lędźwiowy	16	84 (30,8%)
Kończyny dolne	4	4 (1,5%)
RAZEM	57	272 (100%)

Przeciętnie na 1 chorego przypadło 4,7 złamań (272/57), przy czym przeważały wielopoziomowe złamania kompresyjne kręgosłupa. Nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem częstości złamań między różnymi przedziałami wiekowymi, stopniami zaawansowania czy postaciami choroby (p>0,05), do złamań mogło dojść nawet przy braku zmian w szpiku kostnym (Tab. 10-13).

Tabele 10-11. Różnice częstości złamań między stopniami zaawansowania szpiczaka mnogiego w badanej grupie.

Stopień	Złar	nanie		Stopień	Złam	anie	
zaawansowania klinicznego	NIE	ТАК	Razem zaawansowania w MRI		NIE	ТАК	Razem
Ι	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)	Ι	13 (72,2%)	5 (27,8%)	18 (100,0%)
II	14 (53,8%)	12 (46,2%)	26 (100,0%)	II	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20 (100,0%)
III	53 (54,6%)	44 (45,4%)	97 (100,0%)	III	50 (54,3%)	42 (45,7%)	92 (100,0%)
Razem	73 (56,2%)	57 (43,8%)	130 (100,0%)	Razem	73 (56,2%)	57 (43,8%)	130 (100,0%)

Tabele 12-13. Różnice częstości złamań między postaciami szpiczaka mnogiego w MRI i w różnych przedziałach wiekowych. bz- bez zmian, pis-"pieprz i sól".

Postać	Złam	anie	Razem	Przedział	Złan		
	NIE	ТАК		wieku (lata)	NIE	ТАК	Razem
bz i pis	9 (75,0%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)	31 - 50	21	11 (34 4%)	32
mieszana	11 (45,8%) 35	13 (54,2%) 17	24 (100,0%) 52	51 - 60	25 (53.2%)	(34, 470) 22 (46.8%)	47
ogniska	(67,3%) 18 (42.8%)	(32,7%) 24 (57,2%)	(100,0%) 42 $(100,0%)$	powyżej 60	27 (52,9%)	24 (47,1%)	51 (100,0%)
Razem	(42,8%) 73 (56,2%)	(37,270) 57 (43,8%)	130 (100,0%)	Razem	73 (56,2%)	57 (43,8%)	130 (100,0%)

Złamania kompresyjne kręgosłupa wymagały interwencji neurochirurgicznej, jeśli towarzyszyło im ognisko plasmacytarne, chorzy kwalifikowani byli również do radioterapii. Zmiany szpiczakowe o wysokim sygnale w sekwencji STIR, towarzyszyły 80 złamaniom kręgosłupa (80/266; 30%, w tym 2 złamaniom C1-C2) i 2 kości udowej; łącznie 30,1% (82/272) złamań było związanych ze zmianami w szpiku kostnym. Pozostałe 69,8% złamań (190/272) było na tle zanikowym (przewlekłe zmiany u chorych po leczeniu, osteoporoza, 186/272), bądź urazowym (2 przypadki dotyczyły kończyn górnych i 2 kości udowej). Patologiczne, niepourazowe złamania, bez obecności zmian w szpiku kostnym dotyczyły, 186 przypadków (68,4%) i wszystkie zlokalizowane były w kręgosłupie. U chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie dochodziło do zaniku ognisk szpiczakowych, ale struktura kości była na tyle uszkodzona, że dochodziło do nowych złamań. Nie wyodrębniono złamań żeber, gdyż ich detekcja nie była pewna.

4.2. Badanie MRI całego ciała a postępowanie terapeutyczne

W odniesieniu do wszystkich 130 chorych, na podstawie badań WB-MRI określono zaawansowanie szpiczaka według systemu Salmon-Durie Plus (Tab.3). Do I stopnia zakwalifikowano 18 (13,8%), do II- 20 (15,4%), do III- 92 pacjentów (70,8%) (Tab. 14). Ocena stopnia zaawansowania choroby według obrazu MRI szacowana była raz, na początku obserwacji lub przed leczeniem.

Tabela 14.Stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego w obrazie MRI całego ciała w badanej grupie.

Stopień zaawansowania w MRI	Liczba (n) chorych	(%)
Ι	18	13,8
II	20	15,4
III	92	70,8
Razem	130	100,0

Wykonano badania MRI całego ciała u 63 chorych przed leczeniem, pozostali chorzy byli badani na różnych etapach leczenia. Intensywność sygnału (SI) zmian szpiczakowych





Ryciny 5. a-d. Rozkład intensywności sygnału zmian szpiczakowych, a-w sekwencji STIR przed leczeniem, b-w sekwencji STIR po leczeniu, c-w sekwencji T1-SE przed leczeniem, d-w sekwencji T1-SE po leczeniu (*) liczba obserwacji.

Wraz z normalizacją sygnału szpiku kostnego dochodziło również pod wpływem leczenia do tzw. "konwersji", czyli zmiany postaci szpiczaka mnogiego w obrazie MRI. W grupie 34 chorych badanych przed i po leczeniu (34/63; 54%), do konwersji doszło u 24 chorych (70,6%), przy czym istotnie częściej (2 krotnie) konwersja występowała w II stopniu według S-D Plus (p<0,05). Nie wykazano istotnej różnicy częstości konwersji w klinicznych stopniach zaawansowania choroby (p>0,05) (Tab. 15-16).

Stopień w MRI	Konwersja po	Konwersja postaci			
	NIE	TAK	Kazem		
I	2	2	4		
	(50,0%)	(50,0%)	(100,0%)		
П	0	10	10		
	(0,0%)	(100,0%)	(100,0%)		
ш	8	12	20		
	(40,0%)	(60,0%)	(100,0%)		
Razem	10	24	34		
	(29,4%)	(70,6%)	(100,0%)		

Tabela 15. Częstość konwersji postaci w różnych stopniach zaawansowania w obrazie MRI w badanej grupie.

Tabela 16. Częstość występowania konwersji w różnych stopniach klinicznego zaawansowania w badanej grupie.

Stonioń kliniczny	Konwersja postaci	Dagom	
Stopien Kninczny	NIE	TAK	Kazem
I	1	1	2
	(50,0%)	(50,0%)	(100,0%)
п	1	5	6
	(16,7%)	(83,3%)	(100,0%)
III	8	18	26
	(30,8%)	(69,2%)	(100,0%)
Razem	10	24	34
	(29,4%)	(70,6%)	(100,0%)

Dochodziło do konwersji postaci naciekowej w mieszaną (10/24; 41,6%), postaci naciekowej w ogniskową (7/24; 29,2%) i ogniskowej w mieszaną (7/24; 29,2%).

Normalizacja sygnału szpiku kostnego w wyniku leczenia nie była równomierna (Ryc.5a-d), gdyż nie zawsze i nie każda zmiana ulegała regresji, po leczeniu nadal utrzymywały się wysokosygnałowe zmiany w STIR i niskosygnałowe w T1-SE. Obserwacja 34 osobowej grupy chorych, u których wykonano badania MRI całego ciała przed i po leczeniu, pozwoliła na ocenę wyników leczenia, które określono jako "regresja" vs. "progresja", rozumiane jako progresja/regresja zmian w obrazach WB-MRI (MRI response); nie oceniano remisji/progresji w znaczeniu klinicznym, gdyż oparte są one dodatkowo na kryteriach laboratoryjnych (International Myeloma Working Group Response Criteria for Multiple

Myeloma) [4,15]. Badanie MRI wykonywano średnio ok. 38 dni od ukończonego etapu leczenia (przeczep auto- lub allogeniczny, chemioterapia).

Za podstawowe cechy inwolucji guza w obrazie MRI całego ciała przyjęto:

- spadek liczby i wielkości ognisk,
- normalizacja sygnału szpiku kostnego (hypointensywny do krążka międzykręgowego w STIR i niemal izointensywny do mięśni szkieletowych w T1-SE) (Ryc. 5 a-d),
- brak nowych ognisk i nacieków, również pozaszpikowo

Za cechy progresji zmian w obrazie MRI uznano:

- wzrost liczby i wielkości ognisk,
- pojawienie się nowych zmian ogniskowych / naciekowych / pozaszpikowych [14,22,23,26].



