

SOUČASNÉ MOŽNOSTI VYŠETŘENÍ SKELETU U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc., prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika LF a FN UP, Olomouc

Mnohočetný myelom (MM) je po ne Hodgkinských lymfomech druhé nejčastější zhoubné onemocnění krvetvorného systému, mezi jehož hlavní klinické znaky patří různě vyjádřené postižení skeletu, které výrazně ovlivňuje morbiditu i mortalitu nemocných. Projevy postižení skeletu mohou být součástí prvotní manifestace choroby, nebo se rozvíjejí v průběhu dalšího vývoje nemoci.

V posledních letech přibyla řada vyšetřovacích metod, které umožňují neinvazivním způsobem informovat o stavu skeletu nejen v období stanovení diagnózy MM, ale i v průběhu sledování vývoje nemoci a hodnocení výsledků léčby. K zobrazovacím metodám se tak vedle klasické konvenční radiografie přidalo vyšetření s pomocí počítačové tomografie (CT), magnetické rezonance (MR), nověji i scintigrafie s pomocí ^{99m}Tc -MIBI a pozitronová emisní tomografie (PET). Náplní předloženého sdělení je zhodnocení současného pohledu na postavení a přínos těchto zobrazovacích metod v hodnocení myelomové kostní nemoci.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie, magnetická rezonance, konvenční radiografie, CT, PET.

CURRENT POSSIBILITIES OF SKELETAL INVESTIGATION IN MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma is a second most common hematological malignancy after non-Hodgkins lymphomas. Among the most important clinical manifestation is involvement of skeleton, which is significantly affecting morbidity and mortality of patients. Involvement of skeleton can be present at the beginning of disease or can develop during course of disease.

During last years increased number of noninvasive methods for evaluation of skeleton which are used at the time of diagnosis and can help evaluation of disease during treatment. Among the most important methods are beside of radiology (x-ray), computer tomography (CT) magnetic resonance (MRI), ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy and positron emission tomography (PET).

Key words: multiple myeloma, radiology, magnetic resonance, computer tomography, positron emission tomography,

Postižení skeletu

u mnohočetného myelomu

Postižení kostní tkáně je pravidelnou součástí klinické manifestace mnohočetného myelomu (MM) a přítomnost kostní destrukce podmiňuje rozvoj celé řady komplikací, např. přítomnost kostní bolesti, patologických zlomenin a hyperkalcemie s průvodním postižením funkce ledvin. Nemocní s MM mívají obvykle vyjádřeny radiologické projevy myelomové kostní nemoci, postižující většinou ty části skeletu, kde i v dospělosti probíhá aktivní krvetvorba, tj. lebka, hrudní koš, páteř, pánev a proximální úseky dlouhých kostí, asi třetina nemocných má projevy patologické zlomeniny již v úvodní fázi nemoci. Uvádí se, že u nadpoloviční části nemocných dochází k vývinu kompresivní zlomeniny obratlů a více než třetina nemocných trpí frakturami nevertebrální lokalizace. Osteolytické změny se vyskytují u 80% nemocných s MM, zatímco 10–20% má pouze projevy osteoporózy v oblasti axiálního skeletu (1, 11).

Radiografické vyšetření skeletu

I přes zavedení moderních zobrazovacích metod do klinické praxe zůstává konvenční radiografie stále nejrozšířenějším způsobem k určení postižení skeletu u MM, a to nejen v rámci diagnózy, ale i pro stanovení klinického stadia a průběžného hodnocení vývoje

