

Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u mnohočetného myelomu

Z. Adam¹, K. Bolčák², J. Staníček², L. Pour¹, R. Hájek¹, M. Krejčí¹, J. Prášek³, J. Neubauer⁴, Y. Mareschova¹, J. Vorlíček¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie Masarykova onkologického ústavu, Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

³ Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

⁴ Radiodiagnostická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.

Souhrn: Cílem studie bylo zhodnotit přínos vyšetření pomocí fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u nemocných s mnohočetným myelomem, vyhodnotit přesnost metody a její vliv na další léčebný postup. **Metodika:** Výsledky FDG-PET vyšetření byly vyhodnoceny celkem u 50 osob – 13 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, 4 pacienti s ložiskovým plazmocytomem, 27 pacientů s mnohočetným myelomem v remisi po ukončení léčby s podezřením na relaps nemoci a 6 pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGUS) s podezřením na přechod do mnohočetného myelomu nebo na další závažné onemocnění. Pro verifikaci FDG-PET nálezů bylo použito zobrazení MR, případně CT a dále klinického průběhu choroby. **Výsledky:** Ložiskové vychytávání radioaktivní látky bylo pozorováno u 3 (23 %) ze 13 nemocných s nově diagnostikovanou chorobou a negativním RTG snímkem a bylo následně verifikováno cíleným MR nebo CT vyšetřením a následně pak byla zahájena léčba. Zobrazení FDG-PET bylo negativní celkem u 10 z nich. U 2 z těchto 10 nemocných byla síce FDG-PET negativní shodně s negativním nálezem na rtg snímcích skeletu, také MR vyšetření Th-L páteře bylo u bez fokálních infiltrátů. Tito 2 pacienti měli anémii, vyšší koncentraci monoklonálního imunoglobulinu a výrazně zvýšený počet plazmocytů v kostní dřeni. Cytopenie a vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla u těchto osob indikací k zahájení léčby. V ostatních 8 případech znamenal negativní výsledek FDG-PET u asymptomatických pacientů (IA klinické stadium dle Durieho a Salmona) příznivou prognózu. Tito pacienti byli v době hodnocení bez progresu při mediánu délky sledování těchto 8 nemocných 14 měsíců (7–20 měsíců). Ložisková akumulace FDG byla zjištěna u 5 z 27 pacientů v remisi. Ve 3 případech byla příčinou nedostatečná léčebná odpověď velkého ložiska plazmocytomu postihujícího jak kost, tak i měkkou tkáň a v 1 případě šlo o jinak nerozpoznaný relaps mnohočetného myelomu. Pátý případ akumulace FDG byl způsoben nerozpoznaným ovariálním karcinomem. Pouze v jednom případě FDG-PET vyšetření nezobrazilo klinicky suspektní (histologicky neověřenou) progresi v měkkých tkáních kalvy. U 21 pacientů výsledek vyšetření hodnotíme jako správně negativní, pouze u jednoho pacienta nemoc relabovala po 12 měsících od vyšetření, ostatních 20 nemocných je v době hodnocení stále v remisi nemoci, při mediánu sledování 15 (7–20 měsíců). FDG-PET vyšetření bylo pozitivní u 2 (33 %) ze 6 pacientů s MGUS. V jednom případě šlo o následně histologicky verifikovaný karcinom štítné žlázy, v druhém případě o nádorové postižení střeva, zatím ověřené pouze CT a kolonoskopickým vyšetřením. **Závěr:** Na základě těchto výsledků soudíme, že FDG-PET může přispět k upřesnění stadia nemoci u nemocných s mnohočetným myelomem a negativním nálezem na snímcích skeletu, je dále přínosem pro sledování nemocných po ukončení léčby, zvláště u pacientů s nesekrečním myelomem nebo s nemožností MR vyšetření či při nejasném MR nález. Výrazným přínosem je pro nemocné s velkým plazmocelulárním nádorem (> 5 cm), u nichž kontrolní vyšetření po ukončené chemoterapii a radioterapii může zjistit, zda byla léčba úspěšná.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – FDG-PET

Úvod

Diagnózu mnohočetného myelomu stanovuje lékař na základě přijatých kritérií pro tuto nemoc [12,15,47]. V rámci těchto kritérií je hodnocena infiltrace kostní dřeni (cytologicky nebo histologicky), kvalita a kvantita monoklonálních a polyklonálních

imunoglobulinů a také informace o poškození kostní struktury touto nemocí.

Primární kostní plazmocytom (solitární) se vyskytuje jen u 5–10 % nemocných s plazmocytárním maligním onemocněním a bohužel u 2/3 z nich je časem diagnostikován mnohočet-

ný myelom, zřejmě díky zpočátku nepoznané diseminaci nemoci. Naproti tomu primární měkkotkáňový plazmocytom bez souvislosti s kostní strukturou má velmi příznivou prognózu [17,39].