Ryciny 6. a-b. Obraz MRI tułowia w sekwencji STIR w płaszczyźnie czołowej u chorego w III stopniu zaawansowania choroby wedługedług S-D Plus, postać ogniskowa; a-badanie WB-MRI przed leczeniem, b-badanie WB-MRI kontrolne po chemioterapii (interwał czasowy między badaniami 5 miesięcy); zanik wysokosygnałowych ognisk w szpiku kostnym kręgosłupa lędźwiowego i miednicy, nadal utrzymuje się wysoki sygnał mięśni biodrowych. Częściowa regresja zmian.

W grupie 34 chorych badanych przed i po leczeniu oceniono odpowiedź na leczenie. Cechy poprawy w obrazach MRI zaobserwowano w 17 przypadkach (16 chorych), natomiast progresję w 58 (23 pacjentów). Liczby te nie sumują się, gdyż u tej samej osoby mogło dojść do regresji lub progresji w kolejnych badaniach MRI w okresie obserwacji. Do całkowitej rezolucji zmian po leczeniu (chemioterapia, przeszczep szpiku kostnego) doszło

u 10 pacjentów (10/16; 62,5%), należy podkreślić, że była to okresowa inwolucja guza u tych chorych doszło do wznowy po średnio 19,5 miesiącach. Mimo dobrej odpowiedzi na leczenie i normalizacji sygnału szpiku kostnego, u 8 chorych doszło do 20 nowych złamań kompresyjnych kręgosłupa.

MRI całego ciała u 38 chorych (29,2%) zmieniło stopień zaawansowania choroby, w stosunku do klinicznego stagingu. Jedenastu zakwalifikowano do wyższego stopnia, 27 do niższego. Dwunastu pacjentów (12/26) z II stopnia klinicznego stagingu (46,1%), zostało zakwalifikowanych do I według S-D Plus, gdyż, albo w szpiku kostnym nie znaleziono zmian (8 chorych) lub były one minimalne, typu "sól i pieprz" (4 badanych). Miało to wpływ na postępowanie terapeutyczne. Chorzy ci, jako tzw. "smoldering myeloma" (szpiczak "tlący się") nie wymagali terapii, jedynie obserwacji. Staging MRI pozwolił na wyraźniejsze rozróżnienie stopnia II od III, 10/26 pacjentów z II stopnia zostało zakwalifikowanych do III, na podstawie MRI, co skutkowało bardziej agresywnym leczeniem skojarzonym (Tab. 17).

Tabela 17. S	topień klinicznego	zaawansowania	szpiczaka	mnogiego	vs.	staging	WB-MRI.
Zakreślono do	odatkowych chorycl	n typu "smolderi	ng myelom	na".			

	Stopień w WB-	zaawa MRI		
Stopień zaawansowania klinicznego	Ι	II	III	RAZEM
Ι	6	1	-	7
П	12	4	10	26
III	-	15	82	97
RAZEM	18	20	92	130

4.3. Znaczenie rokownicze MRI całego ciała

Dla 98 chorych oszacowano *całkowity czas przeżycia*, rozumiany jako okres od rozpoznania choroby do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (kompletne) lub końca obserwacji (ucięte). U 32 chorych nie udało się określić momentu rozpoznania choroby. Średnia przeżycia badanych chorych wyniosła 42,5 miesiąca.

	Mediana przeżycia(w miesiącach)StopieńStopieńklinicznyw WB-MRI		Mediana przeżycia (w miesiącach)		Średnia prze (w miesiącae	eżycia ch)
Stopień zaawansowania			Stopień kliniczny	Stopień w WB-MRI		
Ι	72	73	70,7	75,7		
II	55	50,5	59,5	56,4		
III	34	32	35,5	32,3		

Tabela 18. Całkowity okres przeżycia w różnych stopniach zaawansowania.

Przeżycie u chorych sklasyfikowanych według obrazu MRI było dłuższe w I, a krótsze w II i III stopniu zaawansowania choroby, w porównaniu do stagingu opartego na danych klinicznych i obrazach radiograficznych. (Tab.18).

Badanie MRI całego ciała, jako niezależny czynnik, określa odrębne stopnie stagingu (Salmon-Durie Plus Staging System), które w badanej grupie istotnie różniły się rokowniczo (p<0,001); prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy (5 lat) dla I było ponad 4,5-krotnie większe, niż dla III stopnia zaawansowania choroby (Ryc. 7). U pacjentów, bez zmian w obrazach MRI-WB, do progresji doszło średnio po 39 miesiącach, natomiast u chorych z infiltracją szpiku po 11 miesiącach. Średni czas do progresji wyniósł 10,6 miesięcy.





Nie zaobserwowano istotnych różnic prognostycznych w zależności od charakteru infiltracji szpiku kostnego w WB-MRI (p=0,846); rokowanie było podobne niezależnie, czy była to postać naciekowa, ogniskowa czy mieszana. Natomiast chorzy bez zmian i o typie "pieprz i sól" ("smoldering myeloma"), istotnie różnili się rokowniczo od pacjentów z zajęciem szpiku (p=0,027); prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy (5 lat) w grupie

asymptomatycznej było prawie 3-krotnie większe, niż w grupie z naciekiem szpiku kostnego, ponad 2–krotnie większe, niż u chorych z ogniskami i 1,5–krotnie wyższe, niż u pacjentów ze zmianami mieszanymi. Najniższe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dotyczyło postaci naciekowej szpiczaka i wyniosło 0,3 (Ryc. 8).



Rycina 8. Zróżnicowanie krzywych przeżycia dla postaci szpiczaka wWB- MRI; grupa "bz lub pis" (bez zmian lub "pieprz i sól").

Obecność mas pozaszkieletowych obserwowanych w badaniu MRI całego ciała, istotnie pogarszała rokowanie (p<0,001); prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy (5 lat) było nawet 6 krotnie niższe, niż w grupie bez zmiany pozaszpikowej (Ryc. 9). Natomiast nie stwierdzono zależności miedzy wielkością ognisk miękkotkankowych a przeżyciem.



Rycina 9. Różnica przeżycia między grupami z masą miękkotkankową (---) i bez (____).

5. Dyskusja

5.1. Analiza przydatności MRI całego ciała w diagnostyce szpiczaka mnogiego

Szpik kostny jest tkanką, której sygnał w obrazach MRI zmienia się wraz z wiekiem, w ciąży, u wyczynowych sportowców, pod wpływem leków, radioterapii czy przy ciężkiej niedokrwistości. W ciągu życia bogatokomórkowy szpik czerwony, sukcesywnie wypierany jest przez bogatotłuszczowy szpik żółty. Hematopoetyczna tkanka kumuluje się w śródkościu czaszki, nasadach kości długich, kręgosłupie, mostku, żebrach. Jej deplecja objawia się narastającym sygnałem w obrazach T1-zależnych [50]. Angtuaco i wsp. [23] podaje, że u osób powyżej 60 roku życia przeważa szpik żółty, hiperintensywny w obrazach T1-zależnych wobec sygnału mięśni szkieletowych. Pierwotne i wtórne procesy nowotworowe, przebiegające z infiltracją szpiku, powodują homogenne lub heterogenne (niejednorodne) obniżenie sygnału (SI) w obrazach T1-zależnych oraz wzrost SI w obrazowaniu T2-zależnym i po podaniu środka kontrastowego (T1-W-CE). Dedykowaną sekwencją dla szpiku kostnego jest sekwencja STIR (short tau inversion recovery), w której dochodzi do wytłumienia (supresji) sygnału tkanki tłuszczowej; poprawia to rozdzielczość kontrastowa obrazu, zmiany patologiczne są hyperintensywne. Należy jednak pamiętać, że zmian obrzękowych, nekrotycznych, czy hiperplazji szpiku czerwonego, nie można zróżnicować na podstawie obrazu STIR [50].

W badaniach Weininger i wsp. [43] nad 23 chorymi ze szpiczakiem mnogim, czułość obrazów T1-zależnych wyniosła 65%, zaś specyficzność 85%, natomiast czułość dla obrazów STIR wyniosła 76%, specyficzność 81%. W tym samym badaniu podanie środka kontrastowego (CE-T1-W) nie poprawiło czułości (67%) i specyficzności (88%). Coraz szerzej stosowane są techniki dyfuzyjne MRI, w tym opracowywane są protokoły badania całego ciała DWI MRI [33]. W badanej grupie, 34 chorych miało wykonane uzupełniające badanie dyfuzyjne głowy lub tułowia w płaszczyznach poprzecznych.