nemoci. Abnormní radiografický nález na skeletu se nachází u 79–85% nemocných s mnohočetným myelomem, přičemž více než 50% nemocných s MM má přítomny kompresivní zlomeniny obratlůvých těl a téměř 30% nemocných nevertebrální fraktury. Nejčastějším radiografickým nálezem je kombinace osteoporózy, osteolýzy, případně i zlomenin, vyskytující se u 60% nemocných s MM. Osteolytické léze jsou typicky mnohočetné, většinou drobné (obvykle do 20 mm), charakteru kulatých a oválných projasnění. Kostní léze jsou obvykle velmi dobře ohraničeny, pouze s úzkou zónou přechodu do normální kosti. Radiografický vzhled osteolytických lézí u MM je přirovnáván pro svůj typický charakter k „obrazu prostřílení broky“. Ostře ohraničené osteolytické léze se nacházejí nejčastěji v oblasti lbi a axiálního skeletu a asi u 10% nemocných jsou jediným radiografickým nálezem. Současný výskyt extramedulárních myelomových mas je nejčastější v oblasti žeber a páteře a představuje významný diagnostický projev MM.

Mezi obvyklé radiografické projevy MM patří osteoporóza axiálního i apendikulárního skeletu, v oblasti páteře je často provázena kolapsem obratlůvých těl. Samotná osteoporóza jako izolovaný nález se vyskytuje asi u 10–20% nemocných s MM (11).

Ke vzniku fraktur může dojít i v oblasti kosti hrudní, pánve, klíční kosti, méně často

i v oblasti dlouhých kostí končetin. Zcela normální radiografický obraz skeletu se nachází u 10–20% nemocných s MM, u nichž myelomová infiltrace nevedla k alteraci kostních trabekul nebo u kterých na radiogramu zhotoveném konvenční technikou není makroskopická alterace kostních trámčů patrna.

K hodnocení léčebné odezvy se konvenční radiografie jeví jako nevhodná. Pouze výjimečně byla zaznamenána zřetelná rekalcifikace skeletu a jen vzácně znovuoobjevení kostní trámčiny. Je všeobecně známo, že většina lézí u MM nemá přes významnou stabilizaci nemoci radiologicky patrné projevy kostního hojení a reparace (8,19).

Typické oblasti kostního postižení u mnohočetného myelomu

Páteř

Osteoporóza s přítomností či s chyběním osteolytických změn je velmi běžným radiologickým projevem postižení páteře u MM. Nejčastěji je postižen dolní hrudní a dále bederní úsek páteře, přičemž osteolytické léze postižují především těla obratlů, zatímco pedikly jsou na rozdíl od metastáz karcinomu většinou ušetřeny, a to i v pozdních fázích nemoci. Asi u 70% nemocných dochází v důsledku osteoporózy obratlůvých těl k vývinu

kompresivních zlomenin, ale pouze vzácně bývají postiženy souvisle sousední vzájemně se stýkající obratle. V důsledku šíření nádorové tkáně skrze kortikální a periostální vrstvu kosti dochází poměrně často k rozsáhlému paraspinálnímu šíření myelomových mas, které může vést ke zneostření a rozrušení přední plochy obratlových těl. Častým projevem MM je šíření nádorové tkáně do páteřního kanálu, kde jsou extradurální masy prokazatelné s pomocí myelografie, CT a v současnosti především s pomocí MR.

Hrudní koš

Postižení hrudního koše je u MM velmi časté a vyskytuje se nejméně u 1/3 nemocných. Nejčastějším nálezem jsou ostré ohraničené, jakoby „probíjakem“ vyražené, kostní defekty. V kombinaci s osteoporózou žeber již není ohraničení ostré a dochází tak k vývinu skvrnitě osteoporózy nebo vzhledu „vykousání od molů“.

Lebka a dolní čelist

V oblasti kalvy vytvářejí klasické, ostré ohraničené osteolytické léze charakteristický obraz „lebký prostřílené broky“. Vysoká frekvence tohoto nálezu vyplývá z malé šířky kosti a z relativně chybějící okolní měkké tkáně. V případě narůstání velikosti a počtu osteolytických lézí může docházet i k jejich splyvání a k vývinu obrazu „skvrnitě“ lbi. K postižení dolní čelisti dochází asi u 1/3 nemocných s MM a někdy jde dokonce o projev prvotní kostní manifestace nemoci.

