

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

lek. med. Adam Nowicki

**„Przydatność rezonansu magnetycznego
w diagnostyce i leczeniu szpiczaka
mnogiego”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki

Poznań 2015

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	3
1. WSTĘP.....	5
1.1 Epidemiologia.....	5
1.2 Klasyfikacja.....	6
1.3 Etiopatogeneza.....	7
1.4 Kryteria rozpoznania i klasyfikacja kliniczna.....	9
1.5 Objawy kliniczne.....	12
1.6 Badania obrazowe.....	16
2. CEL PRACY.....	20
3. MATERIAŁ I METODY.....	21
3.1 Charakterystyka kliniczna grupy badanej.....	21
3.2 Oznaczenia laboratoryjne.....	22
3.3 Badania obrazowe.....	25
3.4 Leczenie.....	30
3.5 Metody statystyczne.....	32
4. WYNIKI.....	34
5. DYSKUSJA.....	55
6. WNIOSKI.....	61
7. PIŚMIENNICTWO.....	62
8. STRESZCZENIE.....	70
9. ABSTRACT.....	72
10. SPIS RYCIN I TABEL.....	74

Wykaz stosowanych skrótów

^{99m}Tc-MIBI – znakowany izotop Technetu

Epo - erytropoetyna

FGFR3 – receptor 3 czynnika wzrostu fibroblastów

FID - functional iron deficiency - funkcjonalny niedobór żelaza

Gd-DTPA – gadolin - dimegluminian gadopentatu

H-MM – szlak hiperploidalny

IFN- α, β, γ – interferon α, β, γ

IGH – łańcuch ciężki immunoglobulin

IL 11 – interleukina 11

IL 3 – interleukina 3

IL 6 – interleukina 6

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

ISS – International Staging System – międzynarodowa klasyfikacja zaawansowania szpiczaka

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

M-CSF - czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów

MAF – gen masculo aponeurotic fibrosarcoma

MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance - gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu

MIP-1a, MIP-1b - białko zapalne makrofagów 1a i 1b

MM – myeloma multiplex, multiple myeloma – szpiczak mnogi

MMSET – gen multiple myeloma SET domain

NH-MM - szlak niehiperdiploidalny

OPG – osteoprotegryny

PD – proton density - gęstości protonów

PET, PET-TK – pozytronowa tomografia emisyjna, tomografia komputerowa

POEMS syndrome – zespół : polneuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammapatia, zmiany skórne

RANKL - ligand jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF κ B),

SD – odchylenie standardowe

STIR – short tau inversion recovery – sekwencja zależna od czasu inwersji TI (tau) dla tkanki tłuszczowej

T – Tesla, jednostka indukcji magnetycznej

TE – czas echa

TI – czas inwersji

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α

TR – czas repetycji

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

wbNMR – whole body magnetic resonance imaging – badanie całego ciała w tomografii rezonansu magnetycznego, tomografia rezonansu magnetycznego

Wstęp

1.1 Epidemiologia

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, łac. multiple myeloma, ang. myeloma multiplex, MM) jest chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, powstającą w wyniku niekontrolowanej proliferacji komórek plazmatycznych, pojawiających się w wyniku nowotworowej transformacji limfocytów B lub wcześniejszych komórek pre-B. Stanowi on 1-2% wszystkich nowotworów i 10-15% hematologicznych schorzeń rozrostowych. W Polsce notuje się aktualnie około 1500 nowych zachorowań rocznie. Choroba jest rozpoznawana nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1) oraz u osób rasy czarnej niż kaukaskiej (2:1). (1) Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi ok. 70 lat, a większość przypadków występuje powyżej 50 r.ż. Cztery razy częściej występuje także u krewnych pierwszego stopnia osób chorych. (2) Wg Lee i współpracowników czynnikiem ryzyka wystąpienia szpiczaka mnogiego jest narażenie na kontakt z pestycydami. (3) Ryzyko zachorowania jest też wyższe u górników, osób narażonych na kontakt z pyłem drzewnym oraz zajmujących się obróbką metali. (4)

Za stan przednowotworowy w przypadku szpiczaka mnogiego uważana jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS), której wykrywalność rośnie wraz z wiekiem. Występuje u 3% osób w wieku powyżej 50 lat i u 5% osób w wieku powyżej 70 lat. Ryzyko progresji wynosi w 1%/rok.

1.2 Klasyfikacja

Według klasyfikacji WHO (5) nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych dzielą się na:

- Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS)
- Szpiczak plazmocytowy
 - Szpiczak objawowy
 - Szpiczak „tłący się” , bezobjawowy
 - Szpiczak niewydzielający
 - Białaczka plazmocytowa
- Plazmocytoma
 - Plazmocytoma kości
 - Plazmocytoma tkanek miękkich
- Choroby z depozytami immunoglobulin
- Amyloidoz pierwotna
- Choroba łańcuchów lekkich i ciężkich
- Zespół POEMS

1.3 Etiopatogeneza

Powszechnie uważa się, że szpiczak jest heterogenną jednostką chorobową. Na podstawie aberracji cytogenetycznych obserwowanych w klasycznym badaniu cytogenetycznym wyodrębniono podtyp niehiperdiploidalny (*nonhyperdiploid multiple myeloma* NH-MM) oraz hiperploidalny (H-MM), cechujące się odmiennym przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Po raz pierwszy wyodrębnił te dwie grupy pacjentów Smajda i wsp. (6,7) Podział ten potwierdził Carrasco. (8) Podstawy biologiczne tego podziału nie są do końca wyjaśnione, ale odzwierciedla on dwie drogi klonalnej ekspansji plazmacytów. Większość opisywanych zmian genetycznych dotyczy H-MM, ze względu na większe możliwości uzyskania linii komórkowych. W szlaku tym, występującym u ponad 50% chorych, stwierdza się trisomię nieparzystych chromosomów: 3,5,7,9,11,15,19 i 21. Uważa się, że zmiany te są związane ze znacznie dłuższym czasem przeżycia w stosunku do pacjentów z NH-MM (36,8 vs 18,2 miesiąca, $p < 0,04$). (8) Łagodniejszy przebieg choroby wynika najprawdopodobniej z większej zależności od mikrośrodowiska szpiku. Zmiany charakterystyczne dla szlaku hiperploidalnego występują częściej u starszych mężczyzn. Ponadto częściej w tej grupie pacjentów w porównaniu do NH-MM występuje białko monoklinalne IgG kappa oraz zmiany kostne. Tłumaczy to niekorzystne rokowanie związane z obecnością łańcucha IgA i lambda.

W grupie chorych ze zmianami zaliczanymi do szlaku niehiperdiploidalnego wyróżnia się następujące kariotypy:

- podiploidalny (<46 chromosomów),
- hipertetraploidalny (81 - 91 chromosomów).
- pseudodiploidalny (prawidłowalicybie chromosomów, z występującymi aberracjami strukturalnymi). (6,7)

W NHMM występują translokacje w obrębie genu dla łańcucha ciężkiego

immunoglobulin (IGH) zlokalizowanym w regionie 14q32. (9) Do najczęściej występujących translokacji należą: $t(11;14)(q13;q32)$, $t(4;14)(p16;q32)$ i $t(14;16)(q32;q23)$. Przebieg choroby u pacjentów, u których występują zaburzenia w obrębie IGH jest agresywniejszy i charakteryzuje się krótszym czasem przeżyci.

W przypadku $t(11;14)(q13;q32)$ dochodzi do zwiększenia aktywności cykliny D1, stymulującej proliferację komórek plazmatycznych. Translokacja $t(4;14)(p16;q32)$ wiąże się ze zwiększeniem ekspresji genu FGFR3 oraz MMSET. Klinicznie postać ta charakteryzuje się stosunkowo rzadko występującymi zmianami kostnymi i podobnie jak $t(14;16)(q32;q23)$ skutkuje bardziej agresywnym przebiegiem choroby.

Tabela 1 Nowa klasyfikacja molekularna i cytogenetyczna szpiczaka według International Myeloma Working Group (6).

Postać szpiczaka	Odsetek chorych	Cechy kliniczne i laboratoryjne
Hiperdiploidalna	45	Lepsze rokowanie, IgG kappa, starsi chory
Niehiperdiploidalna	40	Agresywna, młodzi pacjenci, IgA lambda
Translokacje w genie cykliny D	18	Lepsze rokowanie, zmiany kostne Rzadka postać
♣ t(11;14)(q13;q32)	16	
♣ t(6;14q)(p21;32)	2	
♣ t(12;14)(p13;q32)	<1	
Translokacje w MMSET (multiple myeloma SET domain) t(4;14)(p16;q32)	15	Niekorzystne rokowanie u pacjentów leczonych konwencjonalnymi lekami, rzadziej zmiany kostne
Translokacje w MAF (masculo aponeurotic fibrosarcoma)		Agresywny przebieg
♣ t(14;16)(q32;q23)	8	
♣ t(14;20)(q32;q11)	5	
♣ t(8;14)(q24;q32)	2	
	1	
Niesklasyfikowana (inna)	15	

1.4 Kryteria rozpoznania i klasyfikacja kliniczna

Kryteria rozpoznania szpiczaka mnogiego opierają się na zaleceniach International Myeloma Working Group (IMWG) wg których, do rozpoznania bezobjawowego szpiczaka mnogiego konieczne jest stwierdzenie:

- 1) obecności białka monoklonalnego w stężeniu co najmniej 3 g/dl i
- 2) co najmniej 10% plazmocytów o potwierdzonej klonalności w szpiku.

W przypadku występowania jednego lub więcej objawów uszkodzenia narządów:

- a. ogniska osteolitycznego lub złamania patologicznego lub uogólnionej osteopenii w obrazach radiologicznych
- b. normocytarnej, normochromicznej niedokrwistości ze stężeniem hemoglobiny w surowicy mniejszej niż 10g/dl lub spadkiem co najmniej 2g/dl poniżej wartości referencyjnej laboratorium,
- c. hiperkalcemii (powyżej 11,5 g/dl),
- d. niewydolności nerek i stężenia kreatyniny w surowicy przekraczającym 2 mg/dl (10)

oraz przy jednoczesnym stwierdzeniu obecności białka monoklonalnego w dowolnym stężeniu oraz obecności co najmniej 10% klonalnych plazmocytów w biopsji szpiku rozpoznaje się objawową postać szpiczaka mnogiego.

Niektórzy autorzy zaliczają także do objawów uszkodzenia narządowego zespół nadlepkoci, nawracające infekcje definiowane jako więcej niż dwa incydenty w ciągu roku oraz amyloidozę. Są one wymieniane w zaleceniach British Committee for Standards in Haematology.

Przez wiele lat jedyną klasyfikacją kliniczną była klasyfikacja opracowana przez Salmona i Durie w 1976 roku. Dzieli ona pacjentów na trzy populacje w zależności od liczby ognisk osteolitycznych, stężenia hemoglobiny, wapnia, kreatyniny w surowicy oraz stężenia immunoglobulin. Wprowadzenie transplantacji autologicznej oraz nowych

leków do leczenia szpiczaka plazmocytoowego sprawiły, że jej znaczenie rokownicze zmalało. (11-13)

Tabela 2 Klasyfikacja wg Salmona i Durie (13)

Kryteria
<p>Okres I (mała masa komórek)</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny > 10 g/dl • stężenie wapnia w surowicy prawidłowa lub $\leq 2,75$ mmol/l • wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg (< 4 mmol/l) • w RTG prawidłowa budowa kości lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne • IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l • wydalnie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu $< 4,0$ g
<p>Okres II (pośrednia masa komórek)</p> <p>Objawy nieodpowiadające okresowi I ani III</p>
<p>Okres III (duża masa komórek)</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny $< 8,5$ g/dl • stężenie wapnia w surowicy $> 2,75$ mmol/l • wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24h ($> 3,75$ mmol/24h) • rozległe zmiany osteolityczne • IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l • łańcuchy lekkie - białko M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h
<p>Podklasyfikacja (A lub B)</p> <p>A: względnie prawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy) $< 2,0$ mg/dl</p> <p>B: nieprawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy) $> 2,0$ mg/dl</p>

Aktualnie coraz powszechniej używana jest klasyfikacja International Scoring System (ISS), kwalifikująca chorych do jednej z trzech grup w zależności od stężenia albumin oraz B2mikroglobuliny. Została ona opublikowana w 2005 roku jako efekt współpracy 17 instytucji z Ameryki Północnej, Azji oraz Europy i analizie niemal 11

tysięcy pacjentów. Średnie przeżycie w grupie I, obejmującej pacjentów ze stężeniem albumin powyżej 3.5g/dl i stężeniem B2mikroglobuliny poniżej 3.5g/dl wynosi przeszło 60 miesięcy; w grupie drugiej, nie spełniającej kryteriów I i III niemal 45 miesięcy oraz w grupie trzeciej (stężenie B2mikroglobuliny powyżej 5.5g/dl) niecałe 30 miesięcy.

Tabela 3 Klasyfikacja ISS (14)

Stopień zaawansowania	Wartości
Stadium I	Beta-2-mikroglobulina < 3,5 mg/dl Albumina \geq 3,5 g/dl
Stadium II	Beta-2-mikroglobulina < 3,5 mg/dl Albumina < 3,5 g/dl lub Beta-2-mikroglobulina 3,5 – 5,5 mg/dl
Stadium III	Beta-2-mikroglobulina > 5,5 mg/dl

1.5 Objawy kliniczne

Początek choroby zwykle jest podstępny i mało charakterystyczny. W 30% przypadków choroba jest rozpoznawana przypadkowo. U pozostałych pacjentów najczęściej występującym objawem są bóle kostne związane z obecnością zmian osteolitycznych i złamań patologicznych.

Najbardziej charakterystycznym objawem w przebiegu szpiczaka mnogiego jest destrukcja kostna. Wiąże się ją z zaburzeniem równowagi pomiędzy procesami odbudowy i niszczenia kości. Prowadzi do tego nadprodukcja cytokin aktywujących osteoklasty. Komórki szpiczakowe są odpowiedzialne za powstawanie MIP-1a (białko zapalne makrofagów 1a), MIP-1b (białko zapalne makrofagów 1b), IL 3 (interleukina 3), podczas gdy komórki podścieliska wydzielają IL6 (interleukina 6), IL11 (interleukina 6), M-CSF (czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów). (15) Dodatkowo w nadmiarze przez mikrośrodowisko szpiku produkowany jest najsilniejszy aktywator osteoklastów RANKL (ligand jądrowego czynnika transkrypcyjnego NFκB), a jednocześnie ulega zmniejszeniu ilości osteoprotegryny (OPG), która ma charakter receptora pułapki dla RANKL. (16) W związku z tym ulega zaburzeniu stosunek RANKL/OPG co skutkuje dalszym zwiększeniem aktywności osteoklastów. Z drugiej strony dochodzi do hamowania tworzenia komórek osteoblastycznych przez bezpośredni wpływ komórek szpiczakowych na aktywność czynnika transkrypcyjnego Runx/Cbfl oraz przez produkcję bezpośrednich inhibitorów osteoblastów (WNT i Dkk1). (17,18))

Dodatkowo wskutek ucisku struktur nerwowych przez uszkodzone w wyniku złamań elementy kostne lub bezpośredniego ich ucisku przez nacieki szpiczakowe może dochodzić do niedowładów i porażień kończyn. U niektórych pacjentów stwierdza się ponadto objawy mieszanej, czuciowo-ruchowej, neuropatii. Do uszkodzenia nerwów może dochodzić w wyniku nacieków plazmocytów, odkładania się złogów amyloidu w drobnych naczyniach i związanych z tym zaburzeń ukrwienia oraz bezpośredniego, toksycznego działania białka monoklonalnego

U ponad 70% procent pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się niedokrwistość. (19) Mechanizm prowadzący do jej powstania jest złożony. Jedną z przyczyn może być wyparcie prawidłowego utkania szpiku przez plazmocyty.

