

Bildgebende Diagnostik des Multiplen Myeloms

Imaging of Multiple Myeloma

Autoren

Aleksander Kosmala, Thorsten Bley, Bernhard Petritsch

Institut

Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
University-Hospital Würzburg, Germany

Key words

myeloma, MGUS, smouldering multiple myeloma,
whole-body magnetic resonance imaging (WBMRI),
whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT),
PET-CT

eingereicht 21.11.2018

akzeptiert 06.02.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0864-2084>

Online-Publikation: 11.6.2019

Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 805–816

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Dr. Aleksander Kosmala

Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
University-Hospital Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6,
97080 Würzburg, Germany

Tel.: ++49/931/20 13 40 00

kosmala_a@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Das Multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung, die sich durch die Proliferation von monoklonalen Plasmazellen vor allem im Knochenmark auszeichnet. Die Bildgebung spielt zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung eine wichtige Rolle.

Methode Dieser Übersichtsartikel informiert über das Krankheitsbild des Multiplen Myeloms samt Vorstufen und beschreibt die zur Verfügung stehenden bildgebenden Untersuchungstechniken. Diese werden samt Vor- und Nachteilen sowie möglichen prognostischen und therapeutischen Implikationen vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur vorgestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Der konventionelle Röntgenstatus ist beim Multiple Myelom mittlerweile vollständig von Schnittbildtechniken ersetzt worden. Die breit verfügbare Ganzkörper-Computertomografie wird routinemäßig verwendet, um Osteolysen nachzuweisen. Die Magnetreso-

nantzotografie hat die höchste Sensitivität zur Detektion von Knochenmarkbefall und wird insbesondere bei den Vorstufen des symptomatischen Multiplen Myeloms empfohlen. Die Positronen-Emissionstomografie vereint morphologische und funktionelle Bildgebung. Sie kommt vor allem bei der Verlaufsbeurteilung und Evaluation von Therapieansprechen zum Einsatz.

Kernaussagen:

- Der konventionelle Röntgenstatus („Pariser Schema“) ist obsolet.
- Die Detektion von Osteolysen geschieht mittels Ganzkörper-CT.
- Die MRT hat die höchste Sensitivität zur Detektion von Knochenmarkbefall.
- Bei Myelom-Vorstufen kommt die MRT (alternativ: PET/CT) zum Einsatz.
- Die PET/CT wird zur Verlaufsbeurteilung und Therapieevaluation angewandt.

Zitierweise

- Kosmala A, Bley T, Petritsch B. Imaging of Multiple Myeloma. Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 805–816

ABSTRACT

Background Multiple myeloma is a malignant hematological disease characterized by uncontrolled proliferation of monoclonal plasma cells mainly in the bone marrow. Imaging plays a crucial role in diagnosis and follow-up.

Method This literature review provides information about multiple myeloma, its precursor diseases, and available imaging techniques. Advantages and limitations as well as possible prognostic and therapeutic implications of the different imaging methods are presented in the context of the current literature.

Results and Conclusion Cross-sectional imaging has replaced conventional X-ray skeletal survey. Widely available whole-body computed tomography is routinely used to detect osteolytic lesions. Magnetic resonance imaging is the most sensitive technique to identify bone marrow infiltration and is recommended in multiple myeloma precursor diseases. Positron emission computed tomography combines morphological and functional imaging. It is mainly used for follow-up, therapy monitoring, and response evaluation.

Einleitung

Das multiple Myelom (MM) ist eine bösartige hämatologische Systemerkrankung, die mit einer unkontrollierten Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark einhergeht. Mit jährlich ca. 6500 Neuerkrankungen in Deutschland ist das MM eine der häufigsten hämatologischen Neoplasien [1]. Das mediane Erkrankungsalter von Männern liegt bei 72, von Frauen bei 74 Jahren, Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind selten (ca. 2% der Fälle). Trotz therapeutischer Fortschritte der letzten Jahre beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate weiterhin knapp unter 50% [1]. Bei über 80% der Patienten liegen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose knöcherne Läsionen vor, mit denen die häufigsten Symptome wie Knochenschmerzen, Fatigue und Anämie durch Verdrängung der regulären Hämatopoese assoziiert sind [2, 3].

Die Diagnose erfolgt durch die Feststellung eines „Myelom-definierenden Ereignisses“ bei gleichzeitigem bioptischem Nachweis einer Knochenmarkinfiltration $\geq 10\%$ oder Nachweis eines Plasmozytoms (► **Tab. 1**). Neben der laborchemischen Untersuchung und der Aufarbeitung einer Knochenmarkprobe spielt die Bildgebung dabei eine zentrale Rolle: Das Vorhandensein einer Osteolyse im konventionellen Röntgen, der Computertomografie (CT) oder Positronen-Emissionstomografie in Verbindung mit CT (PET/CT) bzw. neuerdings auch der Nachweis mehr als einer Knochenmarkläsion mittels Magnetresonanztomografie (MRT) führen zur Diagnose eines therapiebedürftigen Myeloms [4]. Moderne Schnittbildtechniken wie MRT oder PET/CT erlauben darüber hinaus prognostische Aussagen und ermöglichen eine Bewertung bezüglich Therapieansprechen und Krankheitsaktivität im Verlauf [5–7].

Im Folgenden werden die verschiedenen bildgebenden Modalitäten bezüglich ihrer aktuellen Bedeutung, ihrer Vor- und Nachteile bei Diagnosestellung und Verlaufskontrolle des MM sowie seiner Vorstufen vorgestellt.

Bildgebung zur Diagnostik des MM

Konventionelle Röntgendiagnostik

Eine lange Zeit war die breit verfügbare und vergleichsweise kostengünstige Projektionsradiografie nach dem sog. „Pariser Schema“ die gängige Methode zur Detektion eines osteolytischen Knochenbefalls. Hierbei wurden Aufnahmen in 2 Ebenen von Schädel, Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule sowie a.-p. Aufnahmen von knöchernem Thorax, Becken und proximalen Extremitäten beidseits angefertigt. Verschiedene Staging-Systeme und diagnostische Leitfäden haben im Laufe der Zeit den konventionellen Röntgenstatus als festen Bestandteil aufgenommen [8, 9]. Aktuelle Empfehlungen, z. B. des Europäischen Myelom-Netzwerks oder der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie, verlassen jedoch zunehmend die konventionelle Röntgendiagnostik zugunsten moderner Methoden [10, 11]. Ein wichtiger Schwachpunkt des konventionellen Röntgenstatus liegt darin begründet, dass ca. 30–50% des trabekulären Knochens destruiert sein müssen, damit dies als Osteolyse sichtbar wird. Mittlerweile haben zahlreiche Studien gezeigt, dass moderne Schnittbildtech-

► **Tab. 1** Diagnosekriterien („Myelom-definierende Ereignisse“) für das Multiple Myelom nach Empfehlungen der International Myeloma Working-Group 2014 (modifiziert nach [4]).