Mnohočetný myelom patří k nemocem, u nichž v posledních letech

The value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in multiple myeloma

Summary: The aim of this study was investigate the appearance of multiple myeloma on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). Furthermore the accuracy of FDG-PET in detecting myeloma lesions and its influence on patient's management were evaluated. **Methods:** Altogether 50 patients, 13 patients with newly diagnosed multiple myeloma with negative radiographs, 4 patients with solitary plasmacytoma, 27 patients in remission with suspected relapse and 6 patients with monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) with suspicion for multiple myeloma or other malignancy underwent FDG-PET examination. The results of routinely performed radiographs, and MR or CT imaging modalities as well as the clinical course were used for verification of the FDG-PET results. **Results:** Focally increased tracer uptake was observed in 3 (23 %) of newly diagnosed myeloma patients with negative radiographs and was verified with CT or MR with followed indication for therapy. The FDG-PET was negative in two cases of newly diagnosed multiple myeloma with negative radiographs, no focal infiltration on MR imagination, but with anemia, high monoclonal immunoglobulin and bone marrow infiltration, which was indication for therapy. In all other cases FDG-PET negativity in asymptomatic myeloma had good prognostic significance; these patients are without progression after with a median follow up 14 (7–20) months. Focally increased tracer uptake was found in 5 of the 27 patients in remission. In 4 cases of them it was due to multiple myeloma relapse, in one case due to ovarian carcinoma. Only in 1 patient the PET-FDP failed to recognize extraosseal progression on the skull. 21 patients had true negative FDG-PET imagination, in 1 case disease relapsed 12 months after FDG-PET examination; the other 20 patients are still without progress of this disease with median follow up 15 (7–20) months. FDG-PET was positive in 2 from the 6 patients with MGUS. In one of them carcinoma of thyroidea was detected, in second the FDG-PET activity was localized in gut, tumor was verified with CT and colonoscopy. **Conclusion:** In conclusion, FDG PET might contribute to initial staging of radiographs negative multiple myeloma and might be useful for follow up of patients in remission, especially in consecratory multiple myeloma, or in patients with large plasmocelular tumor (> 5 cm) after concomitant radiochemotherapy.

Key words: multiple myeloma – FDG-PET

dochází k postupnému zlepšování prognózy [14,18,21,34,40,42,44,45]. Podobně jako u všech onemocnění, kde je obecně hlavním cílem dosažení remise, neboť přežití delší než 10 let dosahuje jenom 10–20 % nemocných, existují přesná pravidla na to, kdy zahájit léčbu a kdy nemocného pouze sledovat a nezatěžovat léčbou. U asymptomatických nemocných, neboli u osob s prokázaným mnohočetným myelomem IA klinického stadia dle Durieho a Salmona, je doporučeno pouze pravidelné sledování, léčba se zahajuje až při progresi nemoci do vyššího klinického stadia [2,36].

Vzhledem k tomu, že při normálním krevním obrazu, normokalcemii a nepřítomnosti osteolytické kostní aktivity není léčba indikována, zatímco při zřetelné vícečetné osteolytické aktivitě nemoci je již léčba indikována, je jasné, jak velkou úlohu mají zobrazovací metody skeletu pro rozhodování, zda jen sledovat či zda zahájit léčbu.

RTG zobrazení skeletu mimo distálních částí končetin, jejichž poškození je řídké, je základním a standardním postupem. Limitací tohoto postupu je, že pro vznik zřetelného

RTG obrazu osteolytického ložiska v obratli musí vymizet nejméně 50–60 % hydroxyapatitu obratle [9,30,35,41,49,50].

Zobrazení skeletu magnetickou rezonancí (MR) je citlivější než klasický RTG snímek. V několika studiích bylo prokázáno, že s pomocí MR byla nalezena další ložiska v páteři u 1/3 osob se solitárním plazmocytomem [10,19,22,26], případně jiné změny skeletu [23,46]. Zobrazení skeletu magnetickou rezonancí asi nejcitlivěji odhalí patologické měkkotkáňové struktury infiltrující kosti, nebo vycházející z kosti do okolí. Lze říci, že MR skeletu lze považovat za nejprínosnější vyšetření pro průkaz poškození skeletu mnohočetným myelomem [20,30,31,32].

Při zobrazení skeletu pomocí CT jsou sice ostřeji zřetelné kostní hydroxyapatitové struktury, než jsou znázorněny při zobrazení MR, naproti tomu ve srovnání s MR nejsou na CT tak dobře zřetelné měkkotkáňové infiltráty [3,5,10] a nelze zobrazit tak rozsáhlé části skeletu jako v případě MR.

Scintigrafie skeletu technecium-difosfátem není považována za adekvát-

ní metodu. Falešně negativní výsledky tohoto zobrazení jsou způsobeny minimální či nulovou osteoblastickou aktivitou a hypovaskularizací myelomových ložisek [4–6,43]. Jednou z příčin je zvýšená exprese genu nazvaného „dickkopf 1“ (DKK1). Protein DKK1 blokuje aktivitu osteoblastů (buněk tvořících kost), která je nutná pro reparace osteolytických ložisek, a také pro vychytávání technecia-difosfátu [9,48]. Proto se velká myelomová osteolytická ložiska, jednoznačně zřetelná na RTG snímku, nemusí na tomto radioizotopovém vyšetření znázornit. Klasická scintigrafie skeletu není proto standardním vyšetřením pro průkaz diseminace mnohočetného myelomu [2,3,5].

Prínosnějším než klasická scintigrafie je radionuklidové vyšetření pomocí technecia-sestamibi (zkratkou MIBI). Tato látka je vychytávána mimo jiné v mitochondriích plazmatických buněk a je možno tak zobrazit kostní i mimokostní myelomová ložiska. Toto vyšetření v ČR zavedli olomoučtí autoři a nyní se postupně rozšiřuje v celé ČR [5,27–29].

Fluorodeoxyglukóza (FDG) je analog glukózy obsahující radioaktivní

atom ^{18}F . Metabolicky aktivní buňky akumulují a fosforylují FDG, která již pak dále není metabolizovatelná, ale zůstává zadržená v buňce. Touto aktivní intracelulární akumulací jsou zviditelňovány metabolicky aktivní tumory, které mají intenzivnější metabolismus glukózy, než tomu je u okolních fyziologických buněk v období nalačno, kdy není stimulována sekrece inzulinu [7,8]. FDP-PET je intenzivně používána pro průkaz metastatických ložisek karcinomů či ložisek lymfomů a velmi často se používá pro stanovení rozsahu bronchogenního karcinomu [1,16,33].