Páneve a dlouhé kosti

V oblasti pánve lze zaznamenat všechny známé radiografické obrazy vyskytující se u MM, poměrně zřídka však dochází v této lokalizaci k vývinu patologických zlomenin. V proximálních částech dlouhých kostí jsou často patrné mnohočetné, okrouhlé, dobře ohraničené lytické léze v subkortikální oblasti, způsobující erozi vnitřních okrajů kortikální kosti. Patologické fraktury postihují častěji femory než humery. Radiograficky detekovatelné léze pod úroveň loketního a kolenního kloubu se nacházejí výjimečně, a to obvykle v pozdní refrakterní fázi nemoci.

Méně obvyklé projevy postižení skeletu u mnohočetného myelomu

Přes určité známky typického postižení skeletu se u MM mohou vyskytovat i některé méně obvyklé nálezy. Osteolytické léze mohou např. dosahovat až extrémní, několika-centimetrové šířky, vzácně mohou vést k velmi závažné kostní destrukci tří radiograficky vyčlenitelných typů:

V oblasti páteře a pánve lze pozorovat první radiografický typ, vyznačující se úplnou destrukcí trabekulární kosti s kompletním zničením trabekulární struktury. Kortikální vrstva kosti může být až papírově tenká nebo nemusí být patrná vůbec, a to i přes zachování výšky obratlového těla. Druhý radiografický typ se vyznačuje zónou projasnění ohraničenou zachovanou trámčinou, vytvářející jemný, retikulární vzhled nebo v případě zachování hrubých, vzdálených trabekul napodobující obraz „včelího plástu“. Třetím typem radiografického obrazu jsou známky výrazné kostní destrukce s přítomností křížem krážem uspořádané hrubé, kondenzované trámčiny, vyúsťující v multikulární obraz „mýdlových bublin“.

Ložiskové a difúzní osteolytické léze distálních, apendikulárních částí skeletu se mohou vyskytovat při rozsáhlém myelomovém postižení axiálního skeletu jako projev šíření červené kostní dřevě do okrajových oblastí kostry v důsledku masivní myelomové infiltrace kostní dřevě v centrálních oblastech krvevotvorby.

Vzácným radiografickým obrazem MM jsou projevy šíření myelomové tkáně skrze intervertebrální ploténku, vedoucí ke zúžení či destrukci intervertebrálního disku.

Osteosklerotické kostní léze se objevují zřídka, většinou jen jako následek patologické zlomeniny nebo jako projev hojení po předchozí radioterapii nebo chemoterapii původně osteolytické léze. Pouze vzácně, u méně než 3% nemocných s MM, dochází k vývinu osteosklerotických lézí „de novo“.

Poměrně vzácnou plazmocelulární dyskrázií, vyznačující se přítomností osteosklerotických kostních lézí, je multisystémový POEMS syndrom, což je akronym zahrnující přítomnost polyneuropatie (P), organomegalie a osteosklerotické léze (O), endokrinopatie (E), M-proteinu (M) a kožních změn (S – „skin“). Známky kostní novotvorby jsou vyjádřeny zejména v oblasti páteře a pánve, ale i v místech úponů šlach a vazů ke kosti. Mnohočetné fokální nebo nodulární sklerotické léze napodobují metastázy s indukovanou osteoblastickou reakcí, opakovaně byla popsána i rozsáhlá ložiska sklerózy obratlových těl napodobující myelofibrózu (10,11).

Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie se vyznačuje vysokou rozlišovací schopností a možností dokonalého zobrazení měkkých tkání a jejich postižení při myelomových lézích skeletu (6,15). Pro možnost vyšetřování tenkými řezy (2-3mm) je navíc schopna detekce i malých osteolytických lézí. V rámci iniciačního stážovacího postupu však CT není vhodným vyšetřením, a to pro poměrně vysokou radiační zátěž, vysokou

cenu a nemožnost zobrazení rozsáhlejších oblastí skeletu. CT je vhodnou metodou pro řešení specifických problémů v případě nedostupnosti nebo nemožnosti využití MR (např. přítomnost kovového materiálu). Jako doplněk konvenční radiografie je vyšetření s pomocí CT indikováno v těchto situacích:

- u nemocných s ložiskovou bolestí skeletu, normálním nálezem na RTG a nemožností MR
- k odhalení a posouzení rozsahu extraoseálního šíření nádorových mas, a to zejména v oblasti páteře (ukáže deformaci obratle, stupeň komprese a případný posun úlohmku do páteřního kanálu)
- k odlišení maligního původu fraktury obratle od komprese z osteoporózy, a zejména před cílenou kostní biopsií u ložiskového kostního nálezu.

Magnetická rezonance (MR)

Výhodou MR je možnost znázornění rozsáhlých částí skeletu, např. dvou úseků páteře, přičemž lze hodnotit patologické změny přímo v kostní dřevě. Kortikální kost je při použití MR asignální a nesnižuje proto vizualizaci KD. Kostní dřevě bez aktivní krvevotvorby („žlutá dřevě“) je tvořena především tukovými buňkami a v T1-váženém obraze má intenzitu podobnou signálu podkožního tuku. Kostní dřevě s aktivní hematopoézou („červená dřevě“) obsahuje především krvevotvorné elementy a její intenzita je nižší než žluté dřevě, ale vyšší než tkáně svalové. V T2-váženém obraze je možnost odlišení červené a žluté kostní dřevě mnohem obtížnější. V dospělosti je červená kostní dřevě (tj. dřevě s aktivní krvevotvorbou) soustředěna do oblastí axiálního skeletu a proximálních oblastí skeletu apendikulárního.

Depozita myelomové tkáně v KD se ve srovnání s okolní tukovou dřevě vyznačují sníženou intenzitou signálu v T₁-váženém obraze, zatímco v T₂-váženém obraze se intenzita signálu obvykle zvyšuje. U MM lze při vyšetření s pomocí MR rozpoznat tři typy postižení KD myelomovým procesem. Nejčastějším nálezem je přítomnost ložiskových lézí (fokální typ), méně častá je kompletní náhrada KD myelomovou tkání (difúzní typ) a nejméně častým typem je nehomogenní, pestrý obraz dřevěné infiltrace podmíněný přítomností různých velkých, mnohočetných nádorových ložisek na pozadí normální kostní dřevě (nehomogenní, pestrý typ). Difúzní infiltrace kostní dřevě myelomovými plazmocytami odpovídá pokročilé fázi nemoci a vyskytuje se obvykle u nemocných s rychlým, agresivním průběhem choroby. V závislosti na předchozí radiační a cytostatické léčbě lze pozorovat změnu intenzity i charakteru signálu, způsobenou edémem kostní dřevě, trvalou eliminací krvevotvorné tkáně a její

náhradě tkání tukovou či vznikem malých ložisek fibrózy či osteonekrózy.

Pro vyšetření s pomocí MR je vhodná především oblast hrudní a bederní páteře, která bývá myelomovým procesem postižena nejčastěji. Díky dobrému zobrazení míšního kanálu tak MR umožňuje časné rozpoznání přítomnosti, rozsahu i příčiny případného míšního útlaku, jež je poměrně častou komplikací postižení páteře u MM. MR umožňuje i posouzení příčiny sekundárního zúžení páteřního kanálu, tedy protruze disku, mimoděřňového šíření nádorových mas, přítomnosti fragmentů obratlových těl či případného posunu destruktovaného obratle, což ve svém důsledku vede k časnému zahájení intenzivní, individuálně volené léčby. MR umožňuje rovněž rozpoznání narušení normálního architektonického uspořádání kostí v komprimovaném obratli a přispívá tak k odlišení postižení obratle myelomovým procesem od kolapsu způsobeného pouhou osteoporózou (9, 12, 15, 20).