Istotne znaczenie mają zaburzenia produkcji erytropoetyny (Epo). W warunkach fizjologicznych hipoksja prowadzi do zwiększenia jej produkcji w nerkach. W związku z tym zmiany kompensacyjne w obrębie układu oddechowego i układu krążenia, w tym także zwiększenie stężenia 2,3BPG, obniżenie pH zapobiegające niedotlenieniu opóźniają wzrost produkcji Epo. Jednocześnie liczne cytokiny, których stężenie rośnie w przebiegu choroby, hamują dodatkowo produkcję Epo (neopteryna, TNF- α , IFN- α i β) (20,21) oraz hamuje proliferację i dojrzewanie erytroblastów, przez obniżenie ich wrażliwości na Epo (TNF- α , IL-1, IFN- β , γ). (22,23). W przebiegu choroby może dochodzić do uszkodzenia nerek, co dodatkowo obniża produkcję Epo.

Dodatkowo cytokiny zapalne (IL-6) wpływają na ekspresję hepcydyny, która zmniejsza produkcję oraz nasila degradację ferroportyny, odpowiadającej za transport żelaza z komórki do osocza. (24,25). Prowadzi to do zmniejszenia transportu żelaza w przewodzie pokarmowym oraz akumulacji żelaza w makrofagach. Zaburzenia gospodarki żelazowej związane z hepcydyną (*functional iron deficiency* – FID) są uważane przez niektórych za najważniejszą przyczynę niedokrwistości w przebiegu chorób nowotworowych. (26,27)

Innymi czynnikami mogącymi nasilać niedokrwistość w przebiegu szpiczaka mnogiego jest skrócenie czasu przeżycia erytrocytów oraz niedożywienie chorych.

U 40% z nich w trakcie trwania choroby rozpoznawana jest niewydolność nerek, z czego u około 20% już w chwili rozpoznania. Do uszkodzenia nerek może dochodzić wskutek toksycznego działania łańcuchów lekkich immunoglobulin, hiperkalcemii i hiperkalciurii prowadzących do hipowolemii i przednerkowej niewydolności nerek, odkładania amyloidu (amyloidoza AL) oraz w wyniku hiperurykemii i wtórnego uszkodzenia nerek przez kryształy kwasu moczowego.

U wielu chorych, w związku ze zmniejszonym stężeniem prawidłowych immunoglobulin, dochodzi do nawracających infekcji, szczególnie w obrębie układu oddechowego i moczowego.

U mniej niż 10% chorych mogą pojawić się objawy zespołu nadlepkości. Jest on najczęściej związany z obecnością białka monoklonalnego IgA, ze względu na łatwość polimeryzacji tego typu immunoglobulin i zamykanie naczyń mikrokrążenia. Charakterystyczne objawy to zaburzenia widzenia związane ze zmianami naczyniowymi na dnie oka, niewydolność nerek i w skrajnych przypadkach śpiączką spowodowana zaburzeniami perfuzji drobnych naczyń mózgowych.

1.5 Badania obrazowe

Ze względu na występującą u większości chorych destrukcję kostną w diagnostyce szpiczaka mnogiego bardzo istotną rolę odgrywają metody obrazowania tych zmian. W 1903 roku Weber po raz pierwszy zaobserwował je na klasycznych radiogramach. Metoda ta stała się podstawową metodą oceny zajęcia układu kostnego w przebiegu szpiczaka mnogiego. Typowe obraz tych zmiany to dobrze odgraniczone, wysztancowane ogniska osteolityczne. Na klasycznych radiogramach może być także uwidoczniona uogólniona osteopenia. Ze względu na możliwość występowania tych zmian w całym szkielecie konieczne jest wykonanie zdjęć czaszki (zwykle 2 projekcje), żeber i obojczyków, odcinka szyjnego, piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa, miednicy, kości ramiennych oraz udowych. Charakterystyczne zmiany są widoczne u 80% pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. U 65% chorych dotyczą kręgosłupa, 45% żeber, 40% czaszki oraz żeber, 30% miednicy i 25% kości długich. Konwencjonalne radiogramy są jednak obarczone stosunkowo dużą dawką promieniowania rentgenowskiego konieczną do wykonania całego kompletu zdjęć. Należy też zwrócić uwagę na powtarzalność tych badań w trakcie trwania choroby. Ze względu występujące u 80% dolegliwości bólowe w zakresie układu kostnego (28,29) oraz na dużą częstość złamań u wielu pacjentów występuje konieczność dodatkowej diagnostyki co także zwiększa dawkę przyjętego promieniowania.

Z tego powodu podjęto próby wykorzystania tomografii komputerowej w diagnostyce szpiczaka mnogiego. Badanie to charakteryzuje się większą czułością jeśli chodzi o wykrywanie ognisk osteolitycznych. W niewielkiej 18 osobowej grupie chorych Mahnken wykrył przy użyciu 4-rzędowego skanera 24 dodatkowe ogniska osteolityczne i 15 dodatkowych złamań. (30) Jednak jest związana z dużą, do 400 razy większą, dawką promieniowania niż klasyczne zdjęcia rentgenowskie oraz nie pozwala ocenić występowania ewentualnej osteopenii. (31)

Od kilku lat coraz większą rolę w ocenie zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego odgrywają badania metodą rezonansu magnetycznego (NMR), w tym rezonans całego ciała (whole body NMR, wbNMR).

Obraz w tej metodzie odzwierciedla przestrzenny układ protonów w badanych tkankach oraz zachodzące w nich, pod wpływem stałego pola magnetycznego, procesy tzw. relaksacji. Dodatkowo w badaniach wykonanych metodą NMR prócz zmian kostnych można ocenić nacieczenie szpiku kostnego. Ze względu na niewielkie różnice intensywności sygnału pomiędzy tkankami zawierającymi wodę i tłuszcz, istotną rolę odgrywają obrazy, opierające się na procesach relaksacji przebiegające ze stałymi czasowymi (czas relaksacji T1 i T2), a znacznie mniejszą mają obrazy zależne od gęstości protonów (PD – proton density)

W celu zróżnicowania sygnału pochodzącego z wody stanowiącej 15% szpiku żółtego i 40% szpiku czerwonego oraz sygnału pochodzącego z tkanki tłuszczowej (80% żółtego i 40% czerwonego szpiku) wykorzystuje się sekwencje echa spinowego, zaniku inwersji echa spinowego, przesunięcia chemicznego lub wybiórczej saturacji tkanki tłuszczowej.

Najistotniejsze wydają się być sekwencje T1-zależne echa spinowego (SE – spin echo), w których woda zawarta w szpiku czerwonym jest hipointensywna, a tkanka tłuszczowa hiperintensywna (obraz zbliżony do intensywności podskórnej tkanki tłuszczowej). Dodatkowo w tych sekwencjach szpik czerwony ma wyższą intensywność sygnału w stosunku do tkanki mięśniowej. Sytuacja odwrotna może świadczyć o patologii. Obrazy T1-zależne pozwalają na różnicowanie między szpikiem czerwonym a żółtym oraz uwidaczniają i lokalizują ewentualne ogniska patologiczne. (32) Dodatkowo w celu ułatwienia oceny aktywności procesu chorobowego stosuje się środki kontrastowe (np. Gd-DTPA), skracające czas relaksacji T1.

Z kolei w sekwencjach T2-zależnych SE występują mniejsze różnice wartości czasów relaksacji czerwonego i żółtego szpiku. Z tego powodu obrazy te mają ograniczone zastosowanie w obrazowaniu szpiku kostnego.

W diagnostyce obrazowej szpiku kostnego szerokie zastosowanie mają sekwencje zaniku inwersji (IR – inversion recovery), a zwłaszcza sekwencje STIR (short tau inversion recovery). U podłoża tej metody leży supresja sygnału z wybranej tkanki. W przypadku oceny szpiku kostnego supresji poddawany jest sygnał tkanki tłuszczowej. Z tego powodu metoda ta pozwala uzyskać wysoki poziom kontrastu pomiędzy bogatym w

tkankę tłuszczową szpikiem żółtym (hipointensywna), a zmianami patologicznym, zwiększenie gęstości wody (protonów).

Dodatkową trudnością występującą w trakcie oceny szpiku kostnego jest naturalny proces konwersji szpiku czerwonego w żółty. W wieku 60 lat w większości kości występuje tkanka tłuszczowa. Ze względu na szczyt zachorowań przypadający na 6 dekadę życia i możliwość błędnej interpretacji fizjologicznych zmian intensywności sygnału jako patologiczne stworzono wzory intensywności sygnału szpiku w poszczególnych grupach wiekowych. (33,34,35)

W swej pracy Baur-Melnyk i współpracownicy opisali 5 typów obrazów zajęcia szpiku w przebiegu szpiczaka mnogiego:

- 1) obraz prawidłowego szpiku kostnego. W badaniach histopatologicznych ilość plazmocytów nie przekracza 20% komórek.
- 2) ogniskowe nacieki szpiku. Są to ograniczone obszary o niskim sygnale w sekwencjach T1-zależnych oraz o wysokim sygnale w obrazach STIR.
- 3) rozsiane nacieki szpiku charakteryzujące się uogólnionym spadkiem intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych oraz wysokim sygnałem obrazu w sekwencji STIR. W tym typie zajęcia szpiku jego sygnał porównywany jest do sygnału krążka międzykręgowego. Jeśli intensywność sygnału szpiku w sekwencji T1-zależnej jest niższa niż sygnału krążka międzykręgowego to ten stan związany jest z masywnym nacieczeniem szpiku (>50% plazmocytów), zaś jeśli nie jest niższa, ale jedynie obniżona w stosunku do obrazu prawidłowego szpiku kostnego – z umiarkowanym nacieczeniem (20-50% plazmocytów)
- 4) nacieki mieszane o charakterze ogniskowym i rozszanym
- 5) nacieki o typie „sól i pieprz” odpowiada to normalnemu szpikowi z wysepkami tkanki tłuszczowej i towarzyszącemu niewielkiemu naciekowi komórkowemu (<20% komórek).

Zajęcie ogniskowe obserwowano u 30% pacjentów, rozsiane nacieki u 38% pacjentów, zmiany mieszane u 11 %, typu sól i pieprz u 3 %. U 28% chorych obraz szpiku w badaniu whole body NMR był prawidłowy. (36)

Dodatkowo w 2006 roku Durie przedstawił zmodyfikowaną klasyfikację Salmona Durie tzw. klasyfikację Salmon Durie „PLUS”, która uwzględnia wyniki badań NMR lub PETCT i rekomenduje wykonywanie tych badań u wszystkich pacjentów. (37) Zgodnie z tymi zaleceniami pierwszy stopień obejmuje pacjentów, u których stwierdza się do 4 zmian ogniskowych oraz/lub brak cech zajęcia szpiku; drugi maksymalnie 20 zmian oraz/lub cechy zajęcia szpiku. W trzecim stwierdza się więcej niż 20 zmian ogniskowych lub/oraz masywne zajęcie szpiku. Nie jest ona jednak jeszcze powszechnie stosowana w praktyce klinicznej.

Obiecującą metodą diagnostyki zmian w przebiegu szpiczaka mnogiego wydaje się być PET/CT. Pozwala on z dużą czułością, nieco większą niż WB-NMR, wykrywać zmiany ogniskowe (38). Rezonans magnetyczny jednak jest lepszym narzędziem diagnostycznym w zakresie zmian naciekowych w obrębie kręgosłupa. (39). Oba badania są badaniami zalecanymi przez Durie i współpracowników. Poważnym ograniczeniem w zastosowaniu badania PET/CT są jednak wysokie koszty oraz stosunkowo mała dostępność.

Badaniem stosowanym w diagnostyce zmian w obrębie układu kostnego jest również scyntygrafia. Zaletą tego badania jest stosunkowo dużo czułość przy ograniczonej swoistości. Podstawą tej metody jest podanie pacjentowi radiofarmaceutyku, najczęściej są to pochodne bifosfonianów i ocena jego gromadzenia się w poszczególnych elementach szkieletu. Proces ten jest proporcjonalny do nasilenia procesów osteoblastycznych. W szpiczaku dominują ogniska osteolityczne, więc charakterystycznym obrazem będzie tzw. ognisko zimne – ognisko braku gromadzenia się znacznika. W ostatnim czasie pojawiły się także nowe doniesienia o zastosowaniu scyntyigrafii z użyciem technetu (Tc-99m MIBI) jako narzędzia diagnostycznego jak prognostycznego w szpiczaku mnogim. Bacovsky i wsp. przedstawili wyniki badania obejmującego 99 nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego i 18 z rozpoznaniem MGUS. Zaobserwowali istotnie statystycznie skrócenie okresu przeżycia w grupie pacjentów z rozsianym wychwytem znacznika. (40)

2. Cel pracy

Celem pracy jest:

- 1) ocena zaawansowania zmian kostnych w whole body NMR u pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym
- 2) ocena częstości i typu zajęcia szpiku kostnego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego w przebiegu szpiczaka plazmocytowego
- 3) określenie częstości występowania nacieków pozaszpikowych w whole body NMR
- 4) analiza danych laboratoryjnych i ich powiązania z wynikami badania whole body NMR
- 5) analiza kosztów stosowania obrazowania metodą whole body NMR

3. Materiał i metody

3.1 Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Retrospektywnie analizowano 50 chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka mnogiego. Wśród analizowanych pacjentów było 26 mężczyzn i 24 kobiet w wieku 39-80 lat.

Stopień zaawansowania klinicznego choroby oceniono według klasyfikacji Salmona i Durie (tabela 1) oraz International Staging System (ISS) (tabela 2).

Tabela 4 Stopień zaawansowania klinicznego w grupie badanej wg ISS

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba chorych	%
I	14	26,5
II	24	49
III	12	24,5
Razem	50	100

Tabela 5 Stopień zaawansowania klinicznego w grupie badanej wg Salmona i Durie

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba chorych	%
I A	4	8,3
IB	1	
IIA	5	10,4
IIB	0	
IIIA	33	81,3
IIIB	8	
Razem	50	100%

3.2 Oznaczenia laboratoryjne

Wszyscy pacjenci wykonany mieli rozmaz krwi obwodowej i szpiku. Materiał pozyskano poprzez jednostronną biopsję aspiracyjną szpiku kostnego z kolca biodrowego tylnego górnego. Następnie preparat był barwiony metodą Pappenheima z użyciem roztworu Maya-Grunwalda-Giemsy. Odsetek plazmocytów oceniany był na podstawie zliczenia 100 kolejnych komórek jadrzastych.