Cílem našeho sdělení je vyhodnotit přínos vyšetření FDP-PET u pacientů s nově zjištěným a doposud neléčeným mnohočetným myelomem bez RTG nálezu patologických kostních ložisek, nebo u nově diagnostikovaného solitárního plazmocytomu, dále zhodnotit přínos FDG-PET vyšetření u pacientů po ukončení léčby pro tuto nemoc, ale i přínos pro sledování pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGUS). Srovnáváme informace jednotlivých zobrazovacích vyšetření (RTG, CT, MR, MIBI) včetně dopadu těchto informací pro stanovení klinického stadia a léčby.

Soubor pacientů, indikace vyšetření, metodika FDG-PET vyšetření

Soubor pacientů a indikace vyšetření

Retrospektivně jsme analyzovali soubor 50 osob s mnohočetným myelomem nebo monoklonální gamapatií nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), u nichž bylo od listopadu roku 2003 do července roku 2005 provedeno vyšetření FDG-PET na Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu v Brně. Věkový průměr této skupiny 50 osob (21 žen a 29 mužů) byl 58 let (32–70). Diagnostika uvedených onkologických jednotek byla provedena dle Durieho a Salmona a diagnóza

za solitárního plazmocytomu byla provedena dle kritérií International Myeloma Working Group [12,47].

Zobrazení PET bylo provedeno v následujících indikacích:

1. Iničiální vyšetření nového pacienta, který k nám byl odeslán s velmi pravděpodobným mnohočetným myelomem, ale bez jednoznačného nálezu na RTG snímcích skeletu. Cílem vyšetření bylo odlišit symptomatický myelom vyžadující léčbu od asymptomatického mnohočetného myelomu klinického stadia IA dle Durieho a Salmona, který léčbu nevyžaduje.
2. Kontrolní vyšetření u pacientů s dříve prokázaným mnohočetným myelomem, u nichž již byla ukončena protinádorová léčba, a pacienti v remisi byli pravidelně kontrolováni. Cílem vyšetření bylo získat odpověď na otázku, zda trvá remise, či zda nemoc relabuje.
3. Vyšetření u pacientů s diagnózou solitární plazmocytom uzavřenou dle klasických vyšetřovacích metod. Cílem FDG-PET vyšetření bylo nalézt případná další, dříve nepoznaná ložiska.
4. Osoby s monoklonální gamapatií nejistého významu, u nichž ostatní nálezy vedly ke zvýšenému podezření, že by se mohlo jednat o nepoznanou maligní chorobu typu myelomu či jiné zhoubné onemocnění.

Metodika FDG-PET vyšetření

Pacientům je doporučeno 2 dny před vyšetřením omezit tělesnou námahu. Před vyšetřením musí být pacienti nejmeně 6 hodin nalačno, ale mají pít dostatek vody, aby byli dostatečně hydratováni před a během vyšetření.

Před vyšetřením je pacientům aplikováno nitrožilně radiofarmakum: 18-fluoro-deoxy-glukóza, 370 MBq pro standardního pacienta s hmotností 70 kg. Akumulační fáze trvá 60 min. Vyšetření bylo prováděno na přístroji PET scanner E.CAT Accel firmy Siemens. Zobrazení se provádí

při nastavení akvizice 3D mod. Zobrazuje se celé tělo od střední třetiny stehů po bázi lebky + podle potřeby cíleně kalva, ev. celé dolní končetiny. Emisní scan 4 min/1 postel (16,5 cm šíře zorního pole scanneru) + transmise 30 %. Následně se provádí rekonstrukce řezů interaktivní metodou OSEM (Ordered Subset Maximization Expectation) s korekcí absorpce.

Hodnocení scanů probíhá ve třech rovinách (transverzální, koronální a sagitální) a pseudotřírozměrné zobrazení MIP (Maximum Intensity Projections).

V oblasti patologických ložisek se hodnotí tzv. SUV (Standardized Uptake Value), tj. naměřená aktivita v cílové tkáni vztažená k podané aktivitě, a dále buď ke hmotnosti anebo k povrchu pacienta, umožňující semikvantitativně ohodnotit metabolický obrát hodnocených ložisek.

V případech dostupnosti dat CT nebo MR se provádí softwarová fúze obrazů umožňující metabolicky aktivnímu ložisku přiřadit anatomický korelát.

Nálezy jsou archivovány na PACS archive (Picture Archiving and Communication System). Každá studie je hodnocena nezávisle dvěma lékaři s atestací z nukleární medicíny.

Výsledky

Výsledky vyšetření FDG-PET, které bylo provedeno v rámci vstupního vyšetření nového pacienta s negativním RTG nálezem a silným podezřením na symptomatický mnohočetný myelom

V této indikaci bylo vyšetření provedeno celkem u 13 pacientů. Vyšetření jsme indikovali v případech, kdy nálezy v kostní dřeni a kvantita monoklonálního imunoglobulinu splňovala kritéria mnohočetného myelomu, nicméně na RTG snímcích nebylo patrné jednoznačné postižení skeletu.

Z těchto 13 nemocných byla FDG-PET negativní u 10 (76 %) osob, u 8 (61,5 %) osob byla diagnóza po

vyšetření uzavřena jako mnohočetný myelom IA klinického stadia (asymptomatický mnohočetný myelom). Tito nemocní jsou pouze sledováni. Zatím ani u jednoho nemoc nepokročila do symptomatického stadia, kdy by již byla nutná léčba. Medián délky sledování těchto 8 pacientů je k datu hodnocení 14 (7–20) měsíců. Tyto případy hodnotíme jako správně negativní.