W ciągu ostatnich 10-15 lat tomografia rezonansu magnetycznego (MRI) zdobyła szerokie zastosowanie w diagnostyce onkologicznej. Szczególne intensywnie rozwijała się metoda badania całego ciała (whole-body MRI, WB-MRI) w obrazowaniu zmian nowotworowych z zajęciem szpiku kostnego. Badanie polega na sekwencyjnym skanowaniu poszczególnych regionów ciała chorego leżącego na plecach (od głowy "head first" i/ lub od stóp "feet first") w płaszczyźnie czołowej i strzałkowej w obrazach T-1-zależnych i STIR

[14,20,24,28,37]. Najdogodniejsze wydają się być skanery wielokanałowe ze zintegrowanym systemem cewek powierzchniowych, wraz z cewką kręgosłupową (TIM, total imaging matrix) [28,37].

Zmiany w przebiegu szpiczaka mnogiego mogą mieć charakter nacieku i/lub ognisk niskosygnałowych w obrazach T1-zależnych i wysokosygnałowych w obrazach STIR.

W badanej grupie 117 chorych z infiltracją szpiku kostnego zmiany ogniskowe stanowiły 44% (41% wieloogniskowe, 3% pojedyncze ognisko), a naciekowe 56% zmian obserwowanych w szpiku kostnym. Przede wszystkim zajęty był szkielet osiowy. Ogniska i nacieki w szpiku kostnym kręgosłupa w odcinku szyjnym pojawiły się u 65 chorych (65/117; 55,5%), w lędźwiowym u 98 (83,7%), przy czym w tych lokalizacjach dominowały nacieki. Natomiast w odcinku piersiowym kręgosłupa zmiany dotyczyły 75,2% pacjentów, a w miednicy 47% chorych; tu przeważały zmiany ogniskowe. W czaszce stwierdzono infiltrację u 80 badanych (68,4%). W kończynach, mostku i żebrach zmiany lokalizowały się u 34,2- 51,3% chorych. W badaniu Ghanem i wsp. [20] szpik kostny kręgosłupa szyjnego zajęty był u 53% pacjentów, w kręgosłupie piersiowym u 75%, w lędźwiowym u 85%, w miednicy (bez kości krzyżowej) u 53% badanych; przy czym zdecydowanie przeważały nacieki, jedynie do 22% zmian miało charakter wieloogniskowy. W tym samym badaniu szpik kostny czaszki był nacieczony u 78% chorych, natomiast kończyn, mostka i żeber do 55% badanych; przeważały zmiany naciekowe.

Baur i wsp. [28] wśród 26 chorych, wykazujących zmiany w szpiku kostnym, zaobserwowała w połowie przypadków ogniska i w połowie zmianynaciekowo-ogniskowe. Lecouvet i wsp. [21], badając w MRI kręgosłup piersiowo-lędźwiowy i miednicę 80 pacjentów przed leczeniem z III stopniem klinicznego zaawansowania szpiczaka, zaobserwował infiltrację u 63 chorych (79%), w tym zmiany ogniskowe miało 35 osób (44%) na poziomie kręgosłupa, a 43 (54%) w miednicy. Natomiast nacieki w kręgosłupie zaobserwował u 26 badanych (32%), a w miednicy u 17 pacjentów (21%). W kręgosłupie prawidłowy obraz szpiku kostnego Lecouvet i wsp. [21] zaobserwował u 19 chorych (24%), a w miednicy u 20 (25%). Na podstawie obrazu szpiku kostnego w badaniu MRI całego ciała chorych ze szpiczakiem mnogim, można wyróżnić 3 podstawowe jego postaci: postać ogniskową, naciekową i naciekowo-ogniskową (mieszaną). Baur-Melnyk i wsp. [14] określa, że typ ogniskowy dotyczy około 30 % przypadków, naciekowy około 38 %, mieszany około 11%. Poza tym, wyróżniła ona dodatkowo postać typu "pieprz i sól", jako obraz ognisk wysokosygnałowych w sekwencji T1-SE przy homogennym sygnale w obrazach STIR, której odsetek określiła na około 3%. Prawidłowy obraz szpiku kostnego Baur-Melnyk szacuje na około 28%.

Moulopoulos i wsp. [51] wśród 142 badanych ze szpiczakiem mnogim, zaobserwował w badaniu MRI zmiany ogniskowe: u 50% pacjentów, naciekowe u 28 %, mieszane u 14%, a u 8% chorych nie obserwował zmian w szpiku kostnym. Przy czym badanie MRI nie było badaniem całego ciała. W badanej grupie jedynie u 8 chorych (6,2%) obraz MRI szpiku kostnego był prawidłowy, u 4 chorych (3%) przedstawiał obraz typu "pieprz i sól". Wynikało to najprawdopodobniej z wysokiego odsetka chorych z zaawansowanym szpiczakiem (w stagingu klinicznym jedynie 7 chorych miało I stopień zaawansowania choroby). Należy podkreślić, że ocena stopnia zaawansowania choroby według WB-MRI szacowana była raz, na początku obserwacji lub przed leczeniem. Staging według MRI całego ciała nie był określany ponownie po leczeniu, szacowano jedynie odpowiedź na terapię, określane jako "regresja" lub "progresja" zmian. Zaobserwowano regresję zmian w obrazach WB-MRI u 16 chorych, niezależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania szpiczaka.

W badanej grupie 8 pacjentów miało wyjściowo prawidłowy szpik kostny, a u 16 po leczeniu obraz WB-MRI nie wykazywał zmian, co daje łączną liczbę 24 chorych (18,5%) z prawidłowym szpikiem kostnym (niezależnie od stagingu). U 52 osób (40%) badanie MRI przedstawiało obraz nacieku, u 42 (32%) wykazywało postać ogniskową, u 24 chorych (18,5%) naciekowo-ogniskową.

W zakresie ogniskowej infiltracji szpiku kostnego przeważały zmiany wieloogniskowe (93,2%), resztę stanowiły pojedyncze zmiany. Największe lokalizowały się w miednicy (średnia wielkość około 30 mm, przy czym maksymalne ognisko miało 76 mm). Najmniejsze zaobserowwano w czaszce i kręgosłupie, ale maksymalne ogniska w tych lokalizacjach mierzyły 43 mm (naciekały opony mózgowo-rdzeniowe). Wielkość zmian nie wpływała na przeżycie w okresie obserwacji (-0,002 współczynnik korelacji rang Spearmana). Na łączną liczbę 65 chorych ze zmianami ogniskowymi w szpiku kostnym (41 o postaci ogniskowej i 24 o mieszanej), lokalizowały się one w czaszce u 37/65 chorych (57%), w odcinku szyjnym kręgosłupa u 30 (46%), w piersiowym u 50 (77%), w lędźwiowym u 37 (57%) w miednicy u 30 (46%), w kości krzyżowej u 25 pacjentów (38,4%). W badanej grupie ogniska rzadziej lokalizowały się w mostku, żebrach i kończynach 24,6-35,4%.

Walker i wsp. [52] zbadał 451 chorych z ogniskowymi zmianami szpiczakowymi; w tej grupie ogniska w czaszce dotyczyły 39% chorych, w odcinku szyjnym kręgosłupa 35,9%, w piersiowym 68,3%, w lędźwiowym 57,2%, w miednicy 63,9% w mostku 23,7%, w żebrach 9,5%, w kościach udowych 29,7% pacjentów, w łopatkach, obojczykach i kościach ramiennych do 19,3%. W jego obserwacjach wielkość ognisk nie miała znaczenia prognostycznego. Badanie Walter i wsp. [52] nie było badaniem całego ciała, ograniczało się

do szkieletu osiowego, stąd wyraźna różnica w detekcji zmian w żebrach, kończynach, czaszce. Ponadto, w badaniu tym ogniska kości kończyn górnych były zliczane rozłącznie; osobno ogniska w łopatkach, obojczykach, kościach ramiennych. W zakresie miednicy, Walter i wsp. [52] nie wyodrębnił osobno zmian obejmujących kość krzyżową, stąd wyraźnie wyższy odsetek ognisk w miednicy (razem z kością krzyżową). Niezależne wyszczególnienie zmian w kości krzyżowej wydaje się być uzasadnione. W badanym materiale, na samą kość krzyżową przypadało 38,4% wszystkich zmian, z czego połowa to były ogniska.