Vorliegen eines Endorganschadens („CRAB“) (wenn mindestens 1 Kriterium erfüllt)	
C („hypercalcaemia“)	Hyperkalzämie mit Kalzium im Serum $>0,25$ mmol/l über dem Normwert oder $>2,75$ mmol/l absolut
R („renal insufficiency“)	Niereninsuffizienz mit glomerulärer Filtrationsrate <40 ml/min oder Serum-Kreatinin >177 μ mol/l
A („anaemia“)	Anämie mit Hämoglobinwert <100 g/l oder Abfall >20 g/l unter den Normwert
B („bone lesions“)	mindestens 1 Osteolyse (≥ 5 mm) in Röntgen, CT oder PET/CT
Biomarker für Malignität („SLiM“) (positiv, wenn mindestens 1 Kriterium erfüllt)	
S („sixty percent plasma cell percentage“)	Plasmazellinfiltration des Knochenmarks $\geq 60\%$
Li („light chain ratio“)	Verhältnis betroffener zu unbetroffenen freien Leichtketten im Serum (κ/λ -Ratio) ≥ 100
M („magnetic resonance imaging“)	mehr als 1 fokale Läsion (≥ 5 mm) in der MRT

Ein therapiebedürftiges, symptomatisches Multiples Myelom liegt vor, sobald mindestens eines der aufgeführten Kriterien erfüllt ist.
CT = Computertomografie, PET/CT = Positronen-Emissionstomografie/Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie.

niken wie CT, PET/CT oder MRT dem konventionellen Röntgen zur Detektion eines Knochenbefalls überlegen sind [12]. Weitere Nachteile der konventionellen Projektionsradiografie sind die fehlende Möglichkeit zur Beurteilung eines Therapieansprechens oder eines extraossären Befalls sowie die langwierige und aufwendige Untersuchungsanfertigung, welche ein mehrfaches Umlagern der oft schmerzgeplagten Patienten erfordert (► **Tab. 2**). All dies hat dazu geführt, dass mittlerweile an vielen Zentren die Ganzkörper-CT die konventionelle Röntgentechnik als grundlegende bildgebende Modalität ersetzt hat (► **Abb. 1**).

Ganzkörper-CT

Die CT zur Detektion eines Knochenbefalls beim MM wird üblicherweise nativ und aufgrund des hohen intrinsischen Kontrastes knöcherner Strukturen in low-dose-Technik durchgeführt. Die Arme liegen dabei üblicherweise vor dem Körper. Die Strahlenexposition einer solchen Untersuchung beträgt ca. 3–5 mSv, was dem 2- bis 3-fachen eines konventionellen „Pariser Schemas“ entspricht [13–15]. Angesichts der deutlich höheren Sensitivität und des verbesserten Patientenkomforts in der meist älteren Patientenpopulation ist die gering höhere Strahlenexposition vertretbar. Außerdem konnte durch den Einsatz moderner CT-Technik kürzlich gezeigt werden, dass eine Untersuchung mit Dosiswerten ähnlich der Projektionsradiografie um 1,5 mSv möglich ist [16]. Neben der hohen Sensitivität liegen weitere Vorteile

► **Tab. 2** Vor- und Nachteile verschiedener Modalitäten zur Bildgebung beim Multiplen Myelom (modifiziert nach [5]).

Modalität	Vorteile	Nachteile
Röntgen (Skelettstatus nach „Pariser Schema“)	<ul style="list-style-type: none"> geringe Kosten breite Verfügbarkeit langjährige Erprobung im Routineeinsatz 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität Sichtbarkeit lediglich fortgeschrittener Osteodestruktionen aufwendige Akquisition mit mehrfachem Umlagern Überlagerungseffekte z. B. im Beckenbereich fehlende Beurteilbarkeit eines nicht osteolytischen Befalls, extramedullären Befalls oder eines Therapieansprechens
Ganzkörper-CT	<ul style="list-style-type: none"> hohe Sensitivität zur Detektion von Osteolysen prinzipielle Möglichkeit der Darstellung eines extramedullären Befalls Visualisierung eines medullären Befalls in langen Röhrenknochen breite Verfügbarkeit kurze Akquisitionszeit hoher Patientenkomfort relativ geringe Kosten Nutzen zur Planung einer OP, Biopsie oder Bestrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> keine Darstellung eines nicht osteolytischen Befalls im Stammskelett höhere Kosten und Strahlenexposition im Vergleich zum Röntgen nicht ausreichend zur Beurteilung eines Therapieansprechens
Ganzkörper-MRT	<ul style="list-style-type: none"> keine Strahlenexposition hohe Sensitivität zur Detektion eines Knochenmarkbefalls und extramedullären Befalls Unterscheidung zwischen Infiltrationsmustern einschließlich diffusem Befall Möglichkeit der Detektion eines nicht osteolytischen Befalls prognostische Relevanz überlegene Beurteilbarkeit des Spinalkanals und der Nervenwurzeln Möglichkeit zur Beurteilung eines Therapieansprechens mithilfe funktioneller Sequenzen 	<ul style="list-style-type: none"> hohe Kosten lange Untersuchungsdauer eingeschränkte Anwendbarkeit bei Platzangst oder metallischen Fremdkörpern eingeschränkte und zeitlich verzögerte Beurteilbarkeit eines Therapieansprechens in herkömmlichen morphologischen Sequenzen
PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> morphologische und funktionelle Informationen Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens prognostische Signifikanz vor und nach Therapie hohe Sensitivität für extramedullären Befall 	<ul style="list-style-type: none"> hohe Kosten eingeschränkte Verfügbarkeit falsch positive Diagnosen z. B. bei entzündlichen Prozessen eingeschränkte Eignung zur Detektion eines diffusen Befalls notwendige weitere Vereinheitlichung der Auswertungskriterien

CT = Computertomografie, PET/CT = Positronen-Emissionstomografie/Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie.

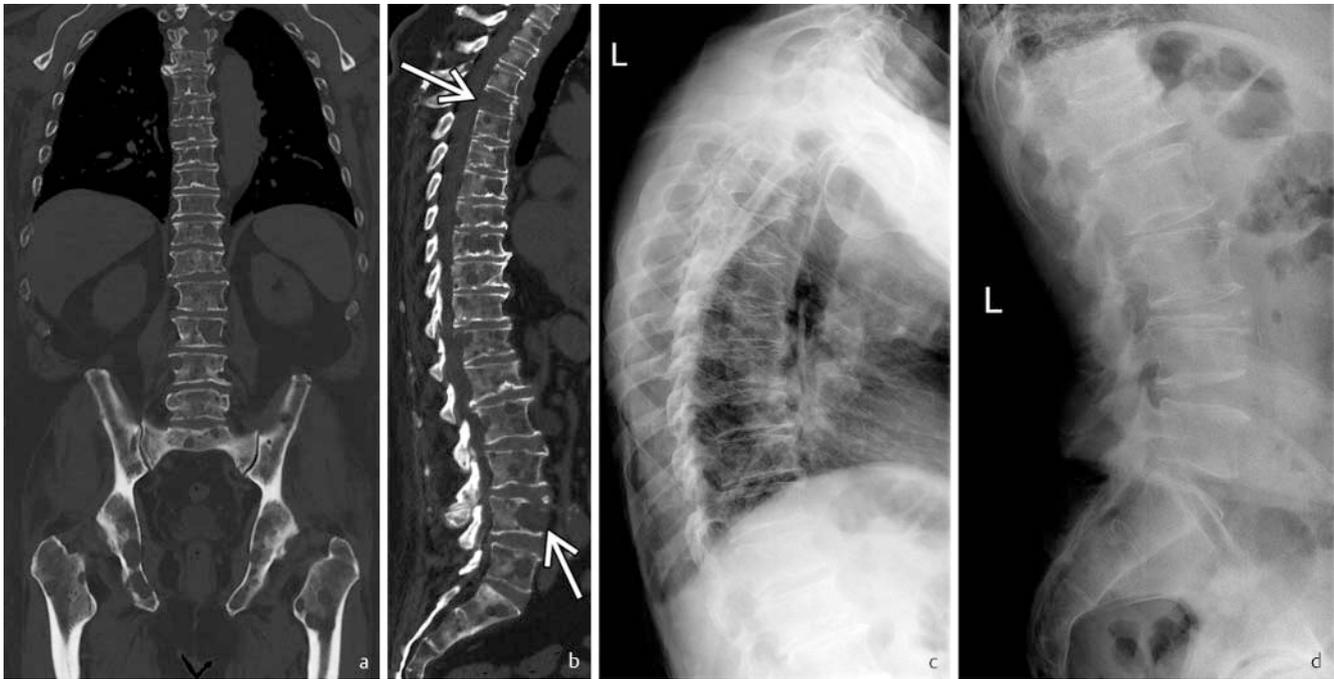
der CT in der verbesserten Beurteilbarkeit der Frakturgefahr, der Möglichkeit zur Visualisierung eines extraossären Myelom-Befalls und der Nutzung zur Biopsie-, OP- oder Bestrahlungsplanung. Außerdem können in etwa einem Drittel der Fälle klinisch relevante, nicht knochenbezogene Nebendiagnosen im CT gestellt werden (► **Tab. 2**) [17].