U każdego chorego wykonano elektroforezę i immunoelektroforezę surowicy krwi. Badanie przeprowadzone zostało w Pracowni Białek Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu. W Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu wykonano morfologię krwi obwodowej, oznaczono stężenie beta2-mikroglobuliny, kreatyniny, wapnia oraz aktywność dehydrogenazy mleczajowej w surowicy krwi.

Tabela 6 Zakresy norm badań laboratoryjnych

	Zakres normy	Jednostka
Hemoglobina	7,0-10,2	mmol/l
Leukocyty	4,0-10,1	10 ⁹ /l
Pytki	130-390	10 ⁹ /l
LDH	100-248	U/l
Kreatynina	53-115	umol/l
Wapń	2,12-2,52	Mmo/l
B2-mikroglobulina	<1000	ug/l
IgG	7-16	g/l
Iga	0,7-4,0	g/l
IgM	0,4-2,3	g/l
Albumina	40,2-47,6	g/l
Kappa	1,7-3,7	g/l
Lambda	0,9-2,1	g/l

Tabela 7 Wybrane parametry demograficzne i biochemiczne – kobiety

	N ważnych	Średnia	poziom p	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny - Kwartyl.	Górny - Kwartyl.	Odch.std	Standard .- Błąd	Skośność	Kurtoza
wiek	24	56,00	1,00	56	39	71	49	60,5	8,763	1,789	0,0	-0,6
stężenie albuminy g/l	24	35,89	0,28	36,5	21	44,7	30,4	41,75	6,272	1,280	-0,5	-0,5
stężenie b2mikroglobuliny ug/l	23	5322,97	0,01	3157,2	1187,1	19698	2487,5	6500	4716,080	983,371	2,2	4,6
aktywność LDH U/l	24	315,67	0,01	178,5	92	1300	126,5	374,5	315,043	64,308	2,3	5,2
stężenie kreatyniny umol/l	24	133,71	0,06	80,5	49	458	64,5	140	117,043	23,891	1,8	2,4
stężenie wapnia mmol/l	23	2,22	0,00	2,2	1,3	3,71	2,08	2,36	0,411	0,086	1,8	8,5
stężenie hemoglobiny mmol/l	23	6,14	0,53	6,43	3,33	8,59	5,15	7,02	1,297	0,270	-0,5	-0,1
płytko 10 9/l	23	254,91	0,45	250	39	523	159	327	120,879	25,205	0,4	-0,2
leukocyty	23	5,73	0,05	5,06	0,8	13,1	4,17	8,02	2,641	0,551	0,9	1,5
plazmocyty w szpiku	23	38,91	0,84	33	4	96	15	64,5	28,388	5,919	0,5	-1,0

Tabela 8 Wybrane parametry demograficzne i biochemiczne – mężczyźni

	N ważnych	Średnia	poziom p	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny - Kwartyl.	Górny - Kwartyl.	Odch.std	Standard. - Błąd	Skośność	Kurtoza
wiek	26	55,15	0,17	54,5	40	80	49	62	9,752	1,912	0,5	0,3
stężenie albuminy g/l	24	34,43	0,36	33,925	21	47,94	30,95	37,6	5,874	1,199	0,3	0,7
stężenie b2mikroglobuliny ug/l	25	4624,35	0,00	2589	1176	32651,8	2061,8	4400	6329,831	1265,966	4,0	17,3
aktywność LDH U/l	25	234,24	0,00	172	95	1217	144	241	221,019	44,204	4,0	17,6
stężenie kreatyniny umol/l	26	153,80	0,00	89	43	893	75	115	181,328	35,561	3,2	11,4
stężenie wapnia mmol/l	24	2,28	0,00	2,19	1,5	4,04	2,055	2,385	0,532	0,109	1,9	5,0
stężenie hemoglobiny mmol/l	25	7,08	1,00	6,36	4,8	9,87	6,01	8,36	1,452	0,290	0,3	-1,0
platelety 10 ⁹ /l	25	243,12	0,09	247	73	523	158	274	103,744	20,749	0,7	1,0
leukocyty	25	6,58	0,47	6	2,7	12,5	4,3	7,91	2,644	0,529	0,7	-0,2
plazmocyty w szpiku	26	33,71	0,81	29	0	85	20,5	50	24,725	4,849	0,4	-0,7

3.3 Badania obrazowe

Wszyscy pacjenci poddani zostali badaniu NMR typu „whole body” z użyciem aparatu GE i cewki 1,0 T w T-1 zależnych sekwencjach SE (TR 450ms, TE 10ms) oraz sekwencjach STIR (TR 2700ms, TE 50ms, TI 110ms) lub cewki 1,5 T w T-1 zależnych sekwencjach SE (TR 600ms, TE 15ms) oraz sekwencjach STIR (TR 3300ms, TE 50ms, TI 150ms). Badanie obejmowało głowę, szyję, tułów oraz kończyny górne i dolne do poziomu kolan w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej.

Oceniano zajęcie szpiku w przebiegu choroby podstawowej. Nacieki szpiczakowy definiowano jako rozlana zmiana szpiku kostnego hiperintensywna w sekwencji STIR i hipointensywna w obrazach T1 zależnych. Opisy wykonywane były przez jednego radiologa.

Na podstawie badania metodą rezonansu magnetycznego wyróżnia się 5 typów obrazów szpiku kostnego wg Baur-Melnyk (34):

- zmiany ogniskowe
- zmiany rozsiane
- mieszane
- typu „sól i pieprz”
- bez cech zajęcia

W analizowanej grupie, ze względu na jej liczebność, pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwsza obejmowała pacjentów bez zajęcia szpiku oraz z zajęciem szpiku o typie ogniskowym; druga grupa pacjentów ze zmianami rozsianymi i mieszanymi. Ze względu na charakter badania WBNMR oceniano także występowanie ewentualnych nacieków pozakostnych.

Pacjent 1

Kobieta lat 60, w stadium IIIA wg Salmona Durie. Białko monoklonalne klasy IgG lambda. Lokalizacja zmiany poza szpikowej: szczyt płuca. Dodatkowo w badaniu NMR stwierdzono obecność złamania szyjki kości udowej, wymagające zaopatrzenia

chirurgicznego. Zastosowano radioterapię oraz chemioterapię wg schematu VAD - progresja choroby.

Pacjent 2

Mężczyzna lat 57, w stadium IIIA wg Salmona Durie. Białko monoklonalne klasy IgG kappa. Lokalizacja zmiany pozaszpikowej: miednica, zmiana o średnicy 5cm, na wysokości S1-S2. Zastosowano leczenie wg schematu TD. Progresja choroby.

Pacjent 3

Mężczyzna lat 39, szpiczak plazmocytowi odosobniony. Lokalizacja zmiany pozaszpikowej: miednica w okolicy kości krzyżowej.

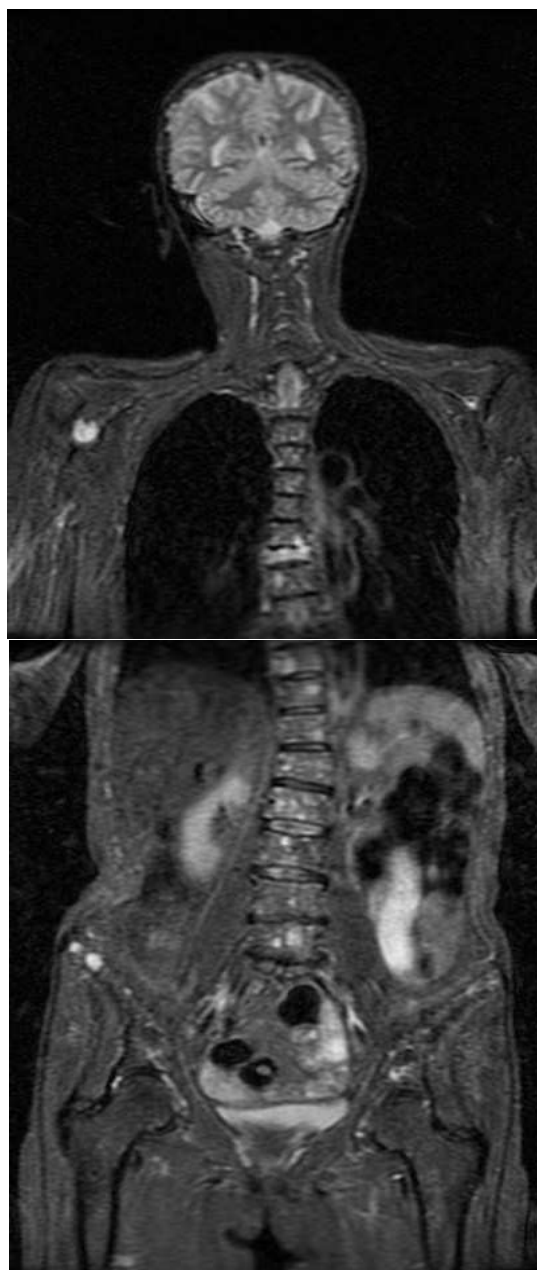
Pacjent 4

Mężczyzna lat 71, szpiczak mnogi w stadium IIIA, białko monoklonalne IgG kappa. Lokalizacja pozaszpikowa: masa na pograniczu szyjno-piersiowym o średnicy 5cm obejmująca splot ramienny.

Pacjent 5

Mężczyzna lat 50, szpiczak mnogi IA, białko monoklonalne IgA lambda. Lokalizacja pozaszpikowa: nacieki tkanek przykręgosłupowych w okolicy L-L3.

.



Rycina 3 Obraz badania WB-MRI ;obraz w sekwencji STIR a- w płaszczyźnie czołowej
 Postać ogniskowa III stopień według S-D Plus; liczne rozsiane
 ogniska wysokosygnałowe w szpiku kostnym kręgosłupa, miednicy, żebrach, czaszce,
 mostku, obręczy barkowej. (A. Piekarek Analiza przydatności tomografii rezonansu
 magnetycznego w przypadkach szpiczaka mnogiego 2011)



Rycina 4 Obraz badania MRI tułowia w płaszczyźnie strzałkowej a-w sekwencji T1-SE; postać „pieprz i sól”, stopień I według S-D Plus; (A. Piekarek Analiza przydatności tomografii rezonansu magnetycznego w przypadkach szpiczaka mnogiego 2011)



Rycina 5 Obraz badania WB-MRI: w płaszczyźnie strzałkowej: w sekwencji T1-SE; postać naciekowa, III stopień według S-D Plus; rozlane zmiany naciekowe szpiku kostnego niskosygnałowe w T1-SE. (A. Piekarek Analiza przydatności tomografii rezonansu magnetycznego w przypadkach szpiczaka mnogiego 2011)

3.4 Leczenie

Większość pacjentów poddana była chemioterapii lub jednocześnie chemio- i radioterapii. W wybranych przypadkach pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka odosobnionego leczenie ograniczało się do radioterapii

Ze względu na datę rozpoznania choroby oraz wiek pacjenta i ewentualne choroby współistniejące pacjenci leczeni byli wg następujących schematów chemioterapii.

- 1) Program VAD (winkrystyna 0,4mg 1-4 dnia, doksorubicyna 9mg/m² 1-4 dnia, deksametazon 40mg 1-4, 9-12 i 17-21 dnia)
- 2) TalDex/CTalDex (talidomid 200 lub 400mg codziennie, deksametazon 40mg 1-4, 9-12 i 17-21 dnia oraz ewentualnie Cyklofosfamid w dawce 500mg 1 i 15dz)
- 3) MP lub MPT (melfalan 0,15mg/kgm.c. i prednizon 1 mg/kg/m.c. przez 7 dni co 4-6 tygodni plus ewentualnie talidomid w dawce 100-200mg codziennie.

W grupie badanej w pierwszej linii leczenia 30 pacjentów leczonych było wg schematu TD/CTD, 11 wg schematu VAD, 2 otrzymało tylko radioterapię, a po jednym MP i MPT. W tabelach poniżej przedstawiono rodzaj odpowiedzi na leczenie jaką uzyskano u poszczególnych chorych w zależności od schematu leczenia i obrazu uzyskanego w NMR.

Oceniając odpowiedź na zastosowane leczenie stosowano kryteria odpowiedzi opublikowane w 2006 roku przez IMWG.

Tabela 9 Ocena odpowiedzi na leczenie opierała się na kryteriach International Myeloma Working Group (IMWG) opublikowanych w 2006 roku (2).

Stringent Complete response (sCR)	Całkowita odpowiedź definiowana jw. oraz prawidłowy współczynnik związany z ilością łańcuchów lekkich w surowicy (free light chain ratio) i brak komórek klonalnych w szpiku kostnym badane metodami immunofluorescencyjnymi i immunohistochemicznymi
Całkowita odpowiedź (CR)	Negatywna immunofiksacja (IF) – całkowity brak białka M w surowicy oraz moczu i zniknięcie wszystkich obecnych wcześniej guzów szpiczakowych (plasmocytomas) w tkankach miękkich oraz $\leq 5\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	Białko monoklonalne (białko M) wykrywane metodą immunofiksacji ale niewykrywane metodą elektroforezy lub $\geq 90 \downarrow$ stężenia białka M w surowicy oraz w moczu białko M $< 100 \text{ mg}/24 \text{ h}$
Częściowa odpowiedź (PR)	$\geq 50 \downarrow$ stężenia białka M w surowicy i \downarrow białka M w dobowej zbiorce moczu $\geq 90\%$ lub $< 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$ i Jeśli obecne przy rozpoznaniu $\geq 50\% \downarrow$ wymiarów guzów obecnych w tkankach miękkich (plasmocytomas) Jeżeli w surowicy i moczu białko M jest niewykrywalne (pacjent tzw. „niewydzielający”) $\geq 50\% \downarrow$
Choroba stabilna SD	Brak kryteriów- cech typowych dla CR, VGPR, PR or PD
Progresja choroby (PD)	$\uparrow \geq 25\%$ stężenia białka M w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego ($\uparrow \geq 0,5 \text{ g/dl}$) $\uparrow \geq 25\%$ wartości białka M w moczu w stosunku do stanu wyjściowego ($\uparrow \geq 200 \text{ mg/dobę}$) Pacjent tzw. „niewydzielający” białko M: \uparrow w FLC $\geq 10 \text{ mg/dl}$, różnica we współczynniku FLC ratio $> 20\%$ $\uparrow \geq 10\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym Pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów (plasmocytomas) w tkankach miękkich lub \uparrow obecnych zmian kostnych \uparrow Hiperkalcemia $> 11,5 \text{ mg/dl}$ ($2,65 \text{ mmol/l}$) związana z MM

3.5 Metody statystyczne

W pracy przyjęto poziom istotności 0,05. Oznacza to, że wyniki, dla których $p < 0,05$ oznaczały wyniki istotne statystycznie. Analizy wykonano za pomocą programu SPSS for Windows 17.0

W analizie wykorzystano następujące metody badawcze:

1) Test U Manna-Whitneya

Test U Manna-Whitneya jest jedną z najpopularniejszych alternatyw dla testu t-Studenta dla prób niezależnych. Jeżeli dane nie spełniają założeń dla zastosowania testu t-Studenta, a wobec czego, nie możemy go zastosować, warto skorzystać z testu U Manna-Whitneya, gdy chcemy porównać ze sobą dwie niezależne wobec siebie grupy. Podstawową zaletą tego testu są niewielkie wymogi, założenia do zastosowania testu U Manna-Whitneya. Zmienna zależna musi być mierzona na skali co najmniej porządkowej (może być również mierzona na skali ilościowej). Jest to podstawowy warunek dla zastosowania tego testu. Co ciekawe, z tego testu możemy skorzystać również, gdy zmienna jest mierzona na skali dychotomicznej (czyli 0-1), dlatego, że jest to przypadek zmiennej nominalnej, która jest zarazem zmienną porządkową. Zastosowanie testu U Manna-Whitneya nie wymaga równoliczności grup, rozkładu normalnego czy też homogenicznych wariancji. To sprawia, że może być on szeroko stosowany. Test U Manna-Whitneya polega na rangowaniu wyników zmiennej zależnej (od najmniejszej do największej) w badanych grupach, a następnie grupy są ze sobą porównywane.