K diagnostickému přínosu MR patří i její větší citlivost v porovnání s konvenční radiografií v detekci ložiskových lézí kostní dřene u solitárního plazmocytomu. Rovněž nemocné s diagnózou monoklonální gamapatie nejasného významu (MGNV) vyznačující se přítomností abnormního obrazu při MR nutno považovat za nemocné s doutnající formou MM, kterým je nutno věnovat větší péči. Z dosavadních zkušeností rovněž vyplývá, že nemocní stadia I (dle Durieho-Salmona), mající asi ve 30% patologický nález při vyšetření MR, mají podstatně kratší bezpříznakovou fázi nemoci (obvykle <2 roky), horší prognózu a měli by být proto kandidáty časně nasazené léčby. MR je neinvazivní zobrazovací metoda, umožňující vyšetření rozsáhlých úseků páteře. Přispívá k odlišení MGNV od doutnající formy MM, ke stanovení přesného klinického stadia rozvinuté formy MM, k rozpoznání mimokostního šíření nádorových mas a nezastupitelná je zejména v rozpoznání přítomnosti, umístění, rozsahu a příčiny zúžení páteřního kanálu a případného sekundárního útlaku míchy. MR umožňuje rovněž provedení cílené biopsie kostní dřene a odhalení solitárního plazmocytomu.

K jejím nevýhodám však patří malá specifita, neumožňující odlišení myelomových lézí od infiltrativních procesů jiné etiologie, ekonomická nákladnost a nezbytnost značné interpretační zkušenosti hodnotícího lékaře. Jednoznačnou indikací MR je tedy přítomnost bolestí zad nebo nově diagnostikovaný myelom s negativním nálezem při konvenční radiografii, komprese obratlových těl s podezřením na zúžení páteřního kanálu nebo kompresi míchy. Dále je MR využívána ke zhodnocení výsledku použité léčby (ložiskové radioterapie,

chemoterapie a transplantace kostní dřene), a ke zpřesnění klinického stadia a k odlišení MGNV od doutnající formy MM.

Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MIBI

Přínos klasického scintigrafického vyšetření skeletu s použitím osteotropního radioindikátoru ^{99m}Tc -DMP (metylendifosfonát) u mnohočetného myelomu je podstatně menší než při detekci kostních lézí se zvýšenou osteoblastickou aktivitou, která je u MM potlačena.

Rovněž v oblasti zlomenin a infrazí kostí s projevy lokálního hojení a zvýšenou osteoblastickou aktivitou lze pozorovat zvýšenou akumulaci radioizotopu v důsledku aktivity osteoblastické reakce.

Scintigrafie skeletu ^{99m}Tc -DMP má ale určitou doplňkovou roli v odhalení lézí, obvykle neuspokojivě zobrazitelných s pomocí standardní radiografie, tj. v detekci lézí umístěných v krčním úseku páteře, hrudní kosti a žeber, případně i v oblasti pažních pletenců nebo při pátrání po příčině kostních bolestí v případě normálního nálezu při radiografii v rámci detekce časných kostních lézí.

K moderním zobrazovacím technikám, využitelným u MM, patří jiný typ scintigrafie s použitím ^{99m}Tc -MIBI (sestamibi). MIBI je látka charakteru radionuklidu, jež je vychytávána na rozdíl od normálních buněk v mitochondriích a cytoplazmě nádorových buněk, má tedy význam v detekci maligních tumorů. Bylo prokázáno, že MIBI je vychytávána v oblasti různých zhoubných tumorů, např. bronchogenního karcinomu, karcinomu prsu, ne Hodgkinských lymfomů, karcinomu štítné žlázy a také myelomu.

Z hlediska možnosti detekce kostních procesů bylo zjištěno, že akumulace v kostních lézích maligního charakteru je výraznější než v lézích benigních a reaktivních.