In den langen Röhrenknochen erlaubt das CT zudem die Darstellung eines Knochenmarkbefalls in Form fokaler oder diffuser Dichteanhebungen im Markraum, was möglicherweise prognostisch relevant ist (► **Abb. 2**) [18]. In Wirbelsäule und Becken dagegen ist eine Visualisierung eines diffusen oder fokalen, nicht osteolytischen Knochenmarkbefalls bei erhaltener trabekulärer Spongiosa-Struktur jedoch nicht möglich. Lediglich bei fortgeschrittener Osteoporose kann ein erfahrener Untersucher in etwa abschätzen, ob das Achsenskelett von gesundem Fettmark dominiert wird oder möglicherweise eine Knochenmarkinfiltration vorliegt, insbesondere im Verlauf. Somit eignet sich die CT vornehm-

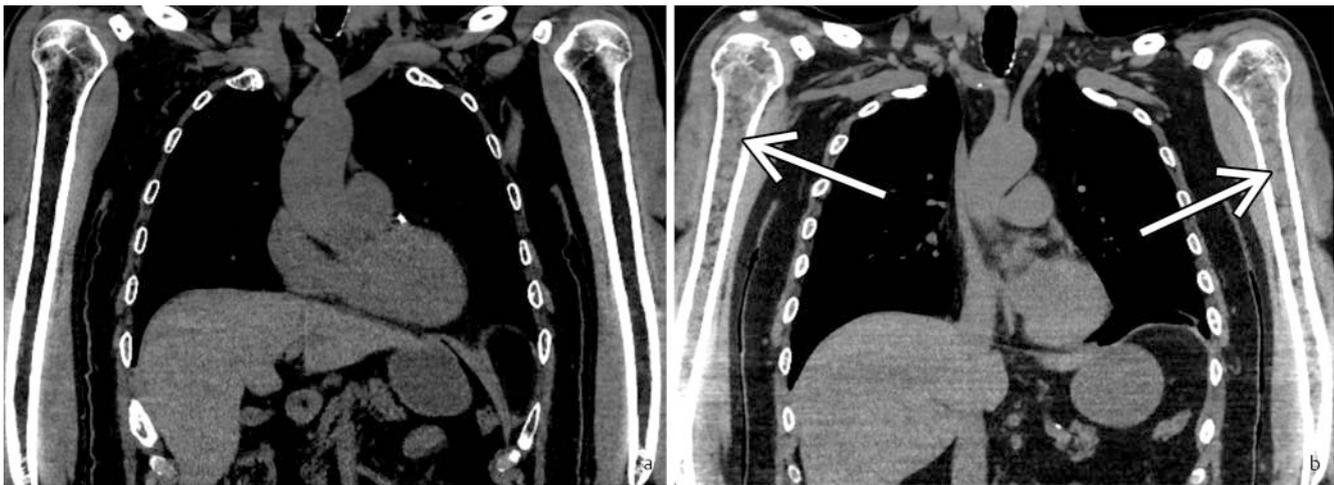
lich bei nicht osteolytischem Markraumbefall der langen Röhrenknochen zum Therapie-Monitoring [19], während einfache Osteolysen im Verlauf aufgrund ausbleibender Remineralisation keinen Rückschluss auf ein Therapieansprechen zulassen [12]. Lediglich der fett- oder weichteiläquivalente „Inhalt“ der Osteolysen ermöglicht die Beurteilung einer Response bzw. umgekehrt auch eines Rezidivs. Zur Darstellung einer Knochenmarkinfiltration, insbesondere in Wirbelsäule und Becken, ist die MRT Methode der Wahl [20].

MRT

Die MRT wird üblicherweise als Ganzkörperuntersuchung einschließlich der Extremitäten durchgeführt, da annähernd die Hälfte aller Patienten fokale Läsionen außerhalb des Achsenskeletts aufweisen und in bis zu 10 % der Fälle Herde ausschließlich in den Extremitäten-Knochen nachzuweisen sind [21]. In einem



► **Abb. 1** Koronare **a** und sagittale **b** Computertomografie von Wirbelsäule und Becken, auf der zahlreiche Osteolysen bei einem 60-jährigen Patienten mit Multiplem Myelom zu erkennen sind. Auf den entsprechenden konventionellen seitlichen Aufnahmen von BWS **c** und LWS **d** ist die größte Osteolyse mit fortgeschrittener Destruktion von BWK 4 weitgehend okkult, die ausgeprägte Destruktion der Vorderkante von LWK 4 nur schwer erkennbar (Pfeile in **b**).



► **Abb. 2** Koronare Computertomografie eines 64-jährigen Patienten mit Multiplem Myelom in stringenter Komplettremission **a** sowie 4 Monate später in der Rezidiv-Situation **b**. An den Metaphysen der Humeri lassen sich bereits in **a** feine Osteolysen sowie ein Scalloping abgrenzen, vermutlich durch einen früheren, inzwischen behandelten Befall. Während sich der Markraum des Humerus beidseits in **a** altersentsprechend fetthaltig und daher ohne Hinweis auf ein zelluläres Infiltrat darstellt, ist in der Rezidiv-Situation **b** eine deutliche diffuse Dichteanhebung im Sinne einer Markrauminfiltation abzugrenzen (Pfeile).

klinischen Untersuchungsprotokoll kommen gewöhnlich koronare und ggf. sagittale T1w- und T2w- sowie fettgesättigte T2w-Sequenzen zum Einsatz (► **Tab. 3**). Bei der Auswertung der Aufnahmen ist es stets wichtig, das Alter und die medizinische Vorgeschichte der Patienten nicht außer Acht zu lassen. Eine unvollständige fettige Konversion bei verhältnismäßig jungen Patienten oder eine Knochenmarkstimulierung durch Wach-

tumsfaktoren oder Chemotherapeutika bzw. eine erfolgte allogene Stammzelltransplantation kann unter Umständen nur bedingt von einer malignen Plasmazellinfiltration differenziert werden.

Mittels MRT lassen sich 5 verschiedene Befalls-Muster bei Myelom-Patienten differenzieren (► **Abb. 3, 4**): Ein normales Erscheinungsbild des Knochenmarks, fokaler Befall (T1w-hypointense Läsionen mit mindestens 5 mm Durchmesser), homogener

► **Tab. 3** Exemplarisches Ganzkörper-MRT-Protokoll (1,5 T MAGNETOM Avanto fit [Siemens Healthineers, Erlangen]).

Region	Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	Voxelgröße [mm ³]	Bandbreite [Hz/Pixel]
Schädel, Hals, Thorax, Abdomen, Extremitäten	T2 TIRM koronar	5240	82 (TI: 130)	0,6 × 0,6 × 5,0	303
	T1 VIBE koronar	6,4	4,8	1,5 × 1,5 × 2,5	740
	DWI axial ¹	5000	74	1,9 × 1,9 × 6,0	1628
Schädel	Resolve DWI axial ²	3220	81/124	1,0 × 1,0 × 6,0	657
Hals	DWI axial ¹	2900	87	1,7 × 1,7 × 5,0	1644

MRT = Magnetresonanztomografie, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, TIRM = Turbo Inversion Recovery Magnitude, TI = Inversionszeit, VIBE = Volume Interpolated Breathhold Examination, DWI = Diffusionsbildgebung.

¹ b-Werte: b50 und b800.