Negativní výsledek FDG-PET i negativní RTG snímky skeletu měli ještě další 2 (15 %) nemocní. V jednom z těchto dvou případů byl negativní nález na MR Th-L páteře, v druhém případě sice MR Th-L páteře nebylo provedeno, byla však provedena scintigrafie skeletu s negativním výsledkem. V obou případech byla indikací k zahájení léčby anémie při výrazné infiltraci kostní dřeni a vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (klinické stadium IIA dle Durieho a Salmona).

Pozitivní nález na FDG-PET vyšetření byl u 3 (23 %) z této skupiny.

Ve dvou případech se jednalo o osoby sledované pro asymptomatický mnohočetný myelom (klinické stadium IA dle Durieho a Salmona), kteří přišli s novými bolestmi a negativním nálezem na RTG snímcích. Pozitivní nález na FDG-PET opět vedl k cílenému vyšetření MR nebo CT a stanovení diagnózy symptomatického mnohočetného myelomu II. až III. klinického stadia s indikací léčby.

U jedné nemocné byla FDG-PET provedena i při RTG zřetelných ložiscích s cílem nejen stanovit rozsah postižení skeletu, ale také případně nalézt další ložisko v měkkých tkáních, které by mohlo být příčinou horečky nejasného původu [24]. Vyjma ložisek odpovídajících kostnímu postižení myelomem s odpovídajícím RTG a MR korelátem nebylo nalezeno další ložisko. Léčba této ženy byla již indikována na základě RTG snímků, FDG-PET vyšetření zde tato ložiska potvrdila a vyloučila jako příčinu infekce další aktivní ložisko. Ta-

to žena je nyní v parciální remisi po vysokodávkované chemoterapii, a teploty trvají stále, jejich příčina čeká na objasnění.

Výsledky vyšetření FDG-PET pacientů s myelomem v rámci sledování v době remise po ukončené léčbě

V průběhu sledování nemocných po ukončené chemoterapii v remisi bylo vyšetření FDG-PET indikováno celkem u 27 osob. Správně negativní výsledek FDG-PET mělo celkem 21 pacientů, z nich jeden relaboval po 12 měsících, zatímco zbývajících 20 pacientů je ke dni hodnocení bez známek progresu nemoci s mediánem sledování 5 měsíců (8–20 měsíců). Správně pozitivní výsledek mělo 5 (19 %) pacientů a v jednom případě šlo o falešnou negativitu.

Za nejprínosnější považujeme provedení vyšetření FDG-PET po ozáření velkých myelomových mas, které již expandovaly u dvou pacientů mimo kost do měkkých tkání. Vyšetření bylo provedeno vždy nejméně 3 měsíce po ukončení radioterapie. V jednom případě se jednalo o velký plazmocytom, narušující lopatu kyčelní a vyklenující se do pánve. V druhém případě šlo o velký plazmocytom postihující obratle, žebra a hrudní stěnu. U třetího pacienta se jednalo o masivní postižení obratle L₅. Ve všech třech případech bylo vyšetření pozitivní. U prvních dvou případů následoval další cyklus radioterapie s opětovnou kontrolou výsledku radioterapie metodou FDG-PET ve 3měsíčním odstupu od ukončení záření. Druhé, kontrolní FDG-PET vyšetření bylo negativní. Třetí kontrolní vyšetření bylo provedeno u prvních dvou pacientů po 18 měsících od ukončení léčby. U prvního zmíněného pacienta s původně velkým ložiskem v pánvi byla opět zjištěna zvýšená aktivita na stejném místě v pánvi a objevilo se nové ložisko v žebře, zatímco u druhého pacienta bylo toto třetí kontrolní vyšetření negativní.

U čtvrtého pacienta byla PET použita ke kontrole po léčbě mnohočetného myelomu s velkým ložiskem, které z kosti expandovalo do paranasálních dutin a infiltrovalo je. Na kontrolním MR vyšetření zůstávala zřetelná výrazná měkkotkáňová infiltrace, kontrolní biopsie po radioterapii a chemoterapii však již popisovala pouze chronický zánětlivý proces. Pro obavu, že by histologie nemusela být reprezentativní, byla následně provedena PET, která neprokázala přítomnost metabolicky aktivní maligní tkáně.

V rámci vyhodnocování aktivity nemoci bylo provedeno FDG-PET vyšetření u jednoho pacienta, který již prodělal opakované cykly konvenční chemoterapie i vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk a měl již z dřívějších let masivní poškození skeletu touto chorobou. Z běžných RTG snímků nebylo možné odečíst v terénu s četnými myelomovými změnami, zda se jedná o recidivu v oblasti sakra a pánve nebo zda se jedná o staré změny kostní struktury. Protože se jednalo o oligosekreční myelom Bence-Jonesova typu s renální insuficiencí, nebylo možné u něj vyhodnotit aktivitu nemoci dle biochemických parametrů. FDG-PET vyšetření prokázalo velmi suspektní nález v pánvi a se stejným závěrem bylo hodnoceno i následující cílené MR vyšetření. U pacienta byla následně zahájena léčba bortezomibem, po níž se pacient dostal do kompletní remise.

Falešně negativní nález byl získán u jednoho pacienta s agresivním myelomem, který měl v době FDG-PET vyšetření hmatnou nádorovou rezistenci na hlavě. V tomto případě FDG-PET nezobrazila dobře progredující onemocnění.

V jednom případě signalizovala FDG-PET zatím nediagnostikovaný ovariální karcinom u ženy, která byla v remisi mnohočetného myelomu.