5.2. Plasmocytoma solitare. Pozaszpikowa manifestacja szpiczaka mnogiego.

Postać szpiczaka typu plasmocytoma solitare (solitary plasmocytoma, SP), zaobserwowano u 4 chorych (3,1%), przy czym u 1 chorego była to masa pozaszpikowa w oczodole (extramedullare plasmocytoma solitare, EMP). Angtuaco i wsp. [23], a także Dimopoulos i wsp. [22], określają częstość występowania pojedynczych guzów plasmacytarnych na 2-3% chorych. Leczeniem z wyboru jest celowana radioterapia. Dimopolous podkreśla znaczenie MRI w ocenie rozległości zmiany i jej stosunku do struktur wrażliwych przed planową radioterapią. Najczęściej, bo około 80% guzów typu EMP występuje w rejonie czaszki i szyi, pozostałe lokalizacje są wyjątkowo rzadkie [53,54]. Straetmans i wsp. [53] opisał 2(3) przypadki guzów EMP (ucha środkowego i nosogardła), jako przykłady wznowy szpiczaka mnogiego po leczeniu. Sia i wsp. [55] opisuje 80 letniego chorego z guzem plasmacytarnym gruczołu łzowego. Fung i wsp. [56] na retrospektywnych w latach 1987-2002, stwierdził jedynie osiem przypadków plazmacytomy badaniach oczodołu. Roever i wsp. [57] opisał przypadek szpiczaka wewnątrzczaszkowego, tylnego dołu czaszki, leczonego radioterapią miejscową i chemioterapią. Schluterman i wsp. [58], opisał bardzo rzadko spotykane szpiczakowe zapalenie opon mózgowych leptomeningeal myelomatosis [również 59]. Reed i wsp. [60] po retrospektywnej ocenie 84 chorych z plasmocytoma solitare szacuje, że około 78% chorych przeżywa okres 5 lat, niezależnie czy guz dotyczył kości czy był pozaszkieletowy. Ten sam autor podkreśla, że częściej do rozwoju szpiczaka mnogiego dochodzi u chorych z plasmocytoma solitare kości, niż u chorych z pozaszkieletową lokalizacją guza (56% vs 30%). Straetmans i wsp. [53] podkreśla, że guzy typu EMP rozprzestrzeniają się do węzłów chłonnych, skóry, rzadziej do kości. Angtuaco i wsp. [23] zaznacza, że do rozwoju szpiczaka mnogiego u chorych z plasmocytoma solitare, dochodzi średnio po upływie 2-3 lat, a średnia przeżycia wynosi około 10 lat. W badanej grupie chory z masą wewnątrzoczodołową, nie rozwinął postaci rozsianej (MM). Natomiast u 2 z 3 chorych z plasmocytoma solitare po miejscowej radioterapii i leczeniu operacyjnym, doszło do rozwoju MM w okresie obserwacji (średnio po 26 miesiącach). Mantyla i wsp. [61] zaznacza, że pozaszkieletowa masa może być jedynym wykładnikiem choroby albo współistnieć z innymi naciekami/ogniskami wewnątrzszpikowymi. Rozsiane, liczne zmiany pozaszkieletowe w badanej grupie, towarzyszyły infiltracji w szpiku kostnym u 27 chorych (21%), z czego u ponad połowy (63%) lokalizowały w klatce piersiowej, nieco mniej w przestrzeni zaotrzewnowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej (55,5% pacjentów), rzadziej dotyczyły kończyn, szyi i czaszki (do 26%). Damaj i wsp. [62] oceniając 432 chorych, zaobserwował nacieki miękkkotkankowe, obejmujące ścianę klatki piersiowej u 19 pacjentów (4,4%). W badanej grupie pięcioro miało zmiany z zajęciem ściany klatki piersiowej (5/130; 3,8%), jest to rzadka manifestacja szpiczaka mnogiego. Wystąpienie mas i nacieków pozaszkieletowych istotnie pogarszało rokowanie chorego i wiązało się z progresją choroby. W badanej grupie prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia było nawet 6 krotnie niższe, niż w grupie bez masy pozaszpikowej. Schmidt i wsp. [37] podkreśla, że lokalizacja pozaszpikowa chłoniaka znacząco pogarsza rokowanie u chorego.

5.3. Analiza złamań obserwowanych w badaniu MRI całego ciała

Infiltracja plasmacytarna szpiku kostnego uszkadza strukturę kości i może być przyczyną złamań. Obraz MRI kompresyjnego złamania związanego z obecnością patologicznych zmian w szpiku kostnym, wiąże się z ogniskowym lub rozlanym wzrostem sygnału szpiku kostnego w sekwencji STIR i niskim SI w obrazach T1-zależnych, z obniżeniem wysokości trzonu, często z zajęciem łuku kręgu (-ów) [63]. Ograniczający jest fakt, że obrzęk szpiku kostnego towarzyszący ostrym złamaniom ma wysoki sygnał w obrazach STIR, niezależnie czy tło jest nowotworowe czy nie [63,64]. Świeże, nagłe złamanie wiąże się z miejscową bolesnością w badaniu palpacyjnym [9,22,63]. Layton i wsp. [9] opisał 2 przypadki klinicznie potwierdzonych ostrych i podostrych złamań w kręgosłupie u chorych ze szpiczakiem mnogim, gdzie nie stwierdzono cech obrzęku w badaniu MRI. W swojej pracy podkreśla, że przypadki takie są szczególnie trudne do diagnostyki, zwłaszcza w kontekście kwalifikacji do ewentualnej vertebroplastyki; za pomocne uznał badanie fizykalne chorego i scyntygrafię kośćca. Ocena złamań w obrazach

MRI jest oparta na kryteriach morfologicznych (pasma niskiego sygnału w obrazach T1-zależnych wokół zniekształconych blaszek granicznych kręgów, obniżenie wysokości trzonów kręgów, przemieszczenie ku tyłowi części tylno-górnych kręgów) [63-66]. Lecouvet i wsp. [66] szacuje, że 67% wszystkich złamań u chorych ze szpiczakiem mnogim, ma charakter przewlekłych łagodnych złamań (nie wiążą się z infiltracją szpiku kostnego). Angtuaco i wsp. [23] na podstawie badań MRI kregosłupa u 264 chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, zaobserwował złamania u 117 chorych (44,3%); w swojej pracy stwierdził 273 wielopoziomowe złamania, z których 126 (46%) wiązało się obecnością patologicznych zmian szpiku kostnego (złamania złośliwe), jednocześnie u 40 pacjentów stwierdził pojedyncze złośliwe złamania kręgów. W badanej grupie doszło do 272 złamań u 57 chorych (43,7%), przy czym 190 (70%) złamaniom nie towarzyszyły patologiczne zmiany w szpiku kostnym w obrazach WB-MRI, byli to zarówno chorzy na różnych etapach leczenia, jak i z pierwotnie niezajętym szpikiem kostnym. Nie wykazano istotnej różnicy częstości występowania złamań w badanej grupie w zależności od wieku, stopnia zaawansowania szpiczaka, czy jego postaci w obrazach WB-MRI (p>0,05). Baur-Melnyk i wsp. [64] przedstawia problem diagnostyki różnicowej przyczyn złamań kompresyjnych w szerszym ujęciu, podkreślając znaczenie dodatkowych badań dyfuzyjnych, perfuzyjnych MRI, a także pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). W jej ocenie, wysoki wychwyt fluorodeoxyglukozy w PET, wysokosygnałowe obszary w obrazach DWI-MRI, wysoki przepływ w obrazach perfuzyjnych MRI, wskazują na nowotworową przyczynę złamań. W swoich badaniach u 41 chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem, podkreśla przewage wielorzędowej tomografii komputerowej w ocenie złamań w przebiegu szpiczaka mnogiego, zaznaczając jednocześnie istotnie niski wskaźnik detekcji zmian w szpiku kostnym za pomocą tomografii komputerowej, w porównaniu do badania MRI całego ciała. Durie [18], Angtuaco i wsp. [23], Schmidt i wsp. [24], Baur i wsp. [27], wskazuja, że tomografia komputerowa pozwala określić zakres destrukcji kostnej, natomiast badania MRI i PET (w tym badania całego ciała), pozwalają określić zmiany w szpiku kostnym. Normalizacja sygnału szpiku kostnego, zanik zmian ogniskowych i nacieków szpiczakowych nie wiązały się z obniżeniem ryzyka złamań, gdyż doszło do osłabienia struktury kości. W badanej grupie u 8 chorych (na 16 z regresją guza) wystąpiło 20 nowych złamań kręgosłupa (średnio 2,5 kręgów dodatkowo uległo złamaniu kompresyjnemu). Moulopoulos i wsp. [51] u 20 zbadanych chorych przed i po leczeniu, w połowie przypadków stwierdził nowe złamania, mimo prawidłowego sygnału szpiku kostnego. Trzeba podkreślić, że złamania są lepiej wykrywalne w badaniach tomografii komputerowej i w oparciu o badanie MRI należy się liczyć z ich niedoszacowaniem (złamania w szpiczaku mnogim mogą dotyczyć 55-70% chorych) [23]. Zaleca się, przy podejrzeniu złamań z towarzyszeniem infiltracji szpiku, potwierdzenie ich w tomografii komputerowej [26,27].