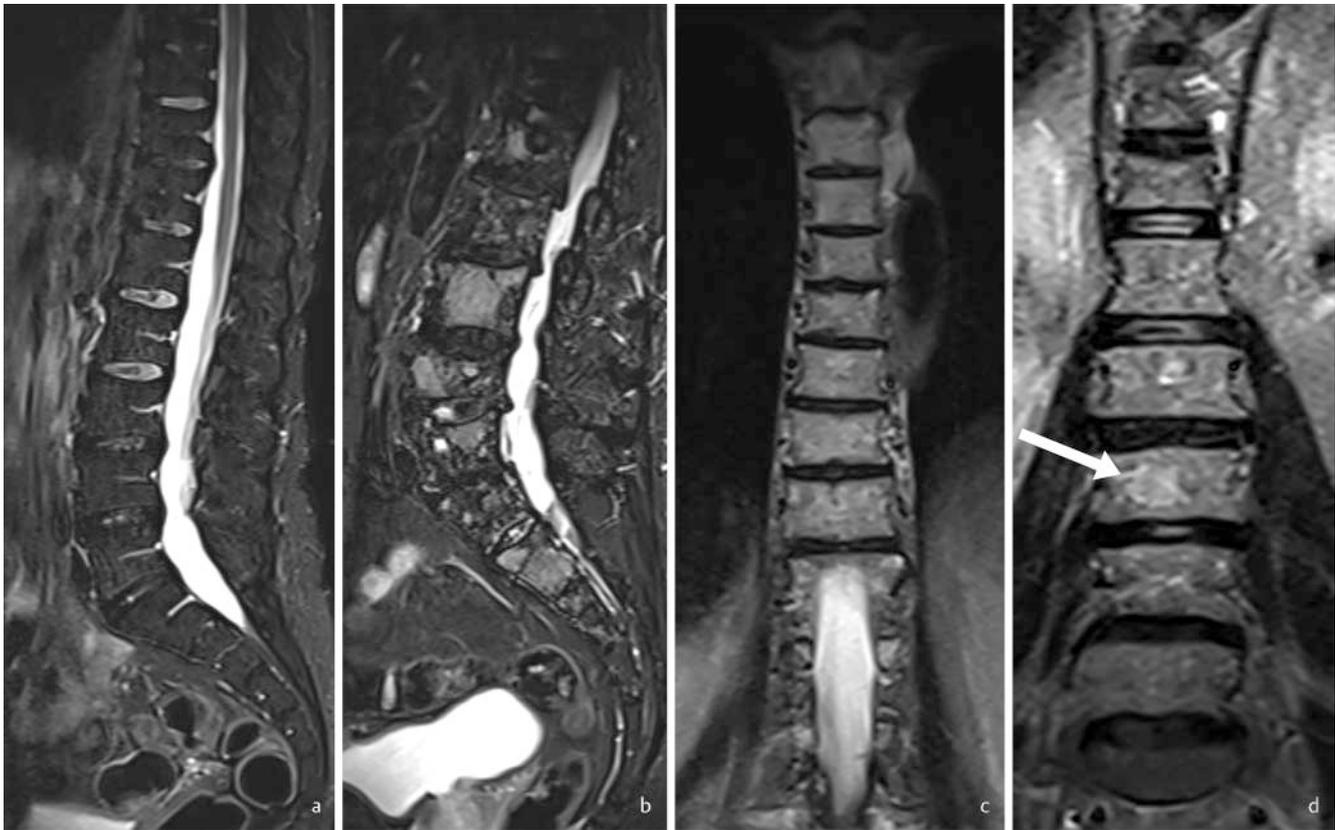
² b-Werte: b0 und b1000.



► **Abb. 3** Muster der Knochenmarkinfiltration des Multiplen Myeloms in der Magnetresonanztomografie anhand von sagittalen T1-gewichteten, nicht fettgesättigten Bildern **a–e**. Ein normales Knochenmarkbild erscheint aufgrund des Fettgehalts T1w recht homogen hyperintens **a**. Fokale Läsionen zeigen T1w eine ähnliche oder niedrigere Signalintensität wie Muskulatur oder normale Bandscheiben (**b**, pathologische Sinterungsfrakturen von BWK 10 und 12 sowie LWK 1, 4 und 5; Pfeile mit offener Spitze zeigen exemplarische fokale Läsionen). Ein im Vergleich zu Muskel bzw. angrenzenden Bandscheibenfächern T1w homogen hypointenses Knochenmarkbild kennzeichnet eine diffuse Infiltration **c**. Das gleichzeitige Vorliegen eines T1w-generalisiert homogen hypointensen Knochenmarkbildes und zusätzlich abgrenzbarer fokaler Läsionen kennzeichnet den gemischt fokal/diffusen Befall (**d**, Pfeile mit geschlossener Spitze zeigen exemplarische fokale Läsionen, die bei diesem Patienten aufgrund des hochgradig diffus infiltrierten T1w-hypointensen Knochenmarks verhältnismäßig signalreich erscheinen). Das „salt-and-pepper“-Muster zeigt disseminiert kleinoduläre, T1w-hypointense Herde vor dem Hintergrund eines normalen T1w-hyperintensens Fettmarks **e** bei gleichzeitig normalem fettgesättigtem T2w-Bild (hier nicht gezeigt).

diffuser Befall (Knochenmark im nativen T1-Bild generalisiert hypointenser als angrenzende, nicht degenerativ veränderte Bandscheibenfächer), gemischter Befall (fokal + diffus) sowie das „salt-and-pepper“-Muster (disseminierte T1w-hypointense Herde vor einem inhomogenen Hintergrund aus T1w-hyperintensem regulärem Fettmark) [20]. Einzig die Plasmazellherde beim fokalen

oder gemischten Befall führen zu einer Zerstörung der umgebenden Knochensubstanz, was sich in projektionsradiografisch und CT-grafisch potenziell detektierbaren Osteolysen äußert. In verschiedenen Studien konnte die prognostische Relevanz der MRT-Befalls-Muster gezeigt werden. Ein normales Erscheinungsbild des Knochenmarks oder ein „salt-and-pepper“-Muster gingen



► **Abb. 4** Muster der Knochenmarkinfiltration in fettgesättigten T2-gewichteten Aufnahmen **a–d**. Patienten mit einem normalen Knochenmarkbild und Patienten mit einer Infiltration nach „salt-and-pepper“-Muster weisen ein homogenes T2w-hypointenses Knochenmark auf **a**. Fokale Läsionen erscheinen in fettgesättigten T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens **b**. Ein diffuses Knochenmarkinfiltrationsmuster ist gekennzeichnet durch eine homogene Signalanhebung des Knochenmarks in fettgesättigten T2-gewichteten Aufnahmen **c**. Beim gemischten Befalls-Muster sind in fettgesättigten T2-gewichteten Aufnahmen zusätzlich zur homogenen Signalanhebung des Knochenmarks auch umschriebene, hyperintense fokale Läsionen abgrenzbar (Pfeil in **d**).