Výsledky vyšetření FDG-PET, provedené v rámci vyšetření pacientů se solitárním kostním plazmocytem

FDG-PET vyšetření bylo provedeno u dvou osob s nově prokázaným solitárním plazmocytem bez RTG průkazu dalších ložisek. V obou případech nebyla nalezena další ložiska, takže diagnóza zůstala uzavřena jako solitární kostní plazmocytem.

U dalších dvou pacientů s dříve zjištěným solitárním plazmocytem bylo toto vyšetření použito při vzniku klinických známek přechodu solitárního plazmocytemu v symptomatický mnohočetný myelom, v obou případech však s negativním nálezem na snímcích skeletu. U jednoho pacienta byl pozitivní FDG-PET nález ověřen CT vyšetřením (pro kov v páteři MR neprovedeno) u druhého byl ověřen MR vyšetřením. V obou případech vedl pozitivní nález na FDG-PET k zahájení léčby.

Výsledky vyšetření FDG-PET provedené v rámci vyšetření monoklonální gamapatie

Vyšetření FDG-PET bylo provedeno v případě monoklonální gamapatie výběrově v případech, kdy měl lékař podezření na mnohočetný myelom nebo jiné maligní onemocnění (vysoká koncentrace fibrinogenu, vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu při splnění klasických kritérií monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS). Celkem 6 pacientů s touto diagnózou podstoupilo toto vyšetření, ve 4 případech bylo vyšetření negativní a tyto osoby jsou dále sledovány s mediánem sledování 14 měsíců (9–16). Překvapením ve 2 případech byl pozitivní nález způsobený v jednom případě karcinomem štítné žlázy a v druhém tumorem v tenkém střevě zatím neobjasněné histologie.

Diskuse

Zkušenosti s největším souborem pacientů vyšetřených metodou FDG-PET zveřejnil Durie [11]. Celkem 66 pacientů podstoupilo 98 FDG-

PET vyšetření. Indikace FDG-PET vyšetření rozdělil na MGUS, dříve neléčený mnohočetný myelom, myelom v remisi a v době relapsu. Negativní FDG-PET u pacientů s MGUS predikovala stabilní onemocnění, pouze u jednoho ze 14 pacientů se po 8 měsících od vyšetření (při době sledování 3–43 měsíce) vyvinul mnohočetný myelom.

Všichni ze 16 doposud neléčených pacientů se symptomatickým myelomem měli pozitivní výsledek FDG-PET vyšetření s obrazem fokálního či difuzního postižení skeletu. Z těchto 16 nemocných měli 4 (25 %) negativní nález na RTG snímku skeletu. U 4 (25 %) osob z této podskupiny bylo nalezeno fokální extramedulární ložisko potvrzené biopsií či dalším zobrazením.

Mimokostní ložiska byla dále prokázána u 6 (23 %) z 26 pacientů s relabujícím onemocněním. Mimokostní ložiska, prokázána až již před zahájením léčby nebo v době relapsu nemoci, byla velmi nepříznivým prognostickým ukazatelem. Medián pacientů s průkazem mimokostního ložiska v době relapsu byl 7 měsíců.

Přetrvávající pozitivita FDG-PET vyšetření po ukončení léčby signalizovala časný relaps. Zcela nová ložiska v době relapsu byla detekována u 13 ze 16 nemocných [11].

Druhý velký soubor (43 pacientů) je z Kolína nad Rýnem. Schirrmeister [37,38] uvádí zkušenosti s touto vyšetřovací metodou u 43 pacientů. Podobně jako při MR vyšetření rozděluje pozitivitu FDG-PET na fokální a difuzní a jejich kombinaci. Uvádí, že pozitivní fokální nebo kombinace fokálních a difuzních FDG-PET nálezů měla 100 % prediktivní hodnotu pro aktivitu nemoci. Pouhá difuzní aktivita FDG-PET predikovala aktivitu nemoci jen v 75 % případů. Ale opět, v jednom z 10 kostních ložiskových plazmocytemů byla FDG-PET negativní.

Bradella [8] v roce 2004 zveřejnil svoje zkušenosti s výpovědní hodno-

tou 17 FDG-PET scanů u 13 pacientů, z nichž 4 měli FDG-PET provedeno v rámci iniciačního vyšetření před zahájením léčby.

Ve dvou případech však uvádí falešnou negativitu FDG-PET vyšetření. U jednoho pacienta bylo RTG zobrazením nalezeno kostní ložisko menší 1 cm, které nebylo na FDG-PET aktivní, v druhém případě bylo na RTG zřetelné velké ložisko na humeru, ověřené biopsií, které při hodnocení FDG-PET vykazovalo jenom mírně zvýšenou aktivitu.

U 9 pacientů byla FDG-PET a MR použita k hodnocení vývoje nemoci po ukončení léčby. Ve 4 případech bylo možné MR nález interpretovat jako změny po léčbě anebo recidivu nemoci bez možnosti rozlišení těchto dvou prognosticky rozdílných informací. Následující FDG-PET odpovídala ve dvou případech recidivě, která byla potvrzena biopsií, zatímco u druhých dvou nemocných s negativním FDG-PET prokázal další sledování příznivý průběh [8]. Podobné zkušenosti v malém souboru 6 pacientů uvádí Jadvar [16].

Ne vždy je však plazmocelulární ložisko při vyšetření FDG-PET zřetelné.