5.4. Wpływ badania MRI całego ciała na leczenie i rokowanie.

W przebiegu leczenia może zmienić się obraz szpiku kostnego i dochodzi do konwersji postaci szpiczaka w obrazach MRI [14,22]. W badanej grupie zmieniła się postać MM u 24 chorych: z naciekowej w mieszaną u 10, z naciekowej w ogniskową u 7 i z ogniskowej w mieszaną u 7 pacjentów. Istotnie częściej konwersja występowała w II stopniu zaawansowania w obrazach MRI. Pojawienie się nowych nacieków i ognisk (również pozaszpikowych), wiązało się z progresją choroby w obrazach MRI (Ryc.3). W grupie 34 badanych przed i po leczeniu, w obrazach WB- MRI zaobserwowano progresję u 23 chorych, natomiast regresję guza u 16 chorych. Za kryteria regresji zmian w MRI całego ciała, przyjęto spadek liczby i wielkości ognisk, normalizację sygnału szpiku kostnego, brak nowych ognisk i nacieków, również pozaszpikowo. Normalizacja sygnału szpiku kostnego pod wpływem leczenia nie była równomierna i jednoczasowa; nie każde ognisko ulegało regresji, poza tym ważne było zachowanie odstępu czasowego w wykonaniu badania WB-MRI po chemioterapii lub przeszczepie (średnio badanie wykonywano po 38 dniach od zakończonego cyklu leczenia). Baur-Melnyk i wsp. [28], by uniknąć wyników fałszywie dodatnich, zaleca przeprowadzenie badań MRI całego ciała po upływie 2-3 miesięcy po leczeniu ze względu na wzmożoną proliferację szpiku kostnego tuż po terapii.

Badanie MRI całego ciała miało wpływ na decyzje terapeutyczne, w badanej grupie pozwoliło zmienić staging wyjściowy szpiczaka mnogiego u 38 chorych (30%). Jedenastu pacjentów było nieodoszacowanych (understaging) i zakwalifikowano ich do wyższego stopnia zaawansowania choroby, co pozwoliło na wdrożenie odpowiedniego leczenia. Baur-Melnyk w opracowaniu z 2002 roku [36] określiła, 25/77 (32,5%) liczbę chorych niedoszacowanych w stagingu. Fechtner i wsp. [19] na podstawie badań 403 chorych przed leczeniem z monoklonalną chorobą plazmacytów (w tym szpiczak mnogi, monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, plasmocytoma, amyloidoza łańcuchów lekkich), stwierdziła jedynie w 45% przypadków zgodność stagingu klinicznego ze stagingiem MRI.

Dzięki badaniu MRI całego ciała wyodrębniono grupę chorych ze szpiczakiem asymptomatycznym, tzw. "tlacym się" (smoldering myeloma, SMM) u 18 chorych (13,8%), gdzie nie było zmian w szpiku kostnym lub zmiany minimalne (I stopień według. obrazu WB-MRI). Dwunastu chorych na podstawie WB-MRI zostało zakwalifikowanych do I stopnia zaawansowania szpiczaka, chorzy ci nie wymagali terapii. Dimopoulos i wsp. [22], Kyle i wsp. [67] określają, że około 15% chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim ma charakter "smoldering myeloma"(SMM). Reece [7] określa częstość SMM na około 20% wśród świeżo rozpoznanych przypadków. Bladé i wsp. [13] oraz Kyle i wsp. [67] stoją na stanowisku, że chorzy z asymptomatycznym szpiczakiem nie wymagają terapii, a jedynie obserwacji, dopóki nie pojawią się zmiany w szpiku kostnym. Autorzy ci podkreślają, że bezobjawowi chorzy mają dłuższy czas do progresji i wyraźnie dłuższe przeżycie [15]. Kyle i wsp. [67], na podstawie badań 276 pacjentów z asymptomatycznym szpiczakiem ocenia ryzyko rozwoju objawowego szpiczaka mnogiego na około 10% rocznie przez pierwsze 5 lat, około 3% rocznie przez następne 5 lat i około 1% rocznie przez następne 10 lat. Hillengas i wsp. [68], w retrospektywnej ocenie 149 chorych z SMM, zaobserwował wcześniejszy rozwój objawowego szpiczaka mnogiego u pacjentów z co najmniej jedynym ogniskiem plasmacytarnym (średnio 13 miesięcy), niż u chorych bez ognisk (średnio ponad 43 miesiace).

W badanej grupie prawdopodobieństwo przeżycia 5 letniego u chorych bez zmian i o typie "pieprz i sól", było około istotnie większe, niż u pacjentów z infiltracją szpiku kostnego (p=0,027). Dla I stopnia zaawansowania szpiczaka przeżycie było dłuższe u chorych sklasyfikowanych według obrazu MRI, niż na podstawie danych klinicznych i obrazu rtg (73 vs. 72 miesiące). Dla II-III stopnia stagingu przeżycie było krótsze (50,5 vs. 55 miesięcy; 32 vs. 34 miesiące). Wynikało to z wysokiej detekcji zmian szpiczakowych, również tych pozaszkieletowych, w badaniu WB-MRI, które jest niezależnym czynnikiem różnicującym przeżycie u chorych [14,18,36]. Walker i wsp. [52] badając 451 pacjentów ze szpiczakiem mnogim stwierdził, że chorzy z ponad 7 ogniskami w szpiku kostnym mieli gorszy odsetek przeżycia (około 55%), niż chorzy bez lub z zmniejszą liczbą ognisk (68-73%). Moulopoulos i wsp. [51] na podstawie badań MRI u 142 pacjentów z MM przed leczeniem, uważa, że znamiennie gorsze jest przeżycie u chorych z naciekiem szpiku kostnego (24 miesiące), niż ze zmianami ogniskowymi (51 miesięcy), mieszanymi (52 miesiące) i bez zmian (56 miesięcy). W badanej grupie zaobserwowano, że 5 letnie przeżycie u chorych ze zmianami naciekowymi dotyczyło 30%, z ogniskowymi około 40%, a naciekowo-ogniskowymi około 60% chorych.(Ryc.8).

Badanie WB-MRI pozwoliło na wyraźne rozróżnienie grupy II od III stopnia zaawansowania choroby i podjęcie leczenia dodatkowo u 10 chorych. Wyjściowo zarówno w II, jak i w III stopniu stagingu, obserwowano zmiany w szpiku kostnym, dopiero na różnym etapie leczenia dochodziło do normalizacji obrazu szpiku kostnego.

Baur-Melnyk i wsp. [14], Durie i wsp. [18], Fechtner i wsp. [19] podkreślają, że badanie MRI jest niezależnym czynnikiem prognostycznym i lepiej rokuja chorzy, u których nie stwierdza się zmian w szpiku kostnym. W badanej grupie, u pacjentów bez zmian lub o typie "pieprz i sól" doszło do progresji po upływie średnio 39 miesięcy, ponad trzykrotnie później niż u chorych z infiltracją szpiku (11 miesięcy). Niezależnie od postaci szpiczaka i typu zmian w szpiku kostnym (ogniska, naciek, ogniska i nacieki) prawdopodobieństwo przeżycia 5 letniego nie różniło się istotnie (p=0,846). Na przeżycie wpływało natomiast zaawansowanie choroby w obrazach WB-MRI (p<0,001). Chorzy z III stopniem infiltracji szpiku kostnego rokowali najgorzej, w tej grupie prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia ponad 4 krotnie mniejsze, niż dla I stopnia zaawansowania choroby. było Baur-Melnyk i wsp. [36] na podstawie obserwacji 77 chorych ze szpiczakiem mnogim podkreśla, że na przeżycie ma wpływ przede wszystkim rozległość infiltracji szpiku (stopień zaawansowania choroby), a nie typ zmian w szpiku kostnym [37]. Rajkumar i wsp. [5], Reece [7], Jian i wsp. [8] określają średni czas przeżycia chorych ze szpiczakiem mnogim na 3-4 lata. W badanej grupie 130 chorych czas przeżycia wyniósł średnio 42,5 miesięcy.