Dosavadní výsledky naznačují, že scintigrafie s použitím ^{99m}Tc -MIBI umožňuje rozpoznání aktivní formy myelomové kostní nemoci, konvenční radiografií nerozpoznatelnou a to i v subklinické fázi procesu. ^{99m}Tc -MIBI umožňuje rozpoznání nejen osteolytických kostních lézí, ale i postižení kostní dřene a extramedulárních myelomových mas. Vzhledem k tomu, že ^{99m}Tc -MIBI je v detekci myelomové kostní nemoci citlivější nežli konvenční radiografie a scintigrafie skeletu s použitím tradičních izotopů, může být významnou pomocí v časném rozpoznání nemoci a v monitorování progresu v průběhu i po skončení terapie (14, 16).

Předběžné výsledky nasvědčují, že ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie je negativní u jedinců s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGNV). Celková senzitivita této meto-

dy je u MM 92% a specifita 84%, zatímco u MGNV je specifita 100%. Z dosavadních výsledků vyplývá, že scintigrafie s použitím ^{99m}Tc -sestamibi je citlivou technikou odrážející aktivitu MM. Scintigrafie s použitím ^{99m}Tc -MIBI velmi dobře koreluje s nálezy konvenční radiografie a umožňuje rozpoznání aktivní formy myelomové kostní nemoci a může být i významnou pomocí k hodnocení výsledků léčby (16).

Pozitronová emisní tomografie (PET).

PET patří mezi nejmodernější a nejslibnější vyšetřovací metody využívané zatím jen experimentálně při studiu MM. Principem PET je detekce biodistribuce intravenózně podané glukózy k tomuto účelu značené záměnou hydroxylové skupiny pozitronovým zářičem F 18 (FDG-fluorodesoxyglukóza).

Patologicky je zvýšená konzumpce glukózy nádorovými buňkami v důsledku zvýšené exprese membránových glukózových transportních proteinů a zvýšená koncentrace intracelulárních glykolytických enzymů.

Zvýšená konzumpce glukózy však není specifická jen pro nádorovou tkáň, ale je pozorována také u zánětů. Všeobecně je uznávána zásada, že horká PET léze je považována za maligní a studená má nízkou pravděpodobnost maligního původu.

V současné době již existují studie zabývající se srovnáním FDG-PET s ostatními zobrazovacími metodami (7). Ložiskové změny se zdají být důležitější než difúzní a jejich počet přímo koreluje s prognózou onemocnění. Celotělové PET vyšetření prokáže při srovnání s MR navíc u 26% extramedulárních ložisek a v 10% ložisek na periferním skeletu. Z těchto důvodů bude mít PET vyšetřování prioritu před MR. Velmi cenné je využití hybridního PET/CT skeneru, které využívá kombinace dvou zobrazovacích metod. CT přesně zobrazí lézi a PET se vyjádří k její aktivitě (7).

Závěrem můžeme shrnout jaké jsou výhody jednotlivých metod:

Výpočetní tomografie (CT)

Výhody:

1. vysoká rozlišovací schopnost
2. průkaz extraoseální se šířících mas v oblasti páteře

Nevýhody:

1. relativně vysoká radiační zátěž
2. nezobrazí rozsáhlé oblasti skeletu

Magnetická rezonance (MR)

Výhody:

1. umožňuje přesné anatomické zobrazení vyšetřovaného orgánu.

2. lépe zobrazí difuzní změny
3. spolehlivě prokáže útlak, zúžení páteřního kanálu s případným útlakem míchy

Nevýhody:

1. nezachytí celý skelet, nýbrž pouze jeho omezenou část
2. vyšetření je dražší a časově náročnější
3. popisuje jen morfologické změny, neinformuje o biologické aktivitě zobrazené tkáně
4. hodnocení efektu terapie je problematictější, než-li u scintigrafického vyšetření s ^{99m}Tc -MIBI

Scintigrafie s ^{99m}Tc -MIBI (sestamibi)**Výhody**

1. jedná se o celotělové vyšetření, které zobrazí změny na axiálním skeletu, páteři i lebce a periferním skeletu
2. je rychlejší a levnější než MR
3. radiofarmakum proniká přímo do patologických plasmatických buněk, takže velmi rychle může reagovat na změnu aktivity onemocnění, zdá se tedy vhodné k posouzení remise nebo relapsu