2) Test niezależności chi-kwadrat

Test niezależności chi-kwadrat zwany również testem chi-kwadrat Pearsona stosuje się w celu zbadania zależności pomiędzy dwiema zmiennymi nominalnymi (kategorialnymi).

Bazuje on na porównywaniu ze sobą wartości obserwowanych (czyli takich, które uzyskaliśmy w badaniu) z wartościami oczekiwanymi (czyli takimi, które zakłada test, gdyby nie było żadnego związku pomiędzy zmiennymi). Jeżeli różnica pomiędzy wartościami obserwowanymi a oczekiwanymi jest duża (istotna statystycznie) to można powiedzieć, że zachodzi relacja pomiędzy jedną zmienną a drugą.

Test niezależności chi-kwadrat stosujemy w przypadku analizy dwóch zmiennych.

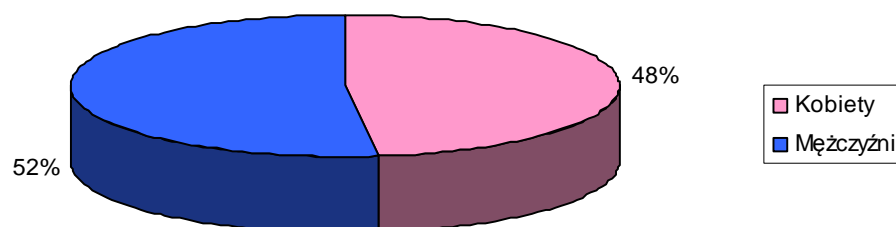
Każda ze zmiennych może mieć kilka poziomów (wariantów odpowiedzi, np: płeć - kobiety i mężczyźni; pora roku - lato, jesień, zima, wiosna itp.). Generalnie test ten stosujemy w przypadku kilku poziomów zmiennych. Jeżeli jedna ze zmiennych ma dwie grupy, np: kobiety i mężczyźni a druga ma tych grup kilkanaście, np: liczba ukończonych lat nauki to w takich przypadkach zaleca się korzystanie z innego rodzaju testów, np. testu U Manna-Whitneya. Test niezależności (Pearsona) chi-kwadrat jest idealną techniką do analizy zależności pomiędzy dwiema zmiennymi o niezbyt znacznej liczbie kategorii, grup. Wiąże się to również z założeniami do zastosowania tego rodzaju testów (i ewentualnej konieczności stosowania poprawek, takich jak np: poprawka na ciągłość Yatesa).

4. Wyniki

W badaniu wzięło udział 50 pacjentów chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Badane osoby były w wieku od 39 do 80 lat, ze średnią wieku $M = 55,6$ lat (odchylenie standardowe $SD = 9,2$ lat). W tabeli poniżej przedstawiono rozkład płci badanych osób.

Tabela 10. Rozkład płci badanych osób

Płeć	Liczebność	Procent z ogółu
Kobiety	24	48,00
Mężczyźni	26	52,00



Wykres 1. Rozkład płci badanych osób

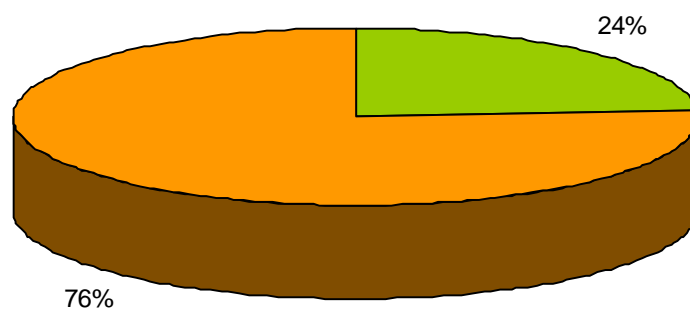
W badaniu wzięło udział podobna liczba kobiet (48%) co mężczyzn (52%).

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład liczby zmian kostnych u badanych osób.

Tabela 11. Rozkład liczby zmian kostnych u badanych osób

Liczba zmian kostnych	Liczebność	Procent z ogółu
< 10	12	24,00
> 10	38	76,00

■ Liczba zmian kostnych < 10 ■ Liczba zmian kostnych > 10



Wykres 2. Rozkład liczby zmian kostnych u badanych osób

Większość badanych osób miała więcej niż 10 zmian kostnych – 76%. Co czwarta badana osoba miała ich mniej niż 10 (24%).

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład rodzajów zmian naciekowych szpiku NMR u badanych osób.

Tabela 12. Rozkład zmian naciekowych szpiku w NMR u badanych osób

1 – grupa bez zmian, ogniskowymi naciekami lub o typu „pieprz i sól” 2- grupa ze zmianami rozsianymi oraz zajęciu o typie mieszanym.

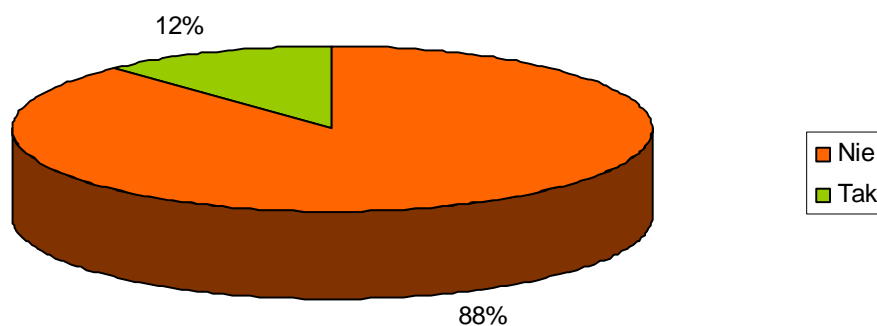
Rodzaj zmian naciekowych szpiku w wbNMR	Liczebność	Procent z ogółu
Grupa 1	18	36,00
Grupa 2	32	64,00

Większość badanych pacjentów miała zaawansowane zmiany naciekowe szpiku w NMR – 76%. Co czwarta badana osoba miała zmiany naciekowe typu ogniskowego lub prawidłowy obraz szpiku w NMR (24%).

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład występowania nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób.

Tabela 13. Rozkład występowania nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób

Występowanie nacieków poza szpikowych	Liczebność	Procent z ogółu
Nie	44	88,00
Tak	6	12,00



Wykres 3. Rozkład występowania nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób

Jedynie u 12% badanych występowały nacieki pozaszpikowe w NMR.

Głównym celem analizy było sprawdzenie zależności pomiędzy przedstawionymi powyżej trzema zmiennymi: liczby zmian kostnych, zaawansowaniem zmian naciekowych w NMRwb oraz występowanie nacieków pozaszpikowych, a pozostałymi parametrami analizowanymi w badaniu.

1) Liczba zmian kostnych

W celu sprawdzenia czy grupy o mniejszej i większej licznie zmian kostnych różniły się między sobą pod względem płci przeprowadzono analizę niezależności chi-kwadrat. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane w badaniu wyniki.

Tabela 14. Płeć a liczba zmian kostnych w badanych grupach

Płeć	Liczba zmian kostnych			
	< 10		> 10	
	N	% z grupy	N	% z grupy
Kobiety	5	41,67	19	50,00
Mężczyźni	7	58,33	19	50,00

Analiza testem niezależności chi-kwadrat nie wykazała istotnych statystycznie różnic: $\chi^2(1) = 0,25$; $p = 0,614$. Oznacza to, że grupy o mniejszej i większej licznie zmian kostnych nie różniły się między sobą pod względem płci.

Następnie sprawdzono czy grupy o mniejszej i większej licznie zmian kostnych różniły się między sobą pod względem wieku. W tym celu przeprowadzono analizy testem U Manna-Whitneya. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 15. Wiek badanych w podziale na liczbę zmian kostnych

Liczba zmian kostnych	Średnia	Odchylenie standardowe
< 10	55,25	13,78
> 10	55,66	7,47

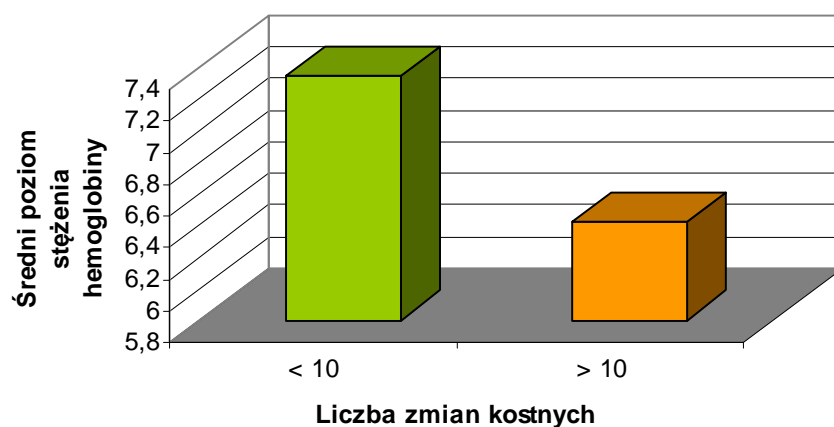
Analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem wieku: $Z = 0,43$; $p = 0,666$.

Następnie sprawdzono czy grupy o mniejszej i większej licznie zmian kostnych różniły się między sobą pod względem analizowanych w badaniu parametrów. W tym celu przeprowadzono analizy testem U Manna-Whitneya. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 16. Poszczególnych parametry w podziale na liczbę zmian kostnych

Parametr	Liczba zmian kostnych	Średnia	Odchylenie standardowe	Wynik testu U M-W	Poziom istotności
Stężenie albuminy	< 10	38,51	6,56	1,84	0,066
	> 10	34,16	5,61		
B2 mikroglobulina	< 10	5758,65	9117,69	0,92	0,358
	> 10	4721,40	4137,61		
Aktywność LDH	< 10	301,18	347,47	0,17	0,867
	> 10	266,29	250,33		
Stężenie kreatyniny	< 10	189,00	247,92	1,14	0,255
	> 10	132,31	116,04		
Stężenie wapnia	< 10	2,13	0,36	0,74	0,464
	> 10	2,29	0,50		
Stężenie hemoglobiny	< 10	7,35	1,55	2,10	0,036
	> 10	6,42	1,36		
Płytki	< 10	259,82	118,77	0,24	0,806
	> 10	245,49	110,38		
Leukocyty	< 10	6,10	3,03	0,11	0,912
	> 10	6,19	2,57		
Odsetek plazmacytów w rozmazie szpiku	< 10	32,17	23,79	0,53	0,593
	> 10	37,45	27,32		
Stężenie wolnych łańcuchów kappa	< 10	10,52	10,26	0,22	0,825
	> 10	14,14	28,27		
Stężenie wolnych łańcuchów lambda	< 10	2,16	3,22	0,42	0,677
	> 10	2,96	5,90		
Stężenie IgG	< 10	27,20	22,65	0,27	0,785
	> 10	34,36	32,38		
Stężenie IgM	< 10	0,38	0,28	0,45	0,656
	> 10	0,38	0,42		
Stężenie IgA	< 10	4,99	9,11	0,33	0,740
	> 10	9,98	20,31		

Analizy wykazały, że grupy o mniejszej niż 10 liczbie zmian kostnych miały wyższy poziom hemoglobiny w porównaniu do osób o większej niż 10 liczbie zmian kostnych. Pozostałe różnice nie były istotne statystycznie.



Wykres 4. Średnie stężenie hemoglobiny w podziale na liczbę zmian kostnych

Następnie sprawdzono czy grupy o mniejszej i większej liczbie zmian kostnych różniły się między sobą pod względem analizowanych w badaniu zmiennych kategoryalnych. W tym celu przeprowadzono analizy testem niezależności chi-kwadrat. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

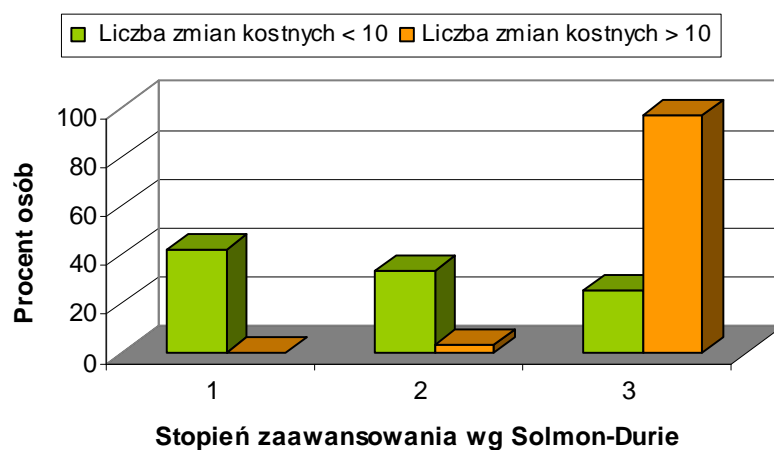
Tabela 17. Zmienne kategoryjne a liczba zmian kostnych u badanych osób

Zmienna	Odpowiedź	Liczba zmian kostnych				chi ²	Poziom istotności
		< 10		> 10			
		N	%	N	%		
Stopień zaawansowania Salmon-Durie	1	5	41,7	0	0,0	26,16	< 0,001
	2	4	33,3	1	2,6		
	3	3	25,0	37	97,4		
Stopień zaawansowania ISS	1	6	50,0	8	21,1	4,06	0,125
	2	3	25,0	20	52,6		
	3	3	25,0	10	26,3		
Albumna	1	4	36,4	22	59,5	1,82	0,177
	2	7	63,6	15	40,5		
B2mikroglobulina	1	6	60,0	20	54,1	0,00	> 0,999
	2	4	40,0	17	45,9		
LDH	1	9	81,8	29	76,3	0,00	> 0,999
	2	2	18,2	9	23,7		
Kreatynina	1	9	75,0	30	78,9	0,00	> 0,999
	2	3	25,0	8	21,1		
Wapń	1	7	63,6	20	55,6	0,02	0,900
	2	4	36,4	16	44,4		
Hemoglobina	1	10	90,9	17	45,9	5,26	0,022
	2	1	9,1	20	54,1		
Odsetek plazmocytów w szpiku	< 30	7	58,3	21	56,8	0,01	0,924
	> 30	5	41,7	16	43,2		
Rodzaj nacieku szpiku w NMRwb	1	7	58,3	2	5,4	14,74	0,001
	2	2	16,7	7	18,9		
	3	1	8,3	14	37,8		
	4	2	16,7	14	37,8		
Typ białka monoklonalnego	0	2	16,7	4	10,5	0,60	0,886
	IgG	7	58,3	24	63,2		
	IgA	3	25,0	10	26,3		
Rodzaj łańcucha lekkiego	0	1	8,3	2	5,3	0,72	0,758
	Kappa	7	58,3	25	65,8		
	Lambda	4	33,3	11	28,9		
Odpowiedź na leczenie	Nie	4	36,4	7	23,3	0,19	0,662
	Tak	7	63,6	23	76,7		