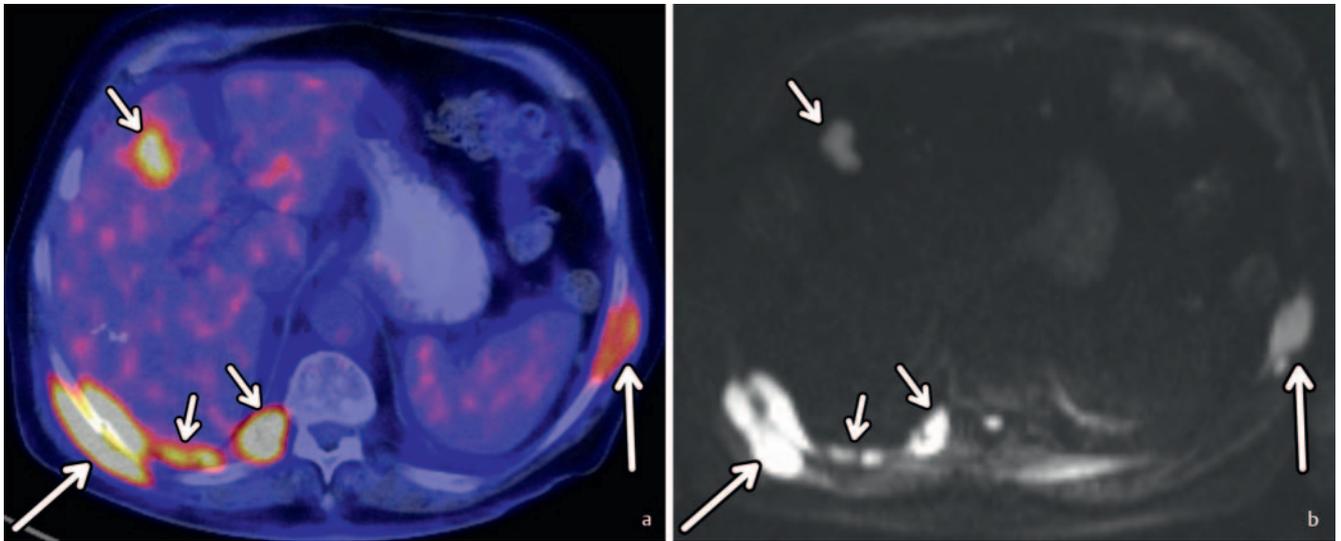
zumeist einher mit einem frühen Krankheitsstadium und einer besseren Prognose, während ein diffuses Befalls-Muster oder zahlreiche fokale Läsionen mit genetischen Hochrisikokonstellationen, einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, einer höheren Tumormasse und schlechterem progressionsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben assoziiert waren [22, 23].

Die Vorteile der MRT liegen darin begründet, dass eine Knochenmarkinfiltration dargestellt werden kann, noch bevor lytische Veränderungen auftreten (► **Tab. 2**). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die MRT der konventionellen Röntgendiagnostik bezüglich der Detektion eines knöchernen Befalls überlegen ist [12]. Im Vergleich zur CT und PET/CT ist die MRT mindestens gleichwertig, wobei einzelne Studien Vorteile bei der MRT sehen [4, 12, 24, 25]. Zur Detektion eines diffusen Knochenmarkbefalls ist die MRT besser geeignet als die PET/CT [25, 26]. Ein weiterer Vorteil der MRT ist die Möglichkeit, unkomplizierte, osteoporotisch bedingte Frakturen von pathologischen Frakturen anhand des Knochenmarkbildes zu differenzieren [27]. Außerdem ist die MRT sehr gut geeignet zur Darstellung eines extramedullären Myelom-Befalls, der bei bis zu einem Fünftel aller Patienten auftritt und sich sowohl sekundär (also durch Ausbrechen aus einem befallenen Knochen), als auch primär extraossär manifestieren kann (► **Abb. 5**) [28]. Neben den bekannten Nachteilen

der MRT im Allgemeinen, wie eingeschränkter Verfügbarkeit, hohen Kosten, langer Untersuchungszeit (protokollabhängig ca. 45 bis ≥ 60 Minuten) und nur bedingter Einsetzbarkeit bei Patienten mit Metallimplantaten oder Platzangst, hat die MRT zur Verlaufsbeurteilung bei Myelom-Patienten einen weiteren Nachteil: In rein morphologischen Sequenzen ist trotz möglichen Therapieansprechens oft nicht zwischen vitalen Läsionen und narbigen avitalen Residuen zu differenzieren, da ein Teil der Herde nicht vollständig bzw. nur sehr langsam verschwindet (► **Tab. 2**) [7, 24, 29]. Daher hat sich zum Therapie-Monitoring die PET/CT etabliert.

PET/CT

¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG) -PET/CT ist eine Bildgebungsmodalität, die neben dem morphologischen Nachweis von Osteolyse als zusätzliche funktionelle Komponente den Glukosehypermetabolismus eines medullären und extramedullären Myelom-Befalls darstellt (► **Abb. 5**) [6, 12, 30]. Obwohl auch nicht osteolytische Läsionen mittels PET/CT detektiert werden können, ist nach aktuellen Diagnoserichtlinien weiterhin die Persistenz mindestens einer zugrunde liegenden Osteolyse (≥ 5 mm) zur formalen Feststellung eines Knochenbefalls notwendig [4]. Die diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT zur Detektion fokaler Läsionen liegt deutlich über der der konventionellen Röntgendiagnostik und ist



► **Abb. 5** Axiales FDG PET/CT-Bild **a** und korrelierendes b800-Bild der DWI **b** eines 69-jährigen Patienten mit Multiplem Myelom. Primär extraossärer Myelom-Befall der Pleura sowie der Leber in Segment 4a (jeweils kurze Pfeile in **a** und **b**) sowie sekundär extraossäre Herde angrenzend an die Rippen beidseits (jeweils lange Pfeile in **a** und **b**) zeigen einen Hypermetabolismus im PET/CT **a** und kommen analog in der DWI hyperintens zur Darstellung **b**. Anmerkung: FDG = 18F-Fluorodeoxyglukose, PET/CT = Positronen-Emissionstomografie/Computertomografie, DWI = Diffusionsbildgebung.

weitgehend vergleichbar mit der MRT [12]. Einzig bei der Erkennung einer diffusen Knochenmarkinfiltration ist die PET/CT der MRT unterlegen [25, 26], denn neben der zellulären Aufnahme von FDG spielt auch der Anteil von Myelom-Zellen im untersuchten Volumen eine Rolle: Bei niedriger Zelldichte, z. B. im Rahmen eines geringgradigen diffusen Befalls, fällt die FDG-Aufnahme ebenfalls zwangsläufig niedrig aus.

Die PET/CT hat sich vor allem zum Therapie-Monitoring etabliert: Aufgrund der Darstellung der metabolischen Aktivität in Myelom-Herden ist eine Unterscheidung zwischen malignitätsverdächtigem Hypermetabolismus und inaktiven, narbigen Residuen möglich, während rein morphologisch mittels CT oder MRT oftmals kein Unterschied zu beobachten ist [7, 29, 31, 32]. Außerdem ermöglicht die PET/CT sowohl bei Erstdiagnose als auch im Therapieverlauf prognostische Aussagen. So ist z. B. der Nachweis mehr als 3 hypermetaboler Fokalläsionen bei Erstdiagnose bzw. kurz nach Beginn der Therapie ein unabhängiger Prädiktor eines schlechteren Überlebens, sodass bestimmte Patienten möglicherweise von einer gezielten frühzeitigen Therapieumstellung profitieren könnten [33–35]. Zudem wurden bei Patienten mit einer vollständigen Normalisierung des Metabolismus in Fokalläsionen nach Induktionschemotherapie bessere Therapieergebnisse beobachtet [33]. Auch im Verlauf nach autologer Stammzelltransplantation ist ein unauffälliges PET/CT prädiktiv für ein langfristig Rezidiv-freies Überleben, während ein Nachweis aktiver Läsionen ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres progressionsfreies Überleben ist [35–37]. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse ist die PET/CT aufgrund der hohen Kosten und der eingeschränkten Verfügbarkeit im klinischen Alltag vielerorts noch nicht als Routineverfahren etabliert (► **Tab. 2**).