Další slibnou indikací je vyšetření solitárních plazmocytemů: Schirrmeister [38] použil FDG-PET pro vyšetření 15 pacientů s ověřeným ložiskovým plazmocytemem. Z těchto 15 byla FDG-PET v jednom případě (3 cm ložisko v žeburu) jednoznačně falešně negativní a v jednom případě byl hraniční FDG-PET nález. Další aktivní ložiska byla detekována u 4 z 11 pacientů s kostní formou ložiskového plazmocytemu a u 1 ze 4 s primárně měkkotkáňovou formou ložiskového plazmocytemu, která pak byla potvrzena dalšími vyšetřeními [38].

V našem souboru nemocných je ve srovnání s citovanými publikacemi nižší počet pozitivních výsledků u osob, u nichž bylo vyšetření FDG-PET provedeno při vstupním vyšet-

ření v rámci stanovení klinického stadia. V této indikaci byl výsledek FDG-PET zobrazení pozitivní pouze u 3 (23 %) z 13 nemocných, zatímco v Bredelově či Schirrmeisterově souboru to bylo 100 %. Vysvětlení je ve výběru pacientů. Vzhledem k ceně vyšetření jsme v rámci vstupního vyšetření indikovali FDG-PET pouze v těch případech, kdy nebyl dostupnými vyšetřeními jednoznačně prokázán symptomatický myelom, zatímco v Bredelově či Schirrmeisterově souboru bylo vstupní FDG-PET vyšetření prováděno u osob se symptomatickým mnohočetným myelomem, tedy u pacientů s RTG jednoznačnými změnami. Negativita FDG-PET vyšetření u pacientů s mnohočetným myelomem klinického stadia IA bez cytopenie a bez renální insuficience znamenala příznivý průběh (při mediánu sledování 14 měsíců nepřešla nemoc ani u jednoho pacienta do symptomatické formy myelomu). Ve 2 případech byla FDG-PET negativní také u pacientů se symptomatickým myelomem. V těchto dvou případech však šlo o takovou formu myelomu, která nevedla k tvorbě osteolytických ložisek, ale pouze k cytopenii při vysoké hodnotě monoklonálního imunoglobulinu s odpovídající infiltrací kostní dřeni (46 g/l monoklonálního IgG κ a 30 % myelomových buněk ve dřeni, v druhém případě 57 g/l monoklonálního IgA κ a infiltrace dřeni typu packed marrow). Klinický průběh onemocnění u těchto dvou osob odpovídá velmi pomalu progredující chorobě s malou léčebnou odpovědí bez postižení skeletu. Speklativním vysvětlením je nízká metabolická aktivita těchto buněk související s velmi pomalou progresí. U dvou pacientů s nově zjištěným ložiskovým kostním plazmocytomem neprokázalo FDG-PET zobrazení diseminaci nemoci, zatímco u dalších dvou s dříve léčeným ložiskovým plazmocytomem prokázalo kontrolní FDG-PET vyšetření diseminaci nemoci.

Po ukončení léčby, v remisi, kdy jsou pacienti pouze sledováni, bylo provedeno FDG-PET vyšetření u 27 osob.

Správně negativní výsledek, znamenající příznivou prognózu, byl získán u 21 osob, z nich 1 pacient relaboval po 12 měsících, ostatní byli ke dni hodnocení bez progresu nemoci při mediánu sledování 15 měsíců (8–20). U jednoho nemocného s nastupující progresí a s měkkotkáňovou plazmocytární expanzí na kalvě byl získán hraniční falešně negativní nále. Vysvětlením negativního nálezu je vysoký uptake glukózy v mozku, a tím pádem intenzivní emise z této oblasti, díky níž je obtížné odlišit další ložiska v této oblasti.

U 3 osob s velkým ložiskem plazmocytomu (průměr větší než 5 cm) byla při kontrolním vyšetření, provedeném nejméně 3 měsíce po ukončení léčby, prokázána přetrvávající aktivita. Tento nále byl důvodem k další radioterapii. Myelomová ložiska velkých rozměrů, podobně jako solitární plazmocytomy o průměru ložiska nad 5 cm, představují léčebný problém, který vyžaduje vyšší dávku záření, než je tomu u ložisek do 5 cm [39]. V jednom případě detekovalo FDG-PET vyšetření progresi, kterou klasický RTG snímek ani laboratorní vyšetření neodhalily, tato progres byla potvrzena cíleným MR vyšetřením.

Celkem u 6 pacientů bylo provedeno vyšetření FDG-PET a také MIBI v odstupu kratším než 5 měsíců. U 3 pacientů byla FDG-PET negativní a MIBI vykazovalo pozitivitu. Všichni tito pacienti jsou bez progresu nemoci déle než 12 měsíců od vyšetření, počet plazmocytů v kostní dřeni mají trvale zvýšený a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu se u těchto osob pohybuje mezi 20–25 g/l. Pozitivita MIBI v tomto případě odráží přítomnost patologických myelomových buněk v kostní dřeni, negativita FDG-PET vyšetření však zřejmě souvisí s dlouhodobě stabilní hladinou monoklonálního

imunoglobulinu. Současná pozitivita FDG-PET i MIBI signalizovala u 3 nemocných zřetelnou aktivitu nemoci. Počet pacientů se současně provedeným MIBI i PET vyšetřením je však natolik malý, že z něj není možné vyvozovat závěry.

Zkušenosti se současně provedeným FDG-PET i MIBI vyšetřením byly publikovány ojedinelé.