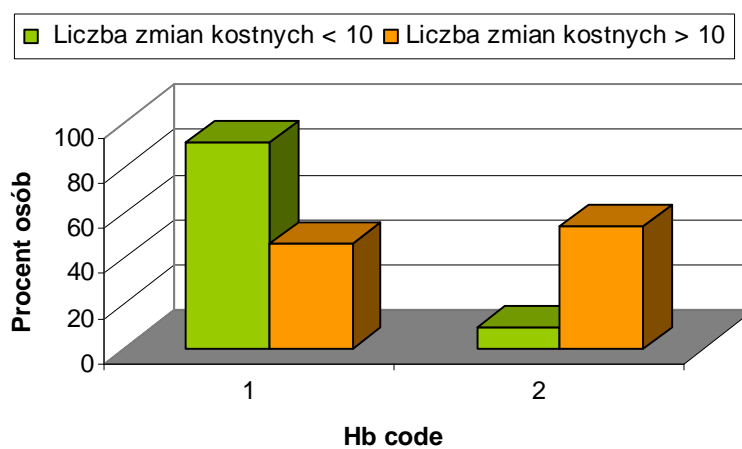
Analizy testem niezależności wykazały, że osoby, które miały mniej niż 10 zmian kostnych w porównaniu do osób, które miały więcej niż 10 zmian kostnych:

- Częściej mają 1 i 2 a rzadziej 3 stopień zaawansowania wg Salmon-Durie
- Rzadziej mają niedokrwistość

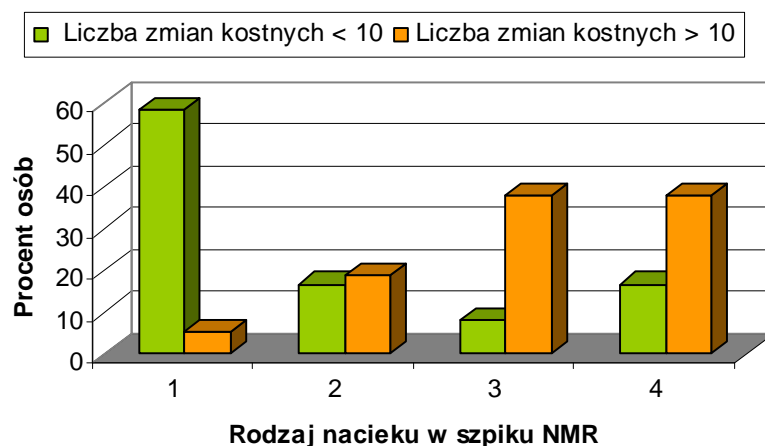
- Częściej nie mają zmian naciekowych w szpiku



Wykres 5. Stopień zaawansowania wg Salmon-Durie a liczba zmian kostnych



Wykres 6. Stężenie hemoglobiny a liczba zmian kostnych



Wykres 7. Rodzaj nacieku w szpiku NMR a liczba zmian kostnych 1- prawidłowy obraz szpiku 2 – ogniskowe naciekanie 2 – nacieki rozsiane 3 – nacieki mieszane

2) Rodzaj nacieku szpiku w NMRwb

Pacjentów podzielono na dwie grupy ze względu na zaawansowanie zmian naciekowych szpiku kostnego. Do pierwszej grupy kwalifikowano pacjentów z prawidłowym jego obrazem, ogniskowymi naciekami bądź zmianami typu „pieprz i sól” a do drugiej pacjentów ze zmianami rozszanymi oraz zajęciu o typie mieszanym. W celu sprawdzenia czy grupy różniły się między sobą pod względem płci przeprowadzono analizę niezależności chi-kwadrat. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane w badaniu wyniki.

Tabela 18. Płeć a zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb u badanych osób

Płeć	Rodzaj zmian naciekowych w NMRwb			
	1		2	
	N	% z grupy	N	% z grupy
Kobiety	4	33,33	20	52,63
Mężczyźni	8	66,67	18	47,37

Analiza testem niezależności chi-kwadrat nie wykazała istotnych statystycznie różnic: $\chi^2(1) = 1,36$; $p = 0,243$. Oznacza to, że grupy o różnym zaawansowaniu zmian naciekowych w NMRwb nie różniły się między sobą pod względem płci.

Następnie sprawdzono czy grupy różniły się między sobą pod względem wieku badanych osób. W tym celu przeprowadzono analizy testem U Manna-Whitneya. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 19. Wiek badanych osób w podziale na zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb.

Zaawansowanie w NMR	Średnia	Odchylenie standardowe
1	51,92	12,39
2	56,71	7,80

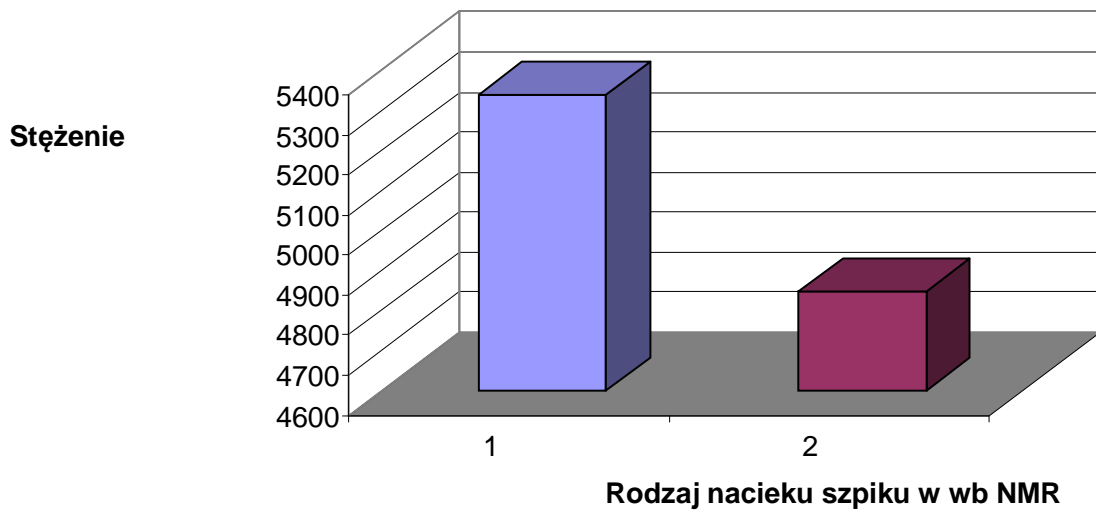
Analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem wieku: $Z = 1,84$; $p = 0,065$.

Następnie sprawdzono czy grupy o różnym zaawansowaniu zmian naciekowych w szpiku w NMRwb różniły się między sobą pod względem analizowanych w badaniu parametrów. W tym celu przeprowadzono analizy testem U Manna-Whitneya. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

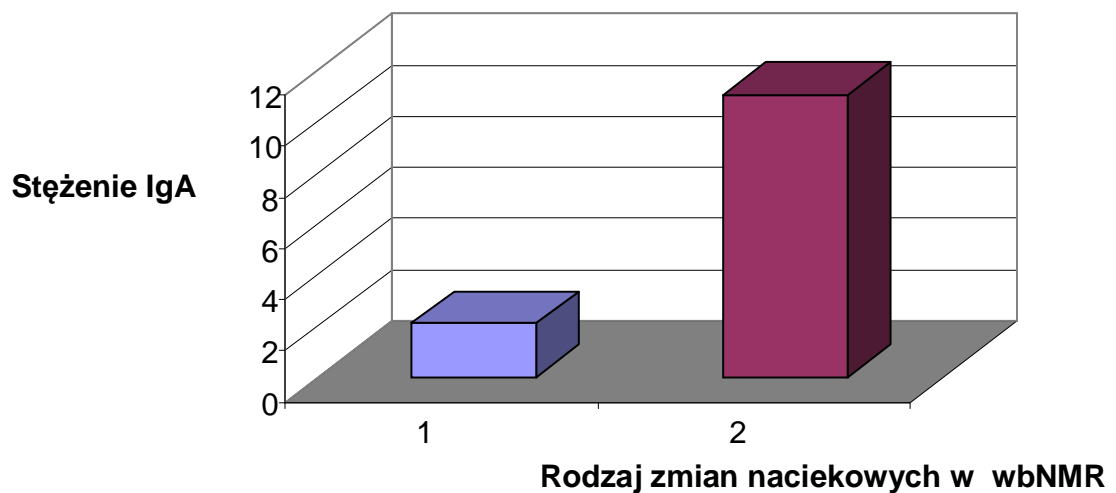
Tabela 20. Poszczególne parametry i zaawansowanie zmian naciekowych szpiku w NMRwb

Parametr	NMR	Średnia	Odchylenie standardowe	Wynik testu U M-W	Poziom istotności
Albuminy	1	38,43	6,19	1,94	0,052
	2	34,06	5,68		
B2 mikroglobuliny	1	5338,55	9278,16	2,15	0,032
	2	4846,29	4061,55		
Aktywność LDH	1	280,58	333,04	0,21	0,834
	2	272,03	253,62		
Kreatynina	1	176,83	239,94	0,31	0,754
	2	134,73	116,77		
Wapń	1	2,14	0,35	0,49	0,625
	2	2,29	0,51		
Hemoglobina	1	7,22	1,54	1,82	0,068
	2	6,43	1,38		
Płytko 10 ⁹ /l	1	265,58	110,96	0,49	0,625
	2	243,17	112,31		
Leukocyty	1	5,99	2,89	0,17	0,868
	2	6,23	2,61		
Odsetek plazmacytów w rozmazie szpiku	1	30,88	22,82	0,69	0,493
	2	37,86	27,47		
Wolne łańcuchy kappa	1	10,53	8,22	0,74	0,457
	2	14,14	28,48		
Wolne łańcuchy lambda	1	1,25	2,23	0,89	0,372
	2	3,28	6,02		
IgG	1	28,50	23,52	0,02	0,982
	2	33,95	32,28		
IgM	1	0,50	0,54	0,68	0,493
	2	0,34	0,32		
IgA	1	2,11	4,16	2,00	0,045
	2	11,08	20,69		

Analizy wykazały, że grupa z mniej zaawansowanymi zmianami w NMR w miała wyższy poziom stężenia B2 mikroglobuliny oraz niższe stężenie IgA, które nie mają jak się wydaje implikacji klinicznych. Zarysował się jednakże trend pomiędzy zaawansowaniem zmian i stężeniem albuminy.



Wykres 8. Średni poziom stężeń B2 mikroglobulin a zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb 1 – grupa bez zmian, ogniskowymi naciekami lub o typu „pieprz i sól” 2- grupa ze zmianami rozszianymi oraz zajęciu o typie mieszanym.



Wykres 9. Średni poziom stężeń parametru IgA a zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb 1 – grupa bez zmian, ogniskowymi naciekami lub o typu „pieprz i sól” 2- grupa ze zmianami rozszianymi oraz zajęciu o typie mieszanym.

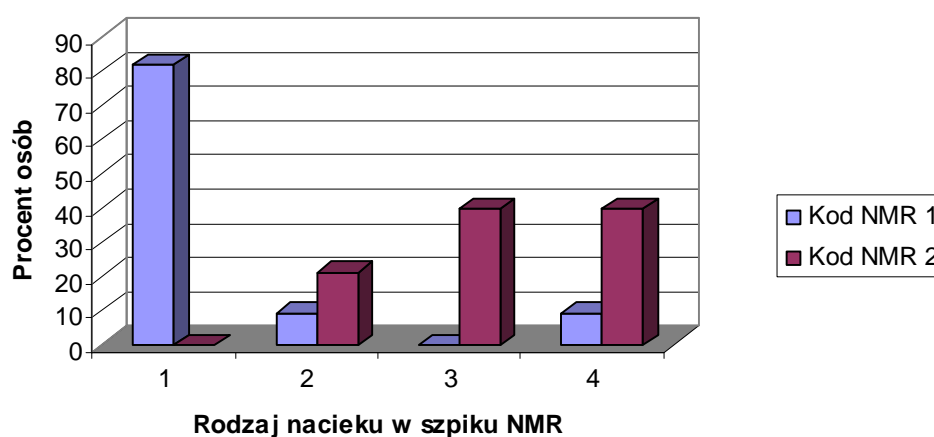
Następnie sprawdzono czy pacjenci z obu grup różnili się między sobą pod względem analizowanych w badaniu zmiennych kategorialnych. W tym celu przeprowadzono analizy testem niezależności chi-kwadrat. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 21. Zmienne kategorialne a zaawansowanie zmian naciekowych w szpiku w NMRwb u badanych osób