6. Wnioski

I. Badanie MRI całego ciała pozwala na wykrycie i charakterystykę zmian w przebiegu szpiczaka mnogiego.

1. Zmiany w przebiegu szpiczaka są hyperintensywne w sekwencji STIR i hypointensywne w obrazach T1-zależnych WB-MRI, obejmują przede wszystkim szpik kostny (90%), jak i występują pozaszpikowo (21 %).

2. Plasmocytoma solitare-pojedynczy guz plazmocytarny, jest rzadko spotykaną manifestacją choroby (3%); może występować również pozaszkieletowo.

3. Badanie WB-MRI określa 5 postaci szpiczaka: postać naciekowa (40%), ogniskowa (32,3%), mieszana (18,5%) oraz postać typu "pieprz i sól" (3,1%). W badanym materiale nie wykryto żadnych zmian jedynie u 8 chorych (6,2%).

4. Większość (około 70%) złamań nie wiąże się z infiltracją szpiku kostnego, przeważają złamania na tle zanikowym; nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości złamań między różnymi przedziałami wiekowymi, stopniami zaawansowania i postaci szpiczaka w WB-MRI.

II. Badanie MRI całego ciała jest narzędziem umożliwiającym monitorowanie leczenia
 i ma wpływ na postępowanie terapeutyczne u chorych ze szpiczakiem mnogim.

1. Ocena odpowiedzi na leczenie w obrazach WB-MRI wiąże się z analizą sygnału z ognisk i nacieków obrazach STIR i T1-SE /przy dobrej odpowiedzi na terapię spada sygnał zmian w sekwencji STIR a rośnie w T1-SE/, określeniem liczby i wielkości ognisk, poszukiwaniem nowych zmian (również pozaszpikowych).

2. W wyniku leczenia, często (71%) dochodzi do zmiany obrazu infiltracji szpiku kostnego tzw. konwersja postaci szpiczaka w obrazie WB-MRI, przy czym istotnie częściej proces ten dotyczył II stopnia zaawansowania według S-D PLUS.

3. Badanie WB-MRI pozwala wyróżnić grupę chorych z tzw. szpiczakiem "tlącym się", bezobjawowych lub o minimalnych zmianach w szpiku kostnym w obrazach MRI, którzy nie wymagają terapii, jedynie obserwacji (terapia odroczona dotyczyła 13,8% pacjentów).

4. Stopień zaawansowania szpiczaka w oparciu o WB-MRI wyraźniej rozróżnia stopnie II od III, co skutkuje wcześniejszym wprowadzeniem odpowiedniego leczenia (chemioterapia, transplantacja szpiku kostnego).

III. Badanie MRI całego ciała wpływa na rokowanie chorych ze szpiczakiem mnogim.

1. Prawdopodobieństwo przeżycia nie zależy od postaci szpiczaka w WB-MRI, ani od wielkości ognisk (również pozaszpikowych), zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby.

2. Badanie WB-MRI niezależnie rozgranicza stopnie zaawansowania szpiczaka, które istotnie różnią się prawdopodobieństwem przeżycia; najgorzej rokuje III stopień. Krótszy czas przeżycia zaobserwowano w II i III stopniu w stosunku do odpowiednich stopni klinicznego zaawansowania choroby.

2. Istotnie lepsze rokowanie dotyczy chorych bez zmian w szpiku kostnym lub ze zmianami typu "pieprz i sól" w obrazie WB-MRI.

4. Wykrycie zmian pozaszkieletowych w WB-MRI pozwala wyodrębnić grupę o istotnie gorszym rokowaniu, niż chorzy bez dodatkowych mas pozaszpikowych.

7. Streszczenie

Cel: Określenie wartości badania MRI całego ciała w procesie diagnostycznym i terapeutycznym chorych ze szpiczakiem mnogim. Ocena znaczenia rokowniczego badania MRI całego ciała.

Materiał i metody. Retrospektywnie oceniono 182 badania MRI całego ciała u 130 chorych (58 kobiet i 72 mężczyzn między 33-82 rokiem życia) z rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Chorych podzielono według wieku, płci, stopnia klinicznego zaawansowania choroby, stagingu według obrazu WB-MRI, postaci szpiczaka mnogiego w MRI całego ciała (bez zmian, postać ogniskowa, naciekowa, "pieprz i sól"). Grupa 63 pacjentów była badana przed leczeniem, z czego 34 zarówno przed i po leczeniu; pozostali byli badani na różnych etapach terapii. Badania WB-MRI przeprowadzono: na apartach 1,0 T GE i 1,5 T GE w sekwencjach STIR oraz T1-zależnych, bez środka kontrastowego, z użyciem cewki ogólnej; FOV 36-48 cm, grubość warstw 5 mm, całkowity czas akwizycji 40-45 min, skanując w płaszczyźnie czołowej i strzałkowej głowę, szyję, tułów kończyny do około połowy; dla każdej sekwencji określono typ zmian szpiczakowych, uwzględniając wskaźnik intensywności sygnału (CNR/SNR), dla sekwencji STIR, w porównaniu do sygnału krążka międzykręgowego, dla sekwencji T1-SE w porównaniu do sygnału mięśni szkieletowych. Do weryfikacji hipotez statystycznych użyte zostały testy nieparametryczne. Wyniki testów z poziomem istotności mniejszym od 0,05 uznano za istotne statystycznie.

Wyniki: U 90% chorych zaobserwowano zmiany w szpiku kostnym w obrazach WB-MRI: zmiany ogniskowe stanowiły 44% (41% wieloogniskowe i 3% pojedyncze ognisko), naciekowe 56% zmian w szpiku kostnym. Badanie WB-MRI określiło 5 postaci szpiczaka: postać naciekowa (40%), ogniskowa (32,3%), mieszana (18,5%), "pieprz i sól" (3,1%), bez zmian (6,2%). Poza tym 3% chorych miało pojedyncze ognisko- plasmocytoma solitare. U 21% dodatkowo wykryto zmiany pozaszkieletowe, kórych obecność znacząco pogarszała rokowanie. Przeciętnie na 1 chorego przypadło 4,7 złamań (272/57), przy czym przeważały wielopoziomowe złamania kompresyjne kręgosłupa. Większość, bo 70% złamań nie było związanych ze zmianą szpiczakową. Do złamań dochodziło z podobną częstością w różnych przedziałach wiekowych, stopniu zaawansowania choroby i postaci choroby. Z poprawą (regresją) szpiczaka w obrazie WB-MRI wiązała się normalizacja sygnału szpiku kostnego, spadek liczby i wielkości ognisk, brak nowych ognisk i nacieków, również pozaszpikowych. Do całkowitej regresji zmian doszło okresowo u 10/34 chorych (około 30%), mimo to u 8 z nich doszło do 20 nowych złamań kompresyjnych. Progresja w obrazach WB-MRI wystąpiła u 23/34 pacjentów (67,6%) i wiązała się z pojawieniem się nowych ognisk/nacieków/zmian pozaszkieletowych oraz wzroście liczby i wielkości ognisk/nacieków. Do progresji szybciej doszło u chorych z zajętym szpikiem (11 miesięcy), niż u chorych bez zmian szpiku kostnym (39 miesięcy). Do rozwoju szpiczaka mnogiego, z masy plasmacytarnej (plasmocytoma solitare) doszło po średnio po 26 miesiacach. U 70,6% chorych w kolejnych badaniach dochodziło do konwersji postaci szpiczaka: najczęściej z postaci naciekowej w mieszaną i istotnie częściej w II stopniu stagingu MRI. Średnia przeżycia badanych chorych wyniosła 42,5 miesiąca. Najgorzej rokowali chorzy z III stopniem zaawansowania choroby (>20 ognisk/rozlane nacieki) i z obecnością mas miękkotkankowych pozaszkieletowych, przy czym nie zaobserwowano zależności między wielkością ogniska/masy pozaszkieletowej, a czasem przeżycia. Niezależnie od typu zmian szpiczakowych w obrazach WB-MRI (ogniska/nacieki/mieszane) rokowanie nie różniło się istotnie. Badanie MRI całego ciała pozwoliło zdefiniować grupę chorych asymptomatycznych, którzy nie wymagali terapii, jedynie obserwacji tzw. "smoledrng myeloma". U 29,2% chorych zmieniono stopień zaawansowania po badaniu WB-MRI. Chorzy z II i III stopniem zaawansowania według S-D Plus, byli kwalifikowani do leczenia skojarzonego (chemioterapia i/lub transplantacja szpiku kostnego).