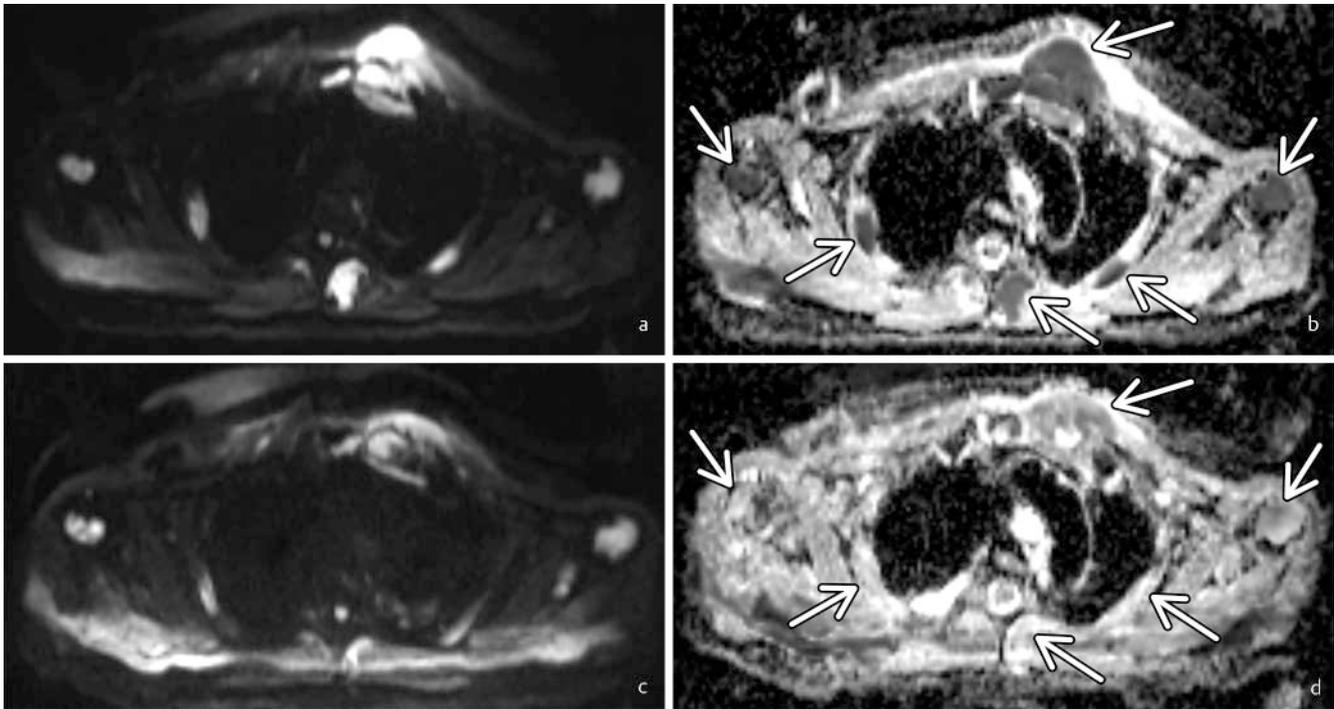
Bildgebung der Vorstufen des Multiplen Myeloms

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Die MGUS ist eine asymptomatische, nicht therapiebedürftige Vorstufe des MM, welche meist zufällig jenseits des 50. Lebensjahres anhand eines M-Gradienten im Routinelabor entdeckt wird und ein jährliches Progressionsrisiko zum therapiebedürftigen Myelom von ca. 1 % aufweist [3]. Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unterscheiden sich von Patienten mit einem „Smouldering Multiplen Myelom“ (SMM) sowie einem symptomatischen, manifesten MM definitionsgemäß durch jeweils niedrigeres M-Protein sowie eine Plasmazellinfiltration < 10 % in der Knochenmarkbiopsie. Zudem darf kein „Myelom-definierendes Ereignis“ vorliegen (► **Tab. 1**) [3, 4]. Obwohl Patienten mit MGUS also per definitionem keine Myelom-bedingten Osteolysen aufweisen, konnte in einer Studie an 137 Patienten in 23 % der Fälle mittels Ganzkörper-MRT zumindest eine fokale Läsion detektiert werden, was sich im Verlauf als unabhängiger prädiktiver Faktor für ein Fortschreiten der Erkrankung zu einem symptomatischen MM erwies [23]. Um solche Fälle rechtzeitig zu erkennen und möglicherweise engmaschig beobachten zu können, empfiehlt sich bei der Diagnose „MGUS“ also die Durchführung einer MRT.

„Smouldering Multiple Myeloma“

Auch das SMM ist eine asymptomatische Vorstufe des MM ohne vorliegenden Endorganschaden, im Vergleich zum MGUS jedoch mit höheren laborchemischen Parametern, einer Plasmazellinfiltration von 10–60 % im Knochenmark sowie einem jährlichen Progressionsrisiko zum manifesten MM von 10 % [3, 4]. In den



► **Abb. 6** Axiale b800- **a, c** und ADC **b, d** -Bilder der DWI eines 69-jährigen Patienten mit Multiplem Myelom. In der Baseline-Untersuchung vor Therapiebeginn **a, b** zeigen sich multiple ossäre und extraossäre, in der ADC-Map diffusionseingeschränkte Herde (Pfeile in **b**). 10 Tage nach Beginn der VCD-Therapie imponieren die Herde in den b800-Bildern weniger hyperintens mit einem Anstieg der ADC-Werte (Pfeile in **d**), was man auf eine Abnahme der Zelldichte aufgrund eines frühen Therapieansprechens zurückführen kann. Anmerkung: DWI = Diffusionsbildgebung, ADC = apparanter Diffusionskoeffizient, VCD = Velcade® (Bortezomib), Cyclophosphamid, Dexamethason.

letzten Jahren wurde in 2 Studien gezeigt, dass bei Patienten mit SMM in bis zu 28% der Fälle in der MRT fokale Läsionen nachgewiesen werden konnten [38, 39]. In beiden Studien war das Vorhandensein mehr als 1 Fokalläsion ein unabhängiger Prädiktor für eine raschere Progression in ein symptomatisches MM. Bei der Diagnose „SMM“ empfiehlt die International Myeloma Working-Group (IMWG) dementsprechend frühzeitig die Durchführung einer MRT, um bei Hochrisiko-Patienten rechtzeitig therapeutisch eingreifen zu können. Daher wurde in der neusten Version der IMWG-Empfehlungen auch das Vorhandensein mehr als 1 MRT-Fokalläsion als „Myelom-definierendes Ereignis“ aufgenommen, welches eine Behandlung als symptomatisches Myelom zur Folge hat [4]. Bei unklaren MRT-Befunden, einer diffusen Infiltration oder dem Vorliegen nur 1 Fokalläsion sollte eine VerlaufsmRT im Abstand von 3–6 Monaten zur besseren Risikoabschätzung im Hinblick auf ein Fortschreiten der Erkrankung durchgeführt werden [4]. Bei Kontraindikationen oder fehlender Verfügbarkeit kann alternativ auch eine FDG PET/CT durchgeführt werden.