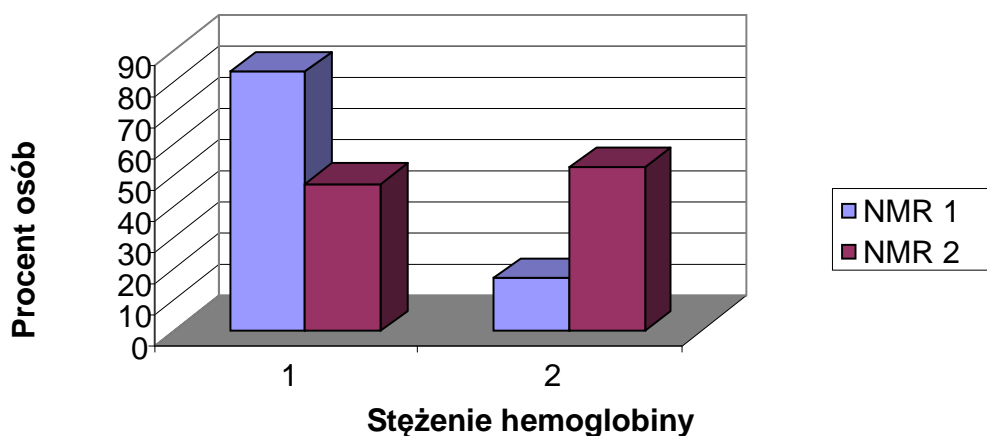
Zmienna	Odpowiedź	NMR				chi ²	Poziom istotności
		1		2			
		N	%	N	%		
Stopień zaawansowania Salmon-Durie	1	4	33,3	1	2,6	18,49	< 0,001
	2	4	33,3	1	2,6		
	3	4	33,3	36	94,7		
Stopień zaawansowania ISS	1	6	50,0	8	21,1	4,06	0,123
	2	3	25,0	20	52,6		
	3	3	25,0	10	26,3		
Albuminy	1	4	33,3	22	61,1	2,80	0,094
	2	8	66,7	14	38,9		
Beta 2 mikroglobulina	1	8	72,7	18	50,0	0,96	0,327
	2	3	27,3	18	50,0		
LDH	1	11	91,7	27	73,0	0,91	0,342
	2	1	8,3	10	27,0		
Kreatynina	1	9	75,0	30	78,9	0,00	> 0,999
	2	3	25,0	8	21,1		
Wapń	1	6	50,0	21	60,0	0,37	0,545
	2	6	50,0	14	40,0		
Hemoglobina	1	10	83,3	17	47,2	4,77	0,029
	2	2	16,7	19	52,8		
Naciek szpiku przez plzamacyty	< 30	7	58,3	21	56,8	0,01	0,924
	> 30	5	41,7	16	43,2		
Rodzaj nacieku w szpiku NMR	1	9	81,8	0	0,0	32,00	< 0,001
	2	1	9,1	8	21,1		
	3	0	0,0	15	39,5		
	4	1	9,1	15	39,5		
Typ białka monoklonalnefo	0	2	16,7	4	10,5	0,60	0,888
	IgG	7	58,3	24	63,2		
	IgA	3	25,0	10	26,3		
Typ białka monoklonalnego	0	1	8,3	2	5,3	0,72	0,761
	Kappa	7	58,3	25	65,8		
	Lambda	4	33,3	11	28,9		
Odpowiedz na leczenie	Nie	3	30	8	25,8	0,00	>0,999
	Tak	7	70	23	74,2		

Analizy testem niezależności wykazały, że osoby, które miały mniej zaawansowane zmiany naciekowe:

- Częściej mają 1 i 2 a rzadziej 3 stopień zaawansowania wg Salmon-Durie
- Rzadziej mają niedokrwistość



Wykres 10. Stopień zaawansowania wg Salmon-Durie a rodzaj zmian naciekowych w wbNMR



Wykres 11. Zależność pomiędzy zaawansowaniem zmian naczyniowych w szpiku w NMRwb a stężeniem hemoglobiny (1- prawidłowe stężenie hemoglobiny, 2- niedokrwistość)

3) Występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR

W celu sprawdzenia czy grupa, u których występowały nacieki pozaszpikowe w NMR i grupa, u których nie było takich nacieków różniły się między sobą pod względem płci przeprowadzono analizę niezależności chi-kwadrat. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane w badaniu wyniki.

Tabela 22. Płeć a występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób

Płeć	Występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR			
	Nie		Tak	
	N	% z grupy	N	% z grupy
Kobiety	21	47,73	3	50,00
Mężczyźni	23	52,27	3	50,00

Analiza testem niezależności chi-kwadrat nie wykazała istotnych statystycznie różnic: $\chi^2(1) = 0,00$; $p > 0,999$. Oznacza to, grupy nie różniły się między sobą płcią.

Następnie sprawdzono czy grupy różnią się pod względem wieku. W tym celu przeprowadzono analizy testem U Manna-Whitneya. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 23. Wiek badanych osób w podziale na występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób

Nacieki pozaszpikowe w NMR	Średnia	Odchylenie standardowe
Nie	55,80	9,00
Tak	53,83	11,37

Analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem wieku: $Z = 0,43$; $p = 0,673$.

Następnie sprawdzono czy osoby, u których występowały nacieki pozaszpikowe w NMR różniły się od osób, u których nie było takich nacieków różniły się między sobą pod względem analizowanych w badaniu parametrów. W tym celu przeprowadzono analizy testem U Manna-Whitneya. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 24. Poziom poszczególnych parametrów w podziale na występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób

Parametr	Nacieki pozaszpikowe NMR	Średnia	Odchylenie standardowe	Wynik testu U M-W	Poziom istotności
Albuminy B2 mikroglobuliny	Nie	35,21	6,27	0,30	0,773
	Tak	34,80	4,71		
	Nie	4906,06	5500,68	0,49	0,646
	Tak	5415,28	6796,73		
Aktywność LDH	Nie	280,00	282,47	1,05	0,301
	Tak	232,00	186,01		
Kreatynina	Nie	151,32	161,22	1,34	0,190
	Tak	100,00	83,35		
Wapń	Nie	2,23	0,45	0,08	0,938
	Tak	2,40	0,65		
Hemoglobina	Nie	6,54	1,43	1,34	0,190
	Tak	7,28	1,56		
Płytki 10 9/l	Nie	243,29	110,43	0,92	0,367
	Tak	287,17	119,48		
Leukocyty	Nie	6,23	2,80	0,00	> 0,999
	Tak	5,73	1,23		
Plazmocyty	Nie	35,51	24,05	0,12	0,917
	Tak	40,75	42,19		
Wolne łańcuchy kappa	Nie	13,99	26,46	0,76	0,465
	Tak	8,00	9,62		
Wolne łańcuchy lambda	Nie	2,53	4,99	1,00	0,335
	Tak	4,48	8,00		
IgG	Nie	34,13	31,01	0,45	0,673
	Tak	21,77	23,44		
IgM	Nie	0,37	0,40	0,96	0,351
	Tak	0,44	0,30		
IgA	Nie	8,45	17,61	0,90	0,384
	Tak	11,53	25,00		

Analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami, u których występowały nacieki pozaszpikowe w NMR a osobami, u których nie było takich nacieków

Następnie sprawdzono czy osoby, u których występowały nacieki pozaszpikowe w NMR różniły się od osób, u których nie było takich nacieków różniły się między sobą pod względem analizowanych w badaniu zmiennych kategoryalnych. W tym celu

przeprowadzono analizy testem niezależności chi-kwadrat. W tabeli poniżej przedstawiono statystyki opisowe z przeprowadzonej analizy.

Tabela 25 Zmienne kategoryjne a występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób

Zmienna	Odpowiedź	Nacieki pozaszpikowe w NMR				chi ²	Poziom istotności
		Nie		Tak			
		N	%	N	%		
Stopień zaawansowania Salmon-Durie	1	4	9,1	1	16,7	0,97	0,756
	2	5	11,4	0	0,0		
	3	35	79,5	5	83,3		
Stopień zaawansowania ISS	1	11	25,0	3	50,0	1,56	0,532
	2	21	47,7	2	33,3		
	3	12	27,3	1	16,7		
Albumina	1	23	54,8	3	50,0	0,00	> 0,999
	2	19	45,2	3	50,0		
B2mikroglobulina	1	22	52,4	4	80,0	0,49	0,485
	2	20	47,6	1	20,0		
LDH	1	33	76,7	5	83,3	0,00	> 0,999
	2	10	23,3	1	16,7		
Kreatynina	1	34	77,3	5	83,3	0,00	> 0,999
	2	10	22,7	1	16,7		
Ca	1	23	56,1	4	66,7	0,002	0,962
	2	18	43,9	2	33,3		
Hemoglobina	1	22	52,4	5	83,3	0,98	0,322
	2	20	47,6	1	16,7		
Odsetek plazmocytów w szpiku	< 30	25	58,1	3	50,0	0,00	> 0,999
	> 30	18	41,9	3	50,0		
Rodzaj nacieku w szpiku NMR	1	9	20,9	0	0,0	2,86	0,438
	2	7	16,3	2	33,3		
	3	14	32,6	1	16,7		
	4	13	30,2	3	50,0		
Typ białka monoklonalne	0	5	11,4	1	16,7	0,68	> 0,999
	IgG	27	61,4	4	66,7		
	IgA	12	27,3	1	16,7		
Typ białka monoklonalnego	0	2	4,5	1	16,7	2,03	0,436
	Kappa	28	63,6	4	66,7		
	Lambda	14	31,8	1	16,7		
Odpowiedz na leczenie	Nie	8	22,9	3	50,0	0,79	0,375
	Tak	27	77,1	3	50,0		

Analizy testem niezależności nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami, u których występowały nacieki pozaszpikowe w NMR a osobami, u których nie było takich nacieków.

4) Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna celowości wykonywania badania WBNMR opierała się na porównaniu cen konwencjonalnych badań radiologicznych stosowanych w ocenie zaawansowania zmian kostnych i cen badania WBNMR. W poniższych tabelach przedstawiono ceny wykonania takich badań w pracowniach różnych jednostek ochrony zdrowia.

Tabela 26 Ceny podstawowych badań radiologicznych w SKPP nr 1 w Poznaniu i Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu

RTG a-p kości krzyżowej	40,00 PLN	35,00 PLN
RTG boczne kości krzyżowej i kręgow guzicznych	40,00 PLN	35,00 PLN
RTG czaszka a-p + boczne	50,00 PLN	70,00 PLN
RTG kości podudzia ap- i boczne	50,00 PLN	70,00 PLN
RTG kości ramiennej a-p i boczne	50,00 PLN	70,00 PLN
RTG kości udowej a-p i boczne	50,00 PLN	70,00 PLN
RTG kręgosłupa lędźwiowego ap (pa), boczne + zdj. celowane L5-S1	60,00 PLN	70,00 PLN
Łącznie	540,00 PLN	700,00 PLN

Koszt badania WBNMR na podstawie cenników dostępnych na stronach internetowych pracowni rezonansu magnetycznego wahał się od 499 PLN do 1500 PLN.

Tabela 27 Cena badania NMRwb (41-45)

Pracownia Rezonas Kielce	499 PLN
Euro-Clinic	700 PLN
Szpital Medicover	1200 PLN
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock	1500 PLN

Dyskusja

Aktualnie obowiązującym wg IMWG „złotym standardem” w diagnostyce zmian kostnych w szpiczaku mnogim jest klasyczne badanie radiologiczne obejmujące czaszkę, kręgosłup, kości klatki piersiowej, miednicy oraz kończyn (46). Całościowa ocena szkieletu wymaga więc wykonania co najmniej 20 zdjęć i trwa nawet do 90minut. Dodatkowo trzeba uwzględnić, że szpiczak mnogi jest chorobą ludzi starszych, u wielu z nich, z powodu choroby podstawowej lub chorób towarzyszących, występuje ograniczenie sprawności ruchowej oraz u wielu występują silne dolegliwości bólowe przy poruszaniu. W związku z tym cała procedura może być jeszcze dłuższa, a przez to bardzo obciążająca dla pacjenta.

Wykonanie pełnej oceny zmian kostnych za pomocą metod konwencjonalnych wiąże się także z poddaniem pacjenta działaniu promieni rentgenowskich. Jednostkowe zdjęcie może być związane z dawką do 0,7 mSv (zdjęcie miednicy). W porównaniu z promieniowaniem tła (do 2mSv/rok) nie jest to dawka znacząca. Trzeba jednak uwzględnić ilość wykonywanych zdjęć w trakcie oceny choroby kostnej oraz częstość ich wykonywania.

Tabela 28: Dawki promieniowania w procedurach diagnostycznych (47)

Procedura diagnostyczna	efektywna dawka promieniowania (mSv)
Tomografia komputerowa	
Klatka piersiowa	8
Miednica	10
Jama brzuszna	10
Klasyczne zdjęcie rentgenowskie	
Klatka piersiowa	0.02
Miednica	0.7
Jama brzuszna	1.0

Dodatkowo w wielu przypadkach występują już w chwili rozpoznania nacieki pozaszpikowe. W analizowanej grupie pacjentów takie zmiany opisywane były u 5 z nich. W grupach pacjentów z chorobą oporną bądź nawrotową odsetek ten może być jeszcze wyższy. Piekarek i współpracownicy, oceniając nacieki tkanek miękkich w wbNMR w mieszanej populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym i nawrotowym szpiczakiem mnogim, obserwowali takie zmiany u 18% badanych. (48) Uważa się, że większe ryzyko wystąpienia takich zmian stwierdza się u chorych leczonych talidomidem. (49) Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko jest wpływ talidomidu na ekspresję cząsteczek adhezyjnych, jaki i na receptor CXCR4, które mają bardzo istotne znaczenie w procesie wiązania się plazmocytów z komórkami zrębu szpiku kostnego. (50) Jest to szczególnie istotne w Polsce, ponieważ dostępne schematy leczenia pierwszoliniowego są oparte właśnie na talidomidzie.

Wydaje się, że obecność nacieków pozaszpikowych w badaniu wbNMR może być negatywnym czynnikiem prognostycznym. W badaniach własnych zaobserwowano

dużo niższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wg schematu TD/CTD wśród pacjentów z takimi zmianami w porównaniu do pacjentów, u których takich zmian nie stwierdzono. Potwierdzają tę tezę także badania Piekarek. W mieszanej, niemal 100 osobowej grupie pacjentów leczonych i nieleczonych wykazała ona, że obecność ognisk miękkotkankowych skutkowało 6 krotnie niższym przeżyciem 5 letnim. Wykorzystanie wyniku badania wbNMR jako czynnika prognostycznego w szpiczaku tłącym się sugeruje też Hillengass (51). Analizował on 149 pacjentów dzieląc ich na grupy z jedną bądź więcej niż jedną zmianą ogniskową widoczną w badaniu rezonansu magnetycznego. Wykazał one, że najsilniejszym czynnikiem prognostycznym przeżycia wolnego od progresji choroby jest wynik badania wbNMR.

W licznych pracach dotyczących szpiczaka bezobjawowego również wykazano zależności pomiędzy czasem do progresji (TTP) i wynikiem wbNMR. Obecność zmian w rezonansie wiązała się z TTP wynoszącym 10-16 miesięcy w stosunku 32-43 miesięcy w przypadku prawidłowego obrazu układu kostnego. (52-54)

Także w szpiczaku objawowym udowodniono rolę wbNMR jako czynnika prognostycznego. Walker i współpracownicy przeanalizowali wyniki rezonansów 611 pacjentów wykonane przed i po leczeniu.(55) Stwierdzili występowanie korelacji pomiędzy ilością zmian w kostnych oraz stężeniem albumin, białka C-reaktywnego, kreatyniny oraz aktywnością LDH. W analizowanej grupie pacjentów, być może z powodu zbyt małej ich liczby, nie obserwowano podobnych zależności. W badaniu tym potwierdzono jednak, że regresja zmian ogniskowych obserwowana w wbNMR, a nie obserwowana w klasycznym badaniu rentgenowskim, pozwalała wyodrębnić pacjentów lepiej rokujących. Jednocześnie autorzy wnioskuje o zakwalifikowanie rezonansu „whole body” jako standardowego narzędzia diagnostycznego w szpiczaku mnogim. W badanej grupie stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem hemoglobiny oraz zaawansowaniem zmian w NMR. Jednocześnie podobna zależność występuje pomiędzy stężeniem hemoglobiny oraz stężeniem albuminy i b2-mikroglobuliny. Stężenia albuminy i b2-mikroglobuliny są podstawą klasyfikacji rokowniczej ISS. Może więc to być pośredni dowód na znaczenie zaawansowania zmian naciekowych ocenianych w wbNMR jako nowego czynnika prognostycznego.