V roce 1997 popsal El-Schirbiny výsledek kombinovaného vyšetření. Jednalo se o nemocného s diagnózou MGUS, u něhož se progresu nemoci projevila patologickou frakturou lokte. RTG vyšetření skeletu odpovídalo mnohočetnému lytickému postižení skeletu kombinovanému s difúzní porózou skeletu. Mnohočetnému postižení obratlů odpovídalo také MR páteře, v aspirátu z kostní dřeni bylo 52 % plazmocytů. Technecium-sestamibi (MIBI) se zvýšeně vychytávalo v páteři, žebrech, pánvi, kolenu a v levém lokti. Za deset 10 dní po MIBI provedli celotělovou PET. Pouze v levém lokti a kondylech obou femorů došlo k vychytání FDG, ale další místa s patologickým MR nálezem a patologickým MIBI obrazem nebyla na FDG-PET zřetelná [13].

Mileshkin [25] uvádí, že s pomocí MIBI vyšetření byla nalezena ve srovnání se standardním vyšetřením další ložiska u 38 z 56 nemocných (68 %), s pomocí FDG-PET u 18 ze 36 nemocných (50 %). U 23 osob bylo současně provedeno FDG-PET i MIBI vyšetření. Souhlasně pozitivní bylo FDG-PET a MIBI vyšetření pouze u 8 z 23 vyšetřených. Pozitivita MIBI vyšetření korelovala s množstvím plazmocytů v kostní dřeni, tato korelace však nebyla u FDG-PET vyšetření [25].

Uvedené rozdíly lze vysvětlit odlišnostmi, které vedou k akumulaci uvedených radiofarmak ve tkáni. Technecium-sestamibi je vychytáváno v závislosti na počtu plazmocytů a jejich mitochondrii ve tkáni. Je pravděpodobné, že v některých případech existuje ve skeletu relativně masivní infiltrace myelomovými buň-

kami, ale ty nemusí mít vlastnosti rychle proliferující tkáně, která ve zvýšené míře vychytává glukózu, takže výsledkem je MIBI pozitivita a FDG-PET negativita.

Vedlejší výstupy FDG-PET vyšetření

Důležitým vedlejším výstupem FDG-PET vyšetření je detekce jak ložisek infekce, tak i dalších maligních chorob. Velice překvapivé je, že ze 6 pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu, u nichž jsme pro suspektní nálezy indikovali FDG-PET, byl v jednom případě diagnostikován zatím nepoznaný maligní nádor štítné žlázy a v dalším případě zatím histologicky neverifikovaný, ale na cíleném vyšetření zřetelný tumor tenkého střeva. Frekvence duplicitních malignit je ve skupině s monoklonální gamapatií obecně vyšší než u průměrné populace, ale pozitivní nález s detekcí duplicitního nádoru u 2 ze 6 osob s MGUS (33 %) je ovlivněna selektivní indikací FDG-PET pouze u osob s MGUS a s vysokou pravděpodobností přítomnosti závažného onemocnění.

Vyšetření FDG-PET dále detekovalo u pacientky v remisi mnohočetného myelomu ovariální karcinom a naopak zde máme i falešně negativní výsledek u pacienta, u něhož byla provedena operace pro ileus s překvapujícím nálezem karcinoidu v tlustém střevě. Tento nádor byl vlastní příčinou ileózního stavu. Karcinoid patří k velmi pomalu proliferujícím nádorům, a proto je pravděpodobné, že tento karcinoid se intenzitou nitrobuněčného transportu glukózy neliší od okolního střeva natolik, aby byl zřetelný při FDG-PET vyšetření, které předcházelo operaci o jeden měsíc. Střevní epitel má obecně dosti vysoký klidový uptake glukózy, což vede k intenzivnějšímu pozadí v této oblasti.

Na základně našich zkušeností a informací z literatury pohlížíme na FDG-PET jako na vhodné doplňkové vyšetření pacientů s mnoho-

četným myelomem či ložiskovým plazmocytomem, nepohlížíme na něj jako na standardní zobrazení v rámci vstupního vyšetření mnohočetného myelomu. Je nutné počítat s tím, že v některých případech jednoznačné myelomové infiltrace může být FDG-PET falešně negativní.

- V rámci vstupního vyšetření u pacienta s prokázaným či vysoce suspektním mnohočetným myelomem je provedení vyšetření FDG-PET vhodné v případech, kdy máme silné klinické podezření na aktivitu nemoci, kterou však klasická zobrazovací vyšetření neodhalila, případně charakter potíží neumožňuje vhodně nasměrovat MR, a samozřejmě také v případech, kdy klasické vyšetření pomocí MR není proveditelné. Samotný nález ložiska aktivity ještě nepovažujeme za dostačující argument pro přearazení nemocného z kategorie asymptomatického do kategorie symptomatického myelomu, kdy je již indikována léčba, ale obvykle ložiska ověřujeme MR, CT nebo biopsií.
- V průběhu léčby je FDG-PET jednoznačně přínosná pro monitorování efektu kombinované léčby (radioterapie + chemoterapie) u nemocných s velkými plazmocelulárními nádory (průměr větší než 5 cm), které vyžadují komplexní léčbu a vyšší dávku záření, než je tomu u ložisek menších.
- Po ukončení léčby v remisi nemoci umožňuje FDG-PET časnou detekci relapsu u nemocných, u nichž to není jinak (levněji) proveditelné (například nesekreční myelom, kontraindikace MR zobrazení, nejasné místo relapsu).
- V případech ložiskových plazmocytomů má FDG-PET potenciál odhalit diseminaci nemoci, neboli přechod do mnohočetného myelomu, což znamená i jiný léčebný přístup.
- Indikující lékař nesmí však nikdy zapomenout na to, že současná chemoterapie nebo radioterapie výrazně snižuje metabolickou akti-

vitou maligních buněk, a proto není vhodné požadovat toto vyšetření v době probíhající radioterapie nebo chemoterapie či těsně po ní.