Wnioski: Badanie MRI całego ciała pozwala na detekcję i charakterystykę zmian z zajęciem szpiku kostnego i zmian pozaszkieletowych w przebiegu szpiczaka mnogiego. Jest narzędziem umożliwiającym monitorowanie leczenia, ma wpływ na postępowanie terapeutyczne i rokowanie u chorych.

8. Abstract

Purpose: The value of whole-body MRI (WB-MRI) for the diagnosis, the treatment and the prognosis of patients with multiple myeloma .

Matherial and methods. Retrospective evaluation of 182 whole-body MRI studies, performed in 130 patients with histologically confirmed multiple myeloma (58 females and 72 males; 33-82 y.o.). Patients were divided according to the age, the sex, the clinical staging (Salmon Durie System and ISS), the staging system based on MRI (Salmon-Durie Plus), the type of the bone marrow involvement (focal and/or diffuse, "salt and pepper", no marrow infiltration); 63 of patients were examined before treatment, but 34 of them were scanned before and after treatment as well; the rest were evaluated in a different stadium of treatment. WB-MRI studies were performed using 1.0 T GE and 1.5 T GE scanners in a body coil in STIR and T1-weighted sequences (in sagittal and coronal planes) without contrast media; FOV 36-48 cm, slice thickness 5 mm, total examination time 40-45 minutes. The whole-body MRI covered the head and neck, thorax, abdomen, pelvis and lower and upper extremities; for every single sequence the type of bone marrow changes including the signal intensity of lesion, measured in comparison to the intervertebral disc signal (for STIR) and skeletal muscles signal (for T1-W)-CNR/SNR (contrast-to-noise ratio/signal-to-noise ratio) were estimated. To verify the statistical hypotheses nonparametric tests were used. The value p< 0,05 was statistically significant.

Results: 90% of patients showed a bone marrow infiltration in WB- MRI: focal involvement in 44 % of cases (41% multifocal lesions and 3% single focus) and diffuse changes in 56 % of cases were found. Five different bone marrow infiltration patterns on WB-MRI were detected: diffuse (40%), focal (32,3%), mixed (18,5%), "salt and pepper" (3,1%), no infiltration (6,2%). Only 3% of patients were shown as plasmocytoma solitare. In 21% of patients extramedullary lesions were detected additionally; these patients had significantly poor prognosis. The average number of 4,7 fractures per patient (272/57) was observed, but most often compression vertebral fractures were observed. 70% of all fractures were not associated with myeloma involvement. There was no significant difference in fracture appearance depending on the age, the staging or the type of bone marrow involvement. The regression criteria of myeloma on WB-MRI were assessed as: normalization of signal intensity of the bone marrow, decrease the number and the size of marrow lesions, no new bone marrow or extraosseuss infiltration. Complete regression was achieved in 10/34 patients

(30%) temporally, but in 8 of them additional 20 new compression fractures were observed. The progression on WB-MRI was noticed in 23/34 patients (67,6%) and involved new focal/ diffuse/ extraskeletal infiltrations and increased number and the size of the lesions. Time to progression for patients with bone marrow involvement was 11 months vs. 39 months, for patients without marrow changes. Solitary bone plasmocytoma developed diffuse myeloma during avg. 26 months. In 70,6 % patients was observed a conversion of bone marrow myelomatous changes; significantly more often in II-nd stage in MRI staging system. The average survival time of all examined patients was 42,5 months. The worst prognosis was in III-rd stage according to Salmon-Durie Plus (>20 focal lesions/massive diffuse changes) and group with extraskeletal multifocal masses. There was no correlation between the size of focal lesion/ extramedullary mass and total survival time. The prognosis for the different types of bone marrow infiltration (focal, diffuse, mixed pattern) was similarno significant difference. Whole-body MRI defined group with "smoldering myeloma" (SMM), which was without /or/ with minimal changes in bone marrow; in this patients treatment wasn't necessary (delayed therapy). WB-MRI changed staging in 29,2% of cases. Patients in the II-nd and the III-rd stage were early classified into chemiotherapy and/or steam cell transplantation.

Conclusions: Whole-body MRI allows detection and characterization of the bone marrow and/or extramedullary myeloma infiltration. It is an established imaging modality to plan or to monitor therapy and to assess prognosis in patients with multiple myeloma.

9. Ilustracje

Tabela 19. Klasyfikacja Salmon- Durie.

```
Stadium I (mała masa guza<0,6 \times 10^{12}/m2): wszystkie
z poniższych kryteriów
stężenie wapnia w surowicy \leq 2,75 mmol/l
stężenie Hb >10,5 g/dl (>6,205 mmol/l)
dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg (<4 mmol/l)
bez zmian kostnych lub pojedyncze ognisko osteolityczne rtg
białko M: IgG <50 g/l, IgA <30 g/l,
białko Bence-Jonesa <4,0 g/24 h
```

```
Stadium II (pośrednia masa guza):
(0,6-1,2 \times 10^{12}/m2)
objawy nieodpowiadające stadium I lub III
```

Stadium III (duża masa guza: $>1,2 \times 10^{12}/m2$) co najmniej 1 z poniższych objawów: stężenie Hb <8,5 g/dl (<5,27 mmol/l) stężenie wapnia w surowicy >2,75 mmol/l dobowe wydalanie wapnia z moczem >150 mg (>3,75 mmol) zaawansowane zmiany lityczne w kośćcu w rtg stężenie białka M: IgG >70 g/l, IgA >50 g/l, białko Bence-Jonesa >12,0 g/24 h

<u>Podklasyfikacja:</u> A: kreatynina < 2 mg/dl, B: kreatynina > 2 mg/dl

Tabela 20 . International Staging System.

The International Staging System (ISS)

- Stadium I: β 2- mikroglobulina (w surwicy krwi) < 3.5 mg/L, albumina (w surowicy krwi)>= 3.5 g/dL
- Stadium II : pośrednie wartości stadium I lub III
- Stadium III: β 2mikroglobulina >= 5.5 mg/L





а

Ryciny 10 a-b. Obraz badania WB-MRI ;obraz w sekwencji STIR a- w płaszczyźnie czołowej b-w płaszczyźnie strzałkowej; Postać ogniskowa III stopień według S-D Plus; liczne rozsiane ogniska wysokosyganłowe w szpiku kostnym kręgosłupa, miednicy, żebrach, czaszce, mostku, obręczy barkowej.

b



a

Ryciny 11 a-b. Obraz badania WB-MRI: w płaszczyźnie strzałkowej: a-w sekwencji STIR, b-w sekwencji T1-SE; postać naciekowa, III stopień według S-D Plus; rozlane zmiany naciekowe szpiku kostnego wysokosygnałowe w sekwencji STIR i niskosygnałowe w T1-SE.



a

b

Ryciny 12 a-b. Obraz badania MRI tułowia w płaszczyźnie strzałkowej a-w sekwencji T1-SE, b-w sekwencji STIR; postać "pieprz i sól", stopień I według S-D Plus; względnie jednorodny obraz STIR i drobne wysokosygnałowe wysepki tłuszczowe w T1-SE.

10. Bibliografia

- Katzel JA, Hari P, Vesole DH Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 301–318.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007; 20(4): 637-664.
- Kyle RA. Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma in 2010. Hematología. 2010; 11(1): 30-39.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Criteria for assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009; 23: 3-9.
- Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: New staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007; 20(4): 665-680.
- McMaster ML, Caporaso N. Waldenström macroglobulinaemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance: emerging understanding of a potential precursor condition. Br J Haematol. 2007; 139: 663–671.
- Reece DE. Managementof multiple myeloma: The changing landscape. Blood Reviews. 2007; 21: 301–314.
- 8. Jian H, Wang M. Current status and future directions in the treatment of multiple myeloma. Chinese Medical Journal. 2007; 120(19): 1651-1654.
- Layton KF, Thielen KR, Cloft HJ, et al. Acute Vertebral Compression Fractures in Patients with Multiple Myeloma: Evaluation of Vertebral Body Edema Patterns on MRI Imaging and the Implications for Vertebroplasty. Am J Neuroradiol. 2006; 27: 1732–1734.
- Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007; 20(4): 817-835.
- 11. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, et al. Radiotherapy for extramedullary plasmocytoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 73: 789-794.
- Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmocytoma of bone and solitary extramedullary plasmocytoma. Br J Haematol. 2004; 124: 717-726.

- Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, et al. Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: Current Diagnostic Criteria, New Predictors of Outcome, and Follow-Up Recommendations. JCO. 2010; 28(4): 690-697.
- 14. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Durr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Eur J Radiol. 2005; 55: 56-63.
- 15. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, 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(9): 1545-1556.
- 16. Mulligan ME. Imaging techniques used in the diagnosis, staging, and follow-up of patients with myeloma. Acta Radiol. 2005; 46(7): 716-724.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975; 36(3): 842-854.
- 18. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon Plus staging system. EJC. 2006; 42: 1539-1543.
- Fechtner K, Hillengass J, Delorme S, et al. Staging Monoclonal Plasma Cell Disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon Plus Staging Systems. Radiology. 2010; 257: 195-204.
- 20. Ghanem N, Lohrmann Ch, 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: 1005-1014.
- 21. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MRI imaging survey. Br J Haematol. 1999; 106(1): 35-39.
- Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Datseris I, et al. Imaging of Myeloma Bone Disease Implications for Staging, Prognosis and Follow-up. Acta Oncologica. 2000; 39(7): 823-827.
- 23. Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, et al. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. Radiology. 2004; 231(1): 11-23.
- 24. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. Skeletal Radiol. 2007; 36(12): 1109-1119.
- 25. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al. Screening for bone metastases: wholebody MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. Eur Radiol. 2007; 17: 939–949.

- 26. Baur-Melnyk A, Reiser M. Staging of multiple myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography. Radiologe. 2004; 44(9): 874-881.
- Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MRI imaging and radiography. AJR. 2002; 178(6): 1429-1436.
- Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker Ch, et al. Whole-Body MRI Versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma. AJR. 2008; 190: 1097–1104.
- 29. Lin Ch, Luciani A, Itti E, et al. A Focus on: Whole-body Imaging: Whole-body MRI and PET/CT in haematological malignancies. Cancer Imaging . 2007; 7(A): 88–93.
- 30. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using F-18- FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29: 361-366.
- 31. Erten N, Saka B, Berberoglu K, et al. Technetium-99m 2-methoxy-isobutyl-isonitrile uptake scintigraphy in detection of the bone marrow infiltration in multiple myeloma: correlation with MRI and other prognostic factors. Ann Hematol. 2007; 86: 805–813.
- 32. Mirzaei S, Filipits M, Keck A, et al. Comparison of Technetium-99m-MIBI imaging with MRI for detection of spine involvement in patients with multiple myeloma. BMC Nucl Med. 2003; 3: 2.
- 33. La Folie. The future is now-see better. Presentation 11.03.2008, ECR, Vienna, Austria.
- Vilanova JC, Barcel´o J. Diffusion-weighted whole-body MRI screening. Eur J Radiol. 2008; 67: 440–447.
- 35. Ballon D, Watts R., Dyke JP, et al. Imaging Therapeutic Response in Human Bone Marrow Using Rapid Whole-Body MRI. Magn Reson Med. 2004; 52(6): 1234–1238.
- 36. Baur A, Stabler A, Nagel D, Lamerz R, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? Cancer. 2002; 95(6): 1334-1345.
- 37. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI imaging of bone marrow. Eur J Radiol. 2005; 55(1): 33-40.
- Johnston C, Brennan S, Ford S, Eustace S Whole-body MRI imaging: Applications in oncology. EJSO. 2006; 32: 239-246.
- Schaefer JF, Schlemmer HPW. Oncology. Total-body MRI-imaging in oncology. Eur Radiol. 2006; 16(9): 2000-2015.
- 40. Ladd SC. Whole-body MRI. C2I2. 2007/V; 2: 8-13

- 41. Ladd SC, Ladd ME. Perspectives for preventive screening with total body MRI. Eur Radiol. 2007; 17: 2889–2897.
- 42. Walker RE, Eustace SJ Whole-body magnetic resonance imaging: techniques, clinical indications, and future applications. Semin Musculoskeletal Radiol. 2001; 5(1): 5-20
- 43. Weininger M, Lauterbach, Knop S, Pabst T et al. Whole–body MRI of multiple myeloma: Comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns. Eur J Radiol. 2008; 69: 339-345.
- 44. Kavanagh E, Smith C, Eustace S. Whole-body turbo STIR imaging: controversies and avenues for development. Eur Radiol. 2003; 13: 2196-2205.
- 45. Montazel JL, Divine M, Lepage E, et al. Normal Spinal Bone Marrow in Adults: Dynamic Gadolinium-enhanced MRI. Imaging Radiology. 2003; 229: 703-709.
- 46. Baur A, Stabler A, Bartl R, Lamerz R, et al. MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neoplastic infiltration. Skeletal Radiol. 1997; 26(7): 414-418.
- Lin Ch, Luciani A, Belhadj K, et al. Multiple Myeloma Treatment Response Assessment with Whole-Body Dynamic Contrast enhanced MRI. Imaging. Radiology. 2010; 254(2): 521-531.
- 48. Rahmouni A, Montazel JL, Divine M, et al. Bone Marrow with Diffuse Infiltration in Patients with Lymphoproliferative Diseases: Dynamic Gadolinium enhanced MRI. Imaging Radiology. 2003; 229(3): 710-717.
- 49. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. JCO. 2005; 23(15): 3412-3420.
- Vande Berg B. Normal Variants and Frequent Marrow Alterations that Simulate Bone Marrow Lesions at MRI Imaging. Radiologic Clinics of North America. 2005; 43(4): 761-770.
- 51. Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. Ann Oncol. 2005; 16(11): 1824-1828.
- 52. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Myeloma: Diagnostic and Clinical Implications. JCO. 2007; 25(9): 1121-1128.
- Straetmans J, Stokroos R. Extramedullary plasmocytomas in the head and neck region. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 265(11): 1417-1423.

- 54. Kazama T, Ng SC, Giralt SA Multiphasic CT and MRI appearances of extramedullary multiple myeloma involving the stomach, pancreas, and bladder. Clin Imaging. 2005; 29(4): 263-265.
- 55. Sia DI, Cannon PS, Selva D. Extramedullary plasmocytoma arising from the lacrimal gland. Clin Experiment Ophthalmol. 2010; 38(9): 895-898.
- 56. Fung S, Selva D, Leibovitch I, et al. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. Ophthalmologica. 2005; 219(1): 43-48.
- 57. Roever AC, Rickes S, Flath B et al. Ptosis and ophthalmoplegia as predominant signs of multiple myeloma. Dtsch Med Wochenschr. 2004; 129(9): 434-436.
- 58. Schluterman KO, Fassas ABT, Van Hemert R. Multiple Myeloma Invasion of the Central Nervous System. Arch Neurol. 2004; 61: 1423-1429.
- 59. Patriarca F, Zaja F, Silvestri F, et al. Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients. Ann Hematol. 2001; 80(12): 758-762.
- 60. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, et al. Solitary plasmocytomas: Outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. Cancer. 2011; 117(19): 4468-4474.
- 61. Mantyla R, Kinnunen J, Bohling T. Intracranial plasmocytoma: a case report. Neuroradiology. 1996; 38(7): 646-649.
- 62. Damaj G, Mohty M, Vey N, Dincan E, Bouabdallah R, Faucher C, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. Eur J Haematol. 2004; 73: 402–406.
- 63. Uetani M, Hashmi R, Hayashi K. Malignant and benign compression fractures: differentiation and diagnostic pitfalls on MRI. Clin Radiol. 2004; 59(2): 124-131.
- 64. Baur-Melnyk A. Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful? Cancer Imaging. 2009; 9(A): 49-51.
- 65. Ragab Y, Emad Y, Gheita T, et al. Differentiation of osteoporotic and neoplastic vertebral fractures by chemical shift {in-phase and out-of phase} MRI imaging. Eur J Radiol. 2009; 72(1): 125-133.
- 66. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and apearance at MRI imaging. Radiology. 1997; 204: 195-199. Part II. Assessment of fracture risk with MRI imaging of spinal bone marrow. Radiology. 1997; 204: 201-205.
- 67. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical Courseand Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. NEJM. 2007; 356: 2582-2590.

68. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T. Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma. JCO. 2010; 28(9): 1606-1610.

Szczególne podziękowania

dla Szanownego Pana Profesora dr. hab. med. Mieczysława Komarnickiego i Jego Zespołu z Katedry i Kliniki Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za przychylność i pomoc w klinicznych aspektach badań