Wykrycie pozaszpikowych zmian w przebiegu choroby jest również istotne w przypadku wznowy choroby po procedurze auto bądź allotransplantacji. Już w 2004 roku Zeiser i współpracownicy analizowali przebieg kliniczny nawrotów u 78 pacjentów po przeszczepie (53 po auto i 25 po alloprzeszczepie). Stwierdził, że wznowy pozaszpikowe wystąpiły u 18% pacjentów. Jednocześnie PFS i OS w tej grupie nie różnił się statystycznie od grupy ze wznową szpikową. (56)

Alegre analizując wyniki 560 autotransplantacji z Rejestru Hiszpańskiego stwierdził, że w ciągu 23 miesięcy obserwacji więcej niż połowa pacjentów miała progresję lub wznowę choroby (280). W tej grupie 14% (57) choroba manifestowała się tylko obecnością zmian pozaszpikowych.

W związku z tym należy przyjąć, że pacjenci po transplantacjach powinni być monitorowani również w zakresie badań obrazowych mogących wykryć wznowę pozaszpikową.

Radiogramy nie pozwalają uwidocznąć zmian pozaszpikowych oraz, ze względu na niską czułość, od 20 do 50% zmian osteolitycznych (1,58,59,60).

Badając 80 chorych w III stopniu wg klasyfikacji Salmon-Durie Lecouvet i wsp. określili czułość klasycznych radiogramów na 42% dla kręgosłupa, 46% dla miednicy oraz 54% dla czaszki. (61)

Analizując ponad 400 pacjentów z rozpoznaniem nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych Fechtner stwierdził, że w 55% staging wykonany z użyciem wbNMR różni się od stagingu opartego na klasycznych radiogramach. (30) Istotnym problemem w ocenie zmian osteolitycznych na radiogramach może być także duża rozbieżności w ich ocenie przez poszczególne ośrodki. Wykazano, że nawet u ponad 20% pacjentów pojawiają się różnice w ocenie ilości zmian osteolitycznych. (62)

Jednak coraz więcej prac podkreśla konieczność wprowadzenia do standardowych metod diagnostycznych badania NMR. Zgodnie z zaleceniami IMWG badanie NMR powinno być wykonane u pacjentów z podejrzeniem zmian w obrębie kręgosłupa zagrażających uciskiem rdzenia kręgowego oraz w przypadkach podejrzenia zmian naciekowych w obrębie tkanek miękkich. (39)

Uważa się, że zmiany kostne w obrębie szkieletu osiowego ma 65% pacjentów, a zmiany w tkankach miękkich 15% (63). W związku z tym należy zakładać, że NMR jest badaniem zalecanym nawet u 80% chorych. Dodatkowo wiele prac podkreśla wyższość badań metodą wbNMR w stosunku do oceny zmian kostnych metodami klasycznymi (64) oraz KT całego ciała (wbCT) (65).

Porównując stopień zaawansowania zmian kostnych przy użyciu wielorzędowej tomografii komputerowej i WB-MRI Baur-Melnyk stwierdziła jego niedoszacowanie u ponad 25% pacjentów. Podobnie w porównaniu z danymi uzyskiwanymi z wykorzystaniem nowoczesnej, ale drogiej i stosunkowo mało dostępnej, metody obrazowania w chorobach rozrostowych jaką jest PET, informacje z badanie całego ciała metodą rezonansu magnetycznego są bardziej specyficzne oraz bardziej czułe. (66)

Potencjalnie wyższą czułość wykazują badania scyntygraficzne z użyciem 99m-Tc-MIBI. Erten szacuje ją na 96%. (67). Jednak Mirzaei i wsp. podkreślają jej niższą czułość przy niewielkiego stopnia zajęciu szpiku. (68).

Dodatkowo, zwłaszcza u młodych pacjentów płci męskiej w trakcie leczenia szpiczaka mnogiego opisuje się zwiększone ryzyko wystąpienia jałowej martwicy głowy kości udowej. Szacuje się, że powikłanie to spotykamy u 9% pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka. Ryzyko wystąpienia jest zależne od dawki glikokortykoidów zastosowanych w terapii. Mniejsze ryzyko u starszych chorych tłumaczy się spadającą wraz z wiekiem liczbą receptorów dla glikokortykoidów. (69). Diagnostyka jałowej martwicy głowy kości udowej opiera się na badaniu metodą rezonansu magnetycznego.

Najniższą aktualnie (11.2012) kwotą pobieraną za wykonanie badania rezonansu magnetycznego całego ciała w Polsce jest 499 PLN. Jednocześnie należy wspomnieć, że podane ceny są cenami komercyjnymi. Nie są niestety dostępne kalkulacje kosztów w/w badania wykonywanych w ramach umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia. Prawdopodobnie koszt takiego badania jest znacząco niższy. Dodatkowo dostępne są aktualnie (11.2012) w pracowniach komercyjnych badania w cenach promocyjnych, nie przekraczających 350 PLN, w ramach zakupów grupowych (44). Należy zatem założyć, że przy masowym stosowaniu tej metody jej koszt nie przekraczałby ceny kompletnej oceny układu kostnego metodami konwencjonalnymi. Należy pamiętać także, że

pacjenci diagnozowani lub leczeni z powodu szpiczaka plazmocytoowego to chorzy starsi, często mający problemy z poruszaniem się lub z silnymi dolegliwościami bólowymi. Wydłuża to czas wykonywania klasycznych badań oraz może powodować dodatkowy ból. Niesie to także za sobą większe zaangażowanie czasowe dla pracowników ochrony zdrowia oraz trudne do przeliczenia koszty. Dodatkowo wśród badań zalecanych przez IMWG w specyficznych sytuacjach klinicznych, uzupełniających klasyczną metodę rentgenowską, a dotyczących niemal 80% pacjentów jest NMR wybranych odcinków kręgosłupa lub okolic podejrzanych o obecność nacieków w tkankach miękkich. Najniższe ceny tych badań przekraczają nieznacznie 400 PLN. Koszty diagnostyki należy też rozważać w kontekście całościowych kosztów leczenia pacjenta z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Zwłaszcza wczesne wykrycie zmian kostnych w przypadku szpiczaka tłącego się, a co za tym idzie, wczesne rozpoznanie objawowego szpiczaka pozwala rozpocząć leczenie w możliwie wczesnej fazie choroby. Skutkuje to wydłużeniem czasu przeżycia. Jednocześnie wczesne wykrycie ewentualnych zmian zagrożonych złamaniem pozwala na zastosowanie radioterapii i pozwala uchronić część pacjentów przed koniecznością zaopatrzenia operacyjnego złamań bądź kalectwa. W 2010 roku Barlev i współpracownicy przedstawili średnie koszty związane z leczeniem incydentów kostnych w przebiegu chorób nowotworowych, w tym szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych. Średni koszt interwencji chirurgicznej wahał się pomiędzy 20 tys. dolarów w przypadku patologicznego złamania kości do ponad 40 tysięcy dolarów w przypadku złamań przebiegających z uciskiem na rdzeń kręgowy. (70) W Polsce brak jest rzetelnych analiz uwzględniających zarówno koszty diagnostyki i leczenia, jak również zyski związane z pozostawianiem pacjentów na rynku pracy i utrzymaniem ich samowystarczalności. Podsumowując te dane można stwierdzić, że wykonanie badania wbNMR jest uzasadnione nie tylko z powodu jego wartości klinicznej, ale również z powodów ekonomicznych.

Wnioski

- 1) Badanie wbNMR umożliwia identyfikację zaawansowanych zmian kostnych (>10 ognisk) u ponad 75% chorych.
- 2) Zastosowanie metody wbNMR pozwala na wykrycie zajęcia szpiku kostnego u ponad 80% pacjentów; w tym u ponad 60% były to zmiany zaawansowane.
- 3) Użycie obrazowania metodą wbNMR prowadzi do wykrycia u ponad 10% pacjentów nacieków pozaszpikowych, których nie pozwalają wykryć klasyczne metody radiologiczne.
- 4) Stopień zaawansowania zmian naciekowych w szpiku, stwierdzonych w wbNMR wykazuje związek z uznanym czynnikiem prognostycznym, wchodzącym w skład klasyfikacji ISS, jakim jest stężenie albumin, a zaawansowane zmian kostnych ze stopniem nasilenia niedokrwistości.
- 5) Badanie wbNMR jest porównywalne jeśli chodzi o jego koszty z klasycznym badaniem radiologicznym, a znacznie tańsze i dostępne niż PET/CT. Jego wykonanie nie naraża pacjenta na promieniowanie rentgenowskie, jest krótsze oraz mniej obciążające fizycznie

Piśmiennictwo

1. Antguaco E.J.C I wsp. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging Radiology 2004; 231: 11-23
2. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S.Cancer 1999;85:2385–90.
- 3.
4. Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. Am J Epidemiol 2004; 159:373–80.
5. Fritschi L, Siemiatycki J. Lymphoma, myeloma and occupation: results of a case-control study. Int J Cancer 1996;67:498–503.
6. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W WHO Classification of Tumours 4th Edition: 2008
7. Smajda NV, Bastard C, Brigaudeau C, et al.: Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2001 Oct 1; 98(7): 2229-2238.
8. Smajda NV, Fruchart C, Isnard F., et al.: Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two differnt disease. Leukemia 1998; 12:960-969
9. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, Zhang Y, Sinha R, Feng B, Stewart JP, Zhan F, Khatri D, Protopopova M, Protopopov A, Sukhdeo K, Hanamura I, Stephens O, Barlogie B, Anderson KC, Chin L, Shaughnessy JD, Jr, Brennan C, Depinho RA. 2006. High-resolution genomic profiles define distinct clinicopathogenic subgroups of multiple myeloma patients. Cancer Cell 9:313–325.

10. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23: 2210-2221
11. Kyle RA and Rajkumar SV *Leukemia* 2009 (23) 3-9 Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma
12. Munshi, N.C., et al., Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4696-4700.
13. Barlogie, B., et al., Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 1999. 93(1): p. 55-65.
14. 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;36:842-54
15. Greipp, P.R., et al., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3412-20.
16. Abe M., Hiura K., Wilde J. I wsp.: Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and (MIP)-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100:2195-2202
17. Kraj M. New concepts in the pathogenesis of myeloma bone disease *Acta Hematol. Pol.* 2003 34 Suppl. 1:105-111
18. Giuliani N., Colla S, Morandi F. I wsp.: Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood* 2005; 106:2472-243
19. Giuliani N., Rizzoli V., Roodman G.D.: Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood* 2006; 108:3992-3996
20. Kyle RA. . Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975, 50:29-40.

21. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. 1990. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*, 322:1689–1692.
22. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. 1992. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*, 79:1987–1994.
23. Mercadente S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. 2000. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev*, 25:303–311.
24. Nowrousian MR (Ed). 2002. Pathophysiology of cancer-related anemia. Recombinant human erythropoietin in clinical oncology. New York, Springer Medicine.
25. Roy CN, Andrews NC. 2005. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Haematol*, 12:107–111.
26. Nemeth E, Ganz T. 2006. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Ann Rev Nutr*, 26:323–342.
27. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, et al. 2006. Iron and the anemia of chronic disease. *Curr Med Res Opin*, 22:731–737.
28. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, et al. 2007. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*, 21:627–632.
29. Berenson J, Rajdev L, Broder M. Bone complications in multiple myeloma. *Cancer Biology & Therapy* 2006; 5:1082 - 1085;
30. Mechanisms of Bone Metastasis G. David Roodman, M.D., Ph.D. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-1664
31. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, et al. Multidetector CT of spine in multiple myeloma: comparison with MRI imaging and radiography. *AJR* 202; 178(6): 1429-1436
32. Hur J, Yoon CS, Ryu YH, Yun MJ, Suh JS. Efficacy of Multidetector Row Computed Tomography of the Spine in Patients With Multiple Myeloma: Comparison With Magnetic Resonance Imaging and Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:342-347

33. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. *Eur Radiol.* 2000;10(2):224-229
34. Krciun M.: Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiol.* 1985;14(1):10-19
35. Ricci C., Cova M., Kang YS. i wsp.: Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology.* 1990;177(1):83-88
36. Baur A, Stabler A, Bartl R, Lamerz R, Reiser M. Infiltrationsmuster des Plasmocytoms in der Magnetresonanztomographie. *Fortschr Roentgenstr* 1996;164:457–463
37. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, Reiser MF. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Apr;190(4):1097-1104.
38. BGM Durie i wsp. International uniform response criteria Leukemia, 2006, 20, 1467-1473
39. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, Sirignano C, Segreto S, Petruzzello F, Catalano L, Liuzzi R, Rotoli B, DelVecchio S, Pace L and Salvatore M. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma. *J Nucl Med* 2008; 49:195-200
40. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, Salizzoni E, Canini R, Cavo M and Fanti S. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:525-531
41. Bacovsky J, Myslivecka M, Scudla V, et al. Tc-99m MIBI scintigraphy in multiple myeloma: prognostic value of different Tc-99m MIBI uptake patterns. *Clin Nucl Med.* 2010 Sep;35(9):667-670.
42. www.euro-clinic.pl
43. www.ecz-otwock.pl
44. www.rezonanskielce.pl
45. <http://www.groupon.pl/oferty/krakow/NZOZ-Rezonans-Kielce>

46. www.medicover.pl
47. M Dimopoulos, E Terpos, RL Comenzo, P Tosi, M Beksac, O Sezer, D Siegel, H Lokhorst, S Kumar, SV Rajkumar, R Niesvizky, LA Mouloupoulos and BGM Durie
On behalf of the IMWG 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, 1545–1550
48. Valentin J. How high are the doses? *Annals of the ICRP* 2000; 30:19-24
49. Piekarek A., Sosnowski P., Nowicki A., Komarnicki M. Whole body MR In patients with multiple myeloma Report of Practical Oncology and Radiotherapy 2009 14/3:77-109
50. Katodritou E, Gastari V, Verrou E, Hadjiaggelidou C, Varthaliti M, Georgiadou S, et al. Extramedullary (EMP) relapse in unusual locations in multiple myeloma: is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome? *Leuk Res* 2009;33:1137–1140.
51. Oliveira AM, Maria DA, Metzger M, Linardi C, Giorgi RR, Moura F, et al. Thalidomide treatment down-regulates SDF-1alpha and CXCR4 expression in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2009; **33**: 970-973
52. Jens Hillengass, Kerstin Fechtner, Marc-Andre´ Weber, Tobias Ba¨uerle, Sofia Ayyaz, Christiane Heiss, Thomas Hielscher, Thomas M. Moehler, Gerlinde Egerer, Kai Neben, Anthony D. Ho, Hans-Ulrich Kauczor, Stefan Delorme, and Hartmut Goldschmidt Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma *JCO* March 20, 2010 vol. 28 no. 9 1606-1610
53. 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.
54. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:251–256.

55. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, et al. Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. *Radiology* 1996;201:243–246.
56. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25: 1121–1128.
57. R Zeiser, B Deschler, H Bertz, J Finke and M Engelhardt Extramedullary vs medullary relapse after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in multiple myeloma (MM) and its correlation to clinical outcome *Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 1057–1065
58. Alegre A, Granda A, Martinez-Chamorro C, *et al.* Different patterns of relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: clinical results of 280 cases from the Spanish Registry. *Haematologica* 2002;87: 609–614.
59. Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, Kotter E, Langer M. 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 May;16(5):1005-1014.
60. 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
61. Angtuaco EJ, Justus M, Sethi R, et al. Analysis of compression fractures in patients with newly diagnosed multiple myeloma on comprehensive therapy (abstr). *Radiology* 2001;221(P):138.
62. 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
63. Singh J, Fairbairn KJ, Williams C, Das-Gupta EP, Russell NH, Byrne JL. Expert radiological review of skeletal surveys identifies additional abnormalities in 23% of cases: further evidence for the value of myeloma multi-disciplinary teams in the

- accurate staging and treatment of myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; 137: 172–173.
64. Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer Imaging* 2004; 4 (Spec No A): S47–S53.
 65. Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, Kotter E, Langer M. 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 May;16(5):1005-1014.
 66. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, McHugh J, O'Connell M, O'Gorman P, Eustace SJ. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol*. 2009 Mar;38(3):225-236.
 67. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, Reiser MF. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Apr;190(4):1097-1104.
 68. 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
 69. Mirzei S, Filipitis M, Keck A, et al. Comparison of Technetium -99mMIBI imaging with MRI for detection of spine involvement in patients with multiple myeloma. *BMC Nucl Med*. 2003; 3:2
 70. Avascular Necrosis of Femoral and/or Humeral Heads in Multiple Myeloma: Results of a Prospective Study of Patients Treated With Dexamethasone-Based Regimens and High-Dose Chemotherapy Giampaolo Talamo, Edgardo Angtuaco, Ronald C. Walker, Li Dong, Marisa H. Miceli, Maurizio Zangari, Guido Tricot, Bart Barlogie, and Elias Anaissie *JCO Aug 1, 2005:5217-5223*;
 71. Barlev A, Song X, Ivanov B, Setty V, Chung K. Payer costs for inpatient treatment of pathologic fracture, surgery to bone, and spinal cord compression

among patients with multiple myeloma or bone metastasis secondary to prostate or breast cancer. J Manag Care Pharm. 2010 Nov-Dec;16(9):693-702.

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją komórek plazmatycznych, które pojawiają się w wyniku nowotworowej transformacji limfocytów B. Rozpoznanie szpiczaka tłęcego się opiera się na identyfikacji białka monoklonalnego w surowicy $>3\text{g/dl}$ oraz więcej niż 10% klonalnych plazmocytów. W przypadku pojawienia się objawów uszkodzenia narządów w postaci zmian osteolitycznych, niedokrwistości poniżej 10g/dl , hiperklacemii powyżej $11,5\text{ g/dl}$ lub niewydolności nerek ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 2mg/dl oraz obecnością klonalnych plazmocytów w szpiku rozpoznaje się objawowego szpiczaka plazmocyтового. Standardowo do oceny zaawansowania zmian kostnych używane są konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie.

Celem pracy była ocena zmian kostnych, częstości występowania zmian pozaszpikowych oraz zajęcia szpiku w przebiegu szpiczaka plazmocyowego za pomocą wbNMR. Przeanalizowano również ekonomiczny aspekt wykonywania badania wbNMR w porównaniu do innych metod diagnostycznych.

Materiał i metody: Analizą objęto 50 (24 kobiety i 26 mężczyzn) pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocyowego w wieku 39-80 lat. Wszyscy pacjenci poddani zostali badaniu NMR typu „whole body” z użyciem aparatu GE i cewki 1,0 T w T-1 zależnych sekwencjach SE (TR 450ms, TE 10ms) oraz sekwencjach STIR (TR 2700ms, TE 50ms, TI 110ms) lub cewki 1,5 T w T-1 zależnych sekwencjach SE (TR 600ms, TE 15ms) oraz sekwencjach STIR (TR 3300ms, TE 50ms, TI 150ms). Badanie obejmowało głowę, szyję, tułów oraz kończyny górne i dolne do poziomu kolan w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej. Oceniano liczbę zmian kostnych oraz rodzaj zajęcia szpiku w przebiegu choroby podstawowej. W analizowanej grupie, ze względu na jej liczebność, pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwsza obejmowała pacjentów bez zajęcia szpiku oraz z zajęciem szpiku o typie ogniskowym; druga grupa pacjentów ze zmianami rozsianymi i mieszanymi. Ze względu na charakter badanie wbNMR oceniano także występowanie ewentualnych nacieków pozakostnych. Analizowano także zależności

między wynikami badań laboratoryjnych obejmujących min. stężenie hemoglobiny, wapnia kreatyniny, B2 mikroglobuliny oraz rozmaz szpiku i wynikami wbNMR.

Wyniki: U 76% pacjentów stwierdzono obecność więcej niż 10 ognisk szpiczakowych w tkance kostnej. Także u 76% w obrazach wbNMR występowały zaawansowane zmiany naciekowe w szpiku. Zmiany pozaszpikowe zidentyfikowano u 6 pacjentów (12%). Wykazano, że pacjenci z mniejszą liczbą zmian kostnych mają istotnie częściej mniej zaawansowane zmiany naciekowe w szpiku ($p=0,001$). Następnie analizowano zależności pomiędzy zmianami w wbNMR i badaniami laboratoryjnymi (stężenie albuminy, B2 mikroglobuliny, kreatyniny, wapnia, hemoglobiny, aktywność LDH, typem białka monoklonalnego, oraz odsetkiem plazmacytów w szpiku). Udowodniono, że istotnie częściej pacjenci z większą niż 10 liczbą zmian kostnych oraz z bardziej zaawansowanymi zmianami naciekowymi szpiku mają istotnie częściej niedokrwistość (odpowiednio $p=0,022$ i $p=0,029$). Wykazano związek pomiędzy typem nacieku szpiku kostnego i stężeniem albumin ($p=0,052$). Nie znaleziono parametrów laboratoryjnych różnicujących pacjentów z obecnością i brakiem nacieków pozaszpikowych. Analiza ekonomiczna wykazała, że koszty badania wbNMR są porównywalne z kosztami oceny zmian kostnych za pomocą klasycznych zdjęć rentgenowskich.

Wnioski: 1. Badanie wbNMR umożliwia identyfikację zaawansowanych zmian kostnych (>10 ognisk) u ponad 75% chorych. 2. Zastosowanie metody wbNMR pozwala na wykrycie zajęcia szpiku kostnego u ponad 80% pacjentów; w tym u ponad 60% były to zmiany zaawansowane. 3. Użycie obrazowania metodą wbNMR prowadzi do wykrycia u ponad 10% pacjentów nacieków pozaszpikowych, których nie pozwalają wykryć klasyczne metody radiologiczne. 4. Stopień zaawansowania zmian naciekowych w szpiku, stwierdzonych w wbNMR wykazuje związek z uznanym czynnikiem prognostycznym, wchodzącym w skład klasyfikacji ISS, jakim jest stężenie albumin, a zaawansowane zmiany kostnych ze stopniem nasilenia niedokrwistości. 5. Badanie wbNMR jest porównywalne jeśli chodzi o jego koszty z klasycznym badaniem radiologicznym, a znacznie tańsze i dostępne niż PET/CT. Jego wykonanie nie naraża pacjenta na promieniowanie rentgenowskie, jest krótsze oraz mniej obciążające fizycznie

Abstract

Multiple myeloma is characterized by uncontrolled proliferation of plasma cells that arise as a result of neoplastic transformation of B lymphocytes. The diagnosis of asymptomatic myeloma is based on the identification of monoclonal protein in serum > 3 g / dL and more than 10% of clonal plasma cells. In the case of symptoms of organ damage in the form of osteolytic lesions, anemia below 10 g / dL, hypercalcaemia above 11.5 g / dL or renal insufficiency with serum creatinine greater than 2 mg / dL and the presence of clonal plasma cells in the bone, then symptomatic multiple myeloma is diagnosed. Standard assessment of the severity of bone lesions is made by conventional X-rays.

The aim of this study was to assess bone changes, frequency of occurrence of extramedullary changes, and bone marrow seizure in the course of multiple myeloma by means of wbNMR. The economic aspect of the test run wbNMR compared to other diagnostic methods was also analyzed.

Material and methods: The analysis included 50 (24 women and 26 men) with a diagnosis of myeloma patients aged 39-80 years. All patients underwent MRI "whole body" type, with the camera and coils GE 1.0 T in T-1 dependent SE sequences (TR 450ms, TE 10 ms) and STIR sequences (TR 2700ms, TE 50 ms, TI 110ms) or coil 1.5 T in T-1 dependent SE sequences (TR 600ms, TE 15 ms) and STIR sequences (TR 3300ms, TE 50 ms, TI 150 ms). The study included the head, neck, trunk, and upper and lower limbs to the level of the knee in the sagittal and coronal plane. The number of bone changes and the type of marrow seizure in the course of the underlying disease were evaluated. The study group of patients, due to its size, was divided into two groups. The first one consisted of patients without bone marrow involvement and with the type of focal seizure; the second group included patients with diffuse and mixed changes. Due to the nature of wbNMR the study also assessed the occurrence of possible extraosseous

infiltration pozakostnych. The relationship between the results of laboratory tests involving , among other things, the concentration of hemoglobin, calcium, creatinine, B2 microglobulin and bone marrow smears and wbNMR results were also analyzed.

Results: In 76% of patients the presence of more than 10 outbreaks of myeloma in bone tissue was revealed. Also, 76% showed in the images of wbNMR advanced focal lesions in the bone marrow. Changes of extramedullary character were identified in six patients (12%). It has been shown that patients with less bone changes often have significantly less advanced focal lesions in the bone ($p = 0.001$). Then the relationship between changes in wbNMR and lab tests was analyzed (concentration of albumin, B2mikroglobulin, creatinine, calcium, hemoglobin, LDH, a type of monoclonal protein, and the percentage of bone marrow plasmacytes). It has been shown that significantly more patients with greater than 10 number of bone lesions with more advanced stalagmite bone changes develop anemia significantly more often (respectively $p = 0.022$ and $p = 0.029$). The relation between the type of infiltration of the bone marrow and serum albumin ($p = 0.052$) was indicated. No laboratory parameters differentiating patients with the presence and absence of extramedullary infiltration were found. Economic analysis showed that the cost of the testsof wbNMR are comparable to the costs of assessing bone changes by means of conventional X-ray images. *Conclusions:* 1. The examination of wbNMR enables the identification of advanced bone lesions (> 10 lesions) in more than 75% of patients. 2. Use of wbNMR method allows the detection of bone marrow involvement in more than 80% of patients; including in more than 60% advanced character of changes. 3. The use of imaging method of wbNMR leads in detection of extramedullary infiltrates in more than 10% of patients, which could not be detected bt means of classical radiological methods. 4. The stage of infiltrates in the bone, found in wbNMR has a connection with a recognized prognostic factor included in the classification of the ISS, which is concentration of albumin, and advanced bone changes with the severity level of anemia. 5. The test of wbNMR is comparable in terms of its costs with classic radiographs, and much cheaper and more accessible than PET / CT. Its implementation does not expose the patient to X-rays, is shorter and less physically demanding

Spis rycin i tabel

Tabela 1 Nowa klasyfikacja molekularna i cytogenetyczna szpiczaka według International Myeloma Working Group	9
Tabela 2 Klasyfikacja wg Salmona i Durie.....	11
Tabela 3 Klasyfikacja ISS.....	12
Tabela 4 Stopień zaawansowania klinicznego w grupie badanej wg ISS.....	21
Tabela 5 Stopień zaawansowania klinicznego w grupie badanej wg Salmona i Durie ..	21
Tabela 6 Zakresy norm badań laboratoryjnych	22
Tabela 7 Wybrane parametry demograficzne i biochemiczne – kobiety	23
Tabela 8 Wybrane parametry demograficzne i biochemiczne – mężczyźni	24
Rycina 3 Obraz badania WB-MRI ;obraz w sekwencji STIR a- w płaszczyźnie czołowej Postać ogniskowa III stopień według S-D Plus;	27
Rycina 4 Obraz badania MRI tułowia w płaszczyźnie strzałkowej a-w sekwencji T1-SE; postać „pieprz i sól”, stopień I według S-D Plus;	28
Rycina 5 Obraz badania WB-MRI: w płaszczyźnie strzałkowej: w sekwencji T1-SE;	29
Tabela 9 Ocena odpowiedzi na leczenie opierała się na kryteriach International Myeloma Working Group (IMWG) opublikowanych w 2006 roku	31
Tabela 10. Rozkład płci badanych osób	34
Wykres 1. Rozkład płci badanych osób	34
Tabela 11. Rozkład liczby zmian kostnych u badanych osób	35
Wykres 2. Rozkład liczby zmian kostnych u badanych osób	35
Tabela 12. Rozkład zmian naciekowych szpiku w NMR u badanych osób	36
Tabela 13. Rozkład występowania nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób.....	36
Wykres 3. Rozkład występowania nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób.....	37

Tabela 14. Płeć a liczba zmian kostnych w badanych grupach	38
Tabela 15. Wiek badanych w podziale na liczbę zmian kostnych	38
Tabela 16. Poszczególnych parametry w podziale na liczbę zmian kostnych	39
Wykres 4. Średnie stężenie hemoglobiny w podziale na liczbę zmian kostnych	40
Tabela 17. Zmienne kategorialne a liczba zmian kostnych u badanych osób	41
Wykres 5. Stopień zaawansowania wg Salmon-Durie a liczba zmian	42
Wykres 6. Stężenie hemoglobiny a liczba zmian kostnych	43
Wykres 7. Rodzaj nacieku w szpiku NMR a liczba zmian kostnych	43
Tabela 18. Płeć a zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb u	44
Tabela 19. Wiek badanych osób w podziale na zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb.	44
Tabela 20. Poszczególne parametry i zaawansowanie zmian naciekowych szpiku w NMRwb.....	45
Wykres 8. Średni poziom stężeń B2 mikroglobulin a zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb	46
Wykres 9. Średni poziom stężeń parametru IgA a zaawansowanie zmian naciekowych w NMRwb	46
Tabela 21. Zmienne kategorialne a zaawansowanie zmian naciekowych w szpiku w NMRwb u badanych osób	47
Wykres 10. Stopień zaawansowania wg Salmon-Durie a rodzaj zmian naciekowych w wbNMR	48
Wykres 11. Zależność pomiędzy zaawansowaniem zmian naciekowych w szpiku w NMRwb a stężeniem hemoglobiny	49
Tabela 22. Płeć a występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób.....	49
Tabela 23. Wiek badanych osób w podziale na występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób	50
Tabela 24. Poziom poszczególnych parametrów w podziale na występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych	51

Tabela 25 Zmienne kategoryjne a występowanie nacieków pozaszpikowych w NMR u badanych osób	52
Tabela 26 Ceny podstawowych badań radiologicznych w SKPP nr 1 w Poznaniu i Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu	53
Tabela 27 Cena badania WBNMR	55
Tabela 28: Dawki promieniowania w procedurach diagnostycznych	56