Literatura

1. Aberle DR, Chiles C, Gatsonis C et al. American College of Radiology. Imaging Network. Imaging and cancer: research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. *Radiology* 2005; 235: 741–751.
2. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Nádo-rová kostní choroba. Praha: Grada Publishing 2005.
3. Adam Z, Bačovský J, Flochová E et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfuze Hematologie* dnes 2005; 11(Supl 1): 3–50.
4. Antuaco EJ, Fassas AB, Walker R et al. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004; 231: 11–23.
5. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. *Int Med pro Prax* 2004; 6: 385–388.
6. Bataille R, Chevalier J, Rossi M et al. Bone scintigraphy in plasma-cell myeloma. A prospective study of 70 patients. *Radiology* 1982; 145: 801–804.
7. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer* 2003; 89: 84–91.
8. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1199–1204.
9. Callander NS, Roodman GD. Myeloma bone disease. *Semin Hematol* 2001; 38: 276–285.
10. Dimopoulos MA, Mouloupoulos A, Smith T et al. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Amer J Med* 1993; 94: 57–61.
11. Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A et al. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43: 1457–1463.
12. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842–854.
13. El-Shirbiny AM, Yeung H, Imbriaco M. Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-

- FDG in diffuse multiple myeloma. *J Nucl Med* 1997; 38: 1208–1210.
14. Foldyna D, Kamelander J, Krejčí M et al. Žádoucí a nežádoucí účinky thalidomidu u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2003; 49: 859–868.
15. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
16. Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 690–694.
17. Knowling MA, Harwood AR, Bersagel DE. Comparison of extramedullary plasmocytoma with solitary and multiple plasmocytoma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1983; 1: 255–262.
18. Laštůvková I, Adam Z. Dotazníkový průzkum tolerance a nežádoucích účinků kloridronátu (preparátu Bonafos) u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2002; 48: 1049–1053.
19. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma. Radiographic versus MR imaging survey. *Brit J Haematol* 1999; 106: 35–40.
20. Lenk S, Fischer S, Kotter I et al. Possibilities of whole-body MRI for investigating musculoskeletal diseases. *Radiologie* 2004; 44: 844–853.
21. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 40: 290–297.
22. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1999; 104: 723–729.
23. Migliorati CA. Bisphosphonate and oral cavity avascular necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253–4254.
24. Miceli MH, Jones Jackson LB, Walker RC et al. Diagnosis of infection of implantable central venous catheters by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 813–818.
25. Mileschkin L, Blum R, Seymour JF et al. A comparison of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2004; 72: 32–37.
26. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL et al. Prognostic significance of magnetic resonance in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251–256.
27. Mysliveček M, Bačovský J, Nekula J et al. Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity a rozsahu choroby. *Nukleární medicína* 2003; 15: 220–230.
28. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin Onkol* 2004; 17: 13–17.
29. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Prediktivní cena 99mTc-MIBI scintigrafie u nemocných s mnohočetným myelomem a potenciální úloha metody při jejich sledování po terapii. *Klin Onkol* 2004; 17: 22–29.
30. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J. Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čes Radiol* 1998; 52: 290–294.
31. Nekula J, Bačovský J, Ščudla V et al. Posouzení vlivu léčby na výsledky vyšetření s pomocí 99mTc-MIBI scintigrafie a magnetické rezonance v období aktivního onemocnění a remise po chemoterapii. *Čs Radiologie* 2003; 5: 99–103.
32. Nekula J, Mysliveček M, Bačovský J et al. Magnetická rezonance a scintigrafie 99mTc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Čes Radiol* 2004; 58: 65–70.
33. Orchard K, Barrington S, Buscombe J et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117: 133–135.
34. Pour L, Hájek R, Smolej L et al. Angiogeneze a antiangiogenní terapie u nádorů. *Vnitř Lék* 2004; 50: 930–938.
35. Sakalová A, Mistrik M, Gažová S et al. Kostné zmeny pri mnohopočetnom myelome. Súčasný etiopatogenetický, diagnostický a léčebný aspekty. *Vnitř Lék* 2002; 48: 642–648.
36. Samson D. Guideline: Diagnosis and management of multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2001; 111: 522–540.
37. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 361–366.
38. Schirrmeister H, Buck AK, Bergmann L et al. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmocytoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 841–845.
39. Soutar R. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmocytoma of the bone and solitary extramedullary plasmocytoma. *Brit J Haematol* 2004; 124: 717–726.
40. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změna prognózy nemocných s mnohočetným myelomem v období předchozích 40 let v oblasti střední a severní Moravy. Rozbor 562 nemocných. *Vnitř Lék* 2002; 48: 707–717.
41. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. for Czech Myeloma Group: Results of therapy and changing prognosis of multiple myeloma during the last 40 years in the region of North and Middle Moravia: group of 562 patients. *Hematol J* 2003; 4: 351–357.
42. Ščudla V, Bačovský J, Vytřasová M. Patogenetické aspekty postižení skeletu u mnohočetného myelomu. *Osteol Bulletin* 200; 6: 95–97.
43. Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z et al. Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. *Čs Revmatol* 1997; 5: 51–52.
44. Špička I. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2005.
45. Špička I, Klener P. Mnohočetný myelom, projevy, diagnostika a léčba. *Čas Lék čes* 2000; 139: 391–395.
46. Talamo G, Angtuaco E, Walker RC et al. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5217–5223.
47. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
48. Tian E, Zhang F, Walker R et al. The role of the Wnt signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2483–2494.
49. Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2001; 47: 694–698.
50. White TB, Caldwell D, Hall-Rollins J. Multiple myeloma. *Radiol Technol* 2005; 76: 379–388.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 11. 2005
Přijato po recenzí: 13. 12. 2005