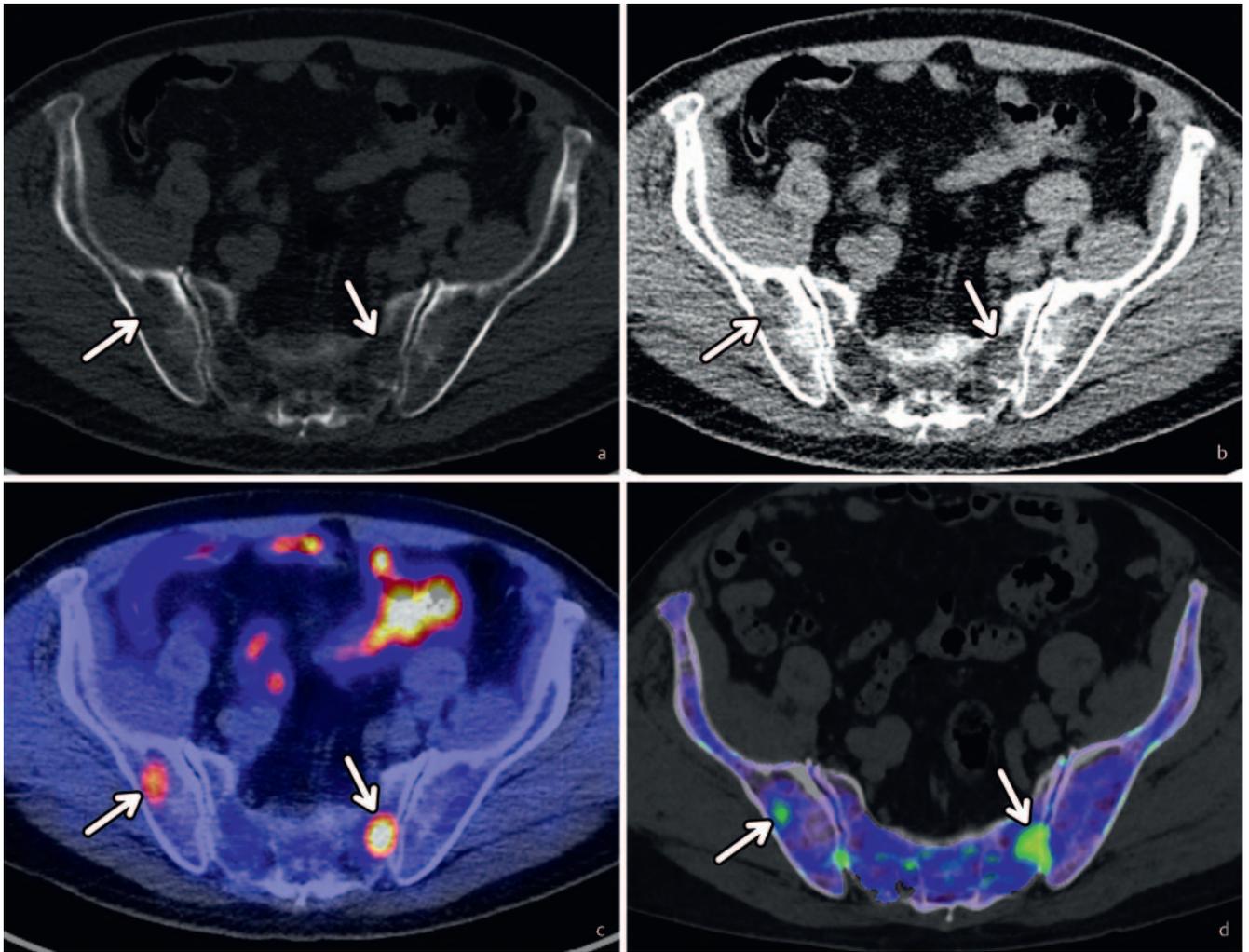
Solitäres Plasmozytom

Das solitäre Plasmozytom lässt sich unterteilen in ein primär knöchernes Plasmozytom und ein primär extramedulläres Plasmozytom, wobei das primär knöchernes Plasmozytom mit einem höheren Progressionsrisiko zum MM vergesellschaftet ist. Neben einer Knochenmarkbiopsie sollte mittels Ganzkörper-CT oder PET/CT das Vorliegen zusätzlicher Osteolysen jenseits des primären Herdes ausgeschlossen werden. Außerdem empfiehlt sich die

Durchführung einer MRT oder PET/CT, die darüber hinaus zur Darstellung extramedullärer sowie nicht osteolytischer Läsionen gut geeignet sind und in bis zu einem Drittel aller Patienten zusätzliche Herde aufdecken können, was eine Änderung des therapeutischen Vorgehens nach sich zieht [4, 40].

Verlaufsbildgebung, Beurteilung des Therapieansprechens und einer minimalen Resterkrankung

Die Projektionsradiografie und die CT eignen sich nur bedingt zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit MM. Da eine Remineralisation von Osteolysen auch nach erfolgreicher Therapie nicht zu erwarten ist, können diese beiden Modalitäten lediglich einen Krankheitsprogress mit neuen oder größeren Osteolysen bzw. Komplikationen wie Wirbelkörperfrakturen nachweisen [12]. Ein Therapieansprechen in der CT ist lediglich an regredienten extra- oder paraossären Weichgewebsmanifestationen festzumachen bzw. an regredienten medullären Plasmazellinfiltrationen in den langen Extremitäten-Knochen. In der MRT ist im Falle eines Therapieansprechens mit einer zunehmenden Normalisierung des Knochenmarkbildes bzw. der Regredienz fokaler Läsionen bezüglich Anzahl und Größe zu rechnen. Es ist jedoch nicht in allen Fällen davon auszugehen, dass fokale Herde vollständig verschwinden, da avitale narbige Residuen weiterhin sichtbar bleiben können und rein morphologisch ohne funktionelle Sequenzen



► **Abb. 7** Axiales CT des Beckens bei einem 76-jährigen Patienten mit Multiple Myelom. Im Knochenfenster **a** und Weichteilfenster **b** sind die nicht lytischen Herde kaum erkennbar (Pfeile in **a** und **b**). Im PET/CT-Bild zeigen beide Herde einen Hypermetabolismus (Pfeile in **c**). Im Farb-Overlay der Dual-Energy-CT nach virtueller Kalziumentfernung kommen beide Herde grün demarkiert zur Darstellung (Pfeile in **d**). Anmerkung: CT = Computertomografie, PET/CT = Positronen-Emissionstomografie/Computertomografie.

nicht von Plasmazellnestern mit Restvitalität zu differenzieren sind [32]. Zudem zeigt die MRT erst mit einiger zeitlicher Verzögerung von 1 – 3 Monaten ein mögliches Therapieansprechen an [24]. Viel rascher, nämlich bereits nach wenigen Tagen und mit deutlich höherer Spezifität, lässt sich ein Ansprechen mittels PET/CT nachweisen, weshalb sich diese Technik auch zur Verlaufskontrolle etabliert hat [7, 24, 31, 32, 35].

Zunehmend effektive Therapien haben dazu geführt, dass eine Mehrzahl an Patienten nach herkömmlicher Definition eine Komplettremission erreicht. Da das Multiple Myelom jedoch keine gleichförmige Erkrankung ist, kann es vorkommen, dass trotz laborchemischen Ansprechens und unauffälliger „Blindpunktion“ des Knochenmarks von Beckenkamm oder Sternum weiterhin vitale Plasmazellnester an anderen Lokalisationen bildmorphologisch nachweisbar sind [7, 41]. In einer Studie mit 282 Patienten konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten mit herkömmlich definierter Komplettremission und verbliebenen vitalen Läsionen im PET/CT ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben haben als solche ohne vitale Läsionen. Andererseits

war ein unauffälliges PET/CT nach Therapieabschluss ein unabhängiger Prädiktor für ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben [42]. In Anlehnung an das mittlerweile zunehmend klinisch etablierte Therapie-Monitoring bei Lymphom-Erkrankungen hat die IMWG jüngst Kriterien für die Beurteilung einer minimalen Resterkrankung unter anderem mittels PET/CT veröffentlicht und somit die Bedeutung der funktionellen Bildgebung zur Remissionsdefinition unterstrichen [31]. In Zukunft ist eine weitere Vereinheitlichung der Kriterien zur quantitativen und visuellen Auswertung von PET/CT-Untersuchungen wünschenswert.