Nevýhody:

1. není schopno přesně popsat anatomické struktury, nediferencuje komprese a hlavně změny v páteřním kanálu
2. lehké difuzní změny hodnocené jako SS skóre 1–2 mohou být ještě fyziologické
3. hodnocení u lehkých difuzních změn je dosti subjektivní, podobně jako u difuzních změn na MR
4. hůře je přehledná oblast jater, kudy dochází k vylučování radiofarmaka.

PET**Výhody:**

1. vhodná metoda k detekci okultních lézí u MM

2. posouzení aktivity fokálních lézí
3. prognostický význam

Nevýhody:

1. cenová náročnost metody.

Literatura

1. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Masarykova Univerzita: Brno, 1999. 370s.
2. Alexandrakis MG, Kyriakou DS, Passam F, Koukouraki S, Karkavitsas N. Value of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of bone lesions in multiple myeloma: comparison with Tc-99m methylene diphosphonate. *Ann Hematol* 2001; 80: 349–353.
3. Bačovský J, Ščudla V, Pospíšil Z. Single photon bone densitometry in multiple myeloma. *Acta Univ. Palacki Olomouc Fac. Med.*, 1999; 142: 83–84.
4. Bačovský J, Mysliveček M, Kamínek M, Koranda P, Hušák V, Ščudla V, Nekula J. Value of technetium-99m-MIBI scintigraphy in multiple myeloma – useful indicator of clinical activity and extension of disease. *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl I): 107.
5. Berenson JR. Bone disease in myeloma, s. 97–117. In: Mehta J, Singhal S. *Myeloma*. 1.vyd. Martin Dunitz: London, 2002: 539s.
6. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Datsis I, et al. Imaging of myeloma bone disease. *Acta Oncologica*, 2000; 39, 7: 823–827.
7. Durie BGM, Waxman A, D'Ágnolo A, Williams C. Whole body 18F-FDG PET identifies high risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43: 1457–1463.
8. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *New Engl. J. Med.*, 1980; 302: 1347–1349.
9. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br. J. Haematol.*, 1999; 106: 35–39.
10. Longley GR, Sabeen HB, Sorger K. Sclerotic lesions of bone in myeloma. *Can. Med. Assoc. J.*, 1996; 94: 940–946.
11. Mehta J, Singhal S. *Myeloma* 1. vyd. Martin Dunitz: London, 2002; 539s.
12. Mouloupoulos LA, Dimopoluos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 1995; 13: 251.
13. Mundy GR. Myeloma bone disease. *Eur. J. Cancer*, 1998; 34 (2): 246–251.
14. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M, Koranda P, Hušák V, Ščudla V, Nekula J. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in multiple myeloma: a sensitive index of biological activity of disease. *Eur J Nuclear Medicine*, 2002; 29 (suppl. 1): 241.
15. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J. Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čs. Radiol.*, 1998; 52, 5: 290–294.
16. Pace L, Catalano L, Del Vecchio S, Di Gennaro F, De Renzo A, Sica G, Califano C, Borrelli G, Rotoli B, Salvatore M. Predictive value of technetium-99m sestamibi in patients with multiple myeloma and potential role in the follow-up. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 304–312.
17. Sakalová A, Gažová S, Chabroňová I, et al. Problém kostných zmien pri mnohopočetnom myelóme a ich liečba. *Hematol. a Transfuziol.*, 1998; 2–3: 28–35.
18. Ščudla V, Nekula J, Bačovský J, et al. Comparison of MRI and conventional radiography in evaluation of spine in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 1998; 102: 349.
19. Ščudla V. Postižení pohybového systému u monoklonálních gamapatií. In: Rovenský, J. et al. *Reumatológia v teórii a praxi VI*. Osveta: Martin, 2004 (v tisku).
20. 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.