Zukünftige Entwicklungen

Da die MRT mit rein morphologischen Sequenzen vitale Läsionen nicht mit hinreichender Sicherheit gegenüber avitalen differenzieren kann, werden in einigen Zentren zusätzlich funktionelle MRT-Techniken, wie die dynamische kontrastverstärkte (DCE) MRT

oder die Diffusionsbildgebung (DWI), erprobt. Die DCE-MRT nach intravenöser Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels lässt Rückschlüsse auf die lokale Mikrozirkulation im Knochenmark zu. In Studien konnten Korrelationen mit der Krankheitsaktivität, dem Krankheitsstadium, Therapieansprechen, progressionsfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben gezeigt werden [43, 44]. Problematisch bei der DCE-MRT ist jedoch, dass zur Auswertung und Quantifizierung eine dezidierte Software notwendig ist, die einerseits mit hohen Anschaffungskosten verbunden sein kann, andererseits über verschiedene Anbieter hinweg – auch bei gleichen Quelldaten – inkonsistente Ergebnisse liefern kann. Bei der DWI-MRT wird die Molekularbewegung von Wasserstoff im Gewebe bildlich dargestellt, was die Gewebecharakterisierung ohne Kontrastmittelgabe zulässt. Vor allem die zellreichen fokalen Myelom-Herde, aber auch die diffusen Knochenmarkinfiltrationen durch monoklonale Plasmazellen weisen aufgrund ihrer Diffusionsrestriktion in der DWI-Sequenz ein hohes Signal auf, weshalb sie sich sehr gut als Suchsequenz eignet [45, 46]. Darüber hinaus konnte eine Korrelation quantitativer DWI-Parameter mit dem Grad der Knochenmarkinfiltration sowie dem Therapieansprechen gezeigt werden (► **Abb. 6**) [44, 47–49]. Ein allgemeines Problem der DWI ist ihre generelle Störanfälligkeit. Beide Techniken sind für den Routineeinsatz noch nicht breit etabliert.

Technische Fortschritte auch bei morphologischen MRT-Sequenzen (z. B. ultrashort echo time (UTE) -Technik) könnten es zudem in Zukunft ermöglichen, auch kleine Osteolysen mittels dezidiert, hochaufgelöster Sequenzen abzubilden, was bis jetzt eine Domäne der CT war. Dies würde beispielsweise eine deutliche Einsparung an Strahlendosis bei vermutetem SMM oder MGUS bedeuten, wo bis dato mittels CT ein knöcherner Endorganschaden ausgeschlossen wurde. Diesbezüglich fehlen aktuell jedoch noch Daten aus prospektiven Studien.

Eine andere aussichtsreiche Hybridtechnik ist die PET/MRT, welche die metabolischen Informationen der PET mit dem exzellenten Weichgewebekонтраст der MRT vereint. Zwar fehlt der PET/MRT die Möglichkeit zur Darstellung des mineralisierten Kochens, was einen scheinbaren Nachteil gegenüber z. B. der PET/CT darstellt. Dennoch verfügt allein die MRT schon über eine ausgezeichnete Sensitivität zur Detektion knöcherner – insbesondere intramedullärer – Läsionen, was sich in den Ergebnissen erster Studien zum Hybridverfahren PET/MRT auch bestätigt: Erste Untersuchungen zeigten eine zur PET/CT vergleichbare diagnostische Performance bei Myelom-Patienten, wobei größere Studien nicht zuletzt aufgrund der geringen Verfügbarkeit solcher Scanner noch ausstehen [50].

Alternative Tracer für die PET, welche anstelle von FDG eingesetzt werden können, bieten eine weitere Entwicklungsmöglichkeit. 11C-Methionin wird beispielsweise vermehrt von Plasmazellen aufgenommen und kann erfolgreich zur Bildgebung beim MM eingesetzt werden. Die Ergebnisse jüngerer Studien bescheinigen 11C-Methionin eine bessere diagnostische Performance und ein besseres Abschneiden in Bezug auf die Beurteilung eines Therapieansprechens im Vergleich zu FDG [51, 52]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Tracers ist diese Technik jedoch bis dato nur einschränkt verfügbar.

Auch beim CT hat es in den letzten Jahren Weiterentwicklungen gegeben. Untersuchungen in Dual-Energy-Technik ermöglichen die Erstellung virtueller kalziumfreier Datensätze (► **Abb. 7**). Mit deren Hilfe konnte gezeigt werden, dass auch nicht osteolytischer Knochenmarkbefall im Achsenskelett CT-grafisch detektierbar ist [53, 54]. Die Technik kann außerdem dazu verwendet werden, gezielt fokale Knochenläsionen zu biopsieren, die im herkömmlichen CT okkult sind [55]. Dies könnte für das intraindividuell sehr heterogen verteilte MM in Zukunft durchaus relevant sein, um z. B. zusätzlich zur „Blindpunktion“ am Beckenkamm auch gezielt einzelne Herde zu untersuchen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erhielten Forschungsunterstützung im Rahmen einer Forschungskooperation des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit der Siemens Healthineers AG.

Danksagung

Ein besonderer Dank ergeht an Professor Buck von der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg.

Literatur

- [1] Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch-Institut. 2017; 11th ed
- [2] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21–33
- [3] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 101–119
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–e548
- [5] Terpos E, Dimopoulos MA, Moulouopoulos LA. The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2016; 36: e407–e417
- [6] Mihailovic J, Goldsmith SJ. Multiple myeloma: 18F-FDG-PET/CT and diagnostic imaging. In: *Semin Nucl Med*. W.B. Saunders 2015: 16–31
- [7] Hillengass J, Merz M, Delorme S. Minimal residual disease in multiple myeloma: use of magnetic resonance imaging. *Semin Hematol* 2018; 55: 19–21
- [8] Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842–854
- [9] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 1545–1556
- [10] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv52–iv61
- [11] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–1266
- [12] Regelink JC, Minnema MC, Terpos E et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: A systematic review. *Br J Haematol* 2013; 162: 50–61

- [13] Cretti F, Perugini G. Patient dose evaluation for the whole-body low-dose multidetector CT (WBLDMDCT) skeleton study in multiple myeloma (MM). *Radiol Medica* 2016; 121: 93 – 105
- [14] Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP et al. 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; 38: 225 – 236
- [15] Hansford BG, Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 436
- [16] Suntharalingam S, Mikat C, Wetter A et al. Whole-body ultra-low dose CT using spectral shaping for detection of osteolytic lesion in multiple myeloma. *Eur Radiol* 2018; 28: 1 – 8
- [17] Surov A, Bach AG, Tcherkes A et al. Non-osseous incidental findings in low-dose whole-body CT in patients with multiple myeloma. *Br J Radiol* 2014; 87: 20140185
- [18] Matsue K, Kobayashi H, Matsue Y et al. Prognostic significance of bone marrow abnormalities in the appendicular skeleton of patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2018; 2: 1032 – 1039
- [19] Horger M, Kanz L, Denecke B et al. The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2007; 109: 1617 – 1626
- [20] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015; 33: 657 – 664
- [21] Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K et al. Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Importance of Whole-Body versus Spinal MR Imaging. *Radiology* 2009; 252: 477 – 485
- [22] Mai EK, Hielscher T, Kloth JK et al. A magnetic resonance imaging-based prognostic scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2015; 100: 818 – 825
- [23] Hillengass J, Weber MA, Kilk K et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014; 28: 174 – 178
- [24] Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A et al. Contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: A comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 2012; 81: 4013 – 4018
- [25] Zamagni E, Nanni C, Patriarca F et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 50 – 55
- [26] Breyer RJ, Mulligan ME, Smith SE et al. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol* 2006; 35: 632 – 640
- [27] Baur A, Stäbler A, Brüning R et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207: 349 – 356
- [28] Varettoni M, Corso A, Pica G et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 325 – 330
- [29] 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
- [30] Nanni C, Zamagni E, Farsad M et al. 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
- [31] Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328 – e346
- [32] Derlin T, Peldschus K, Münster S et al. Comparative diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol* 2013; 23: 570 – 578
- [33] Bartel TB, Haessler J, Brown TLY et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: 2068 – 2076
- [34] Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013; 121: 1819 – 1823
- [35] Zamagni E, Patriarca F, Nanni C et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 5989 – 5995
- [36] Nanni C, Zamagni E, Celli M et al. The value of 18F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): Experience with 77 patients. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e74 – e79
- [37] Lapa C, Lücknerath K, Malzahn U et al. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget* 2014; 5: 7381 – 7391
- [38] Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1606 – 1610
- [39] Kastiris E, Moulouopoulos LA, Terpos E et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 2402 – 2403
- [40] Moulouopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1311 – 1315
- [41] Rasche L, Chavan SS, Stephens OW et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun* 2017; 8: 268
- [42] Zamagni E, Nanni C, Mancuso K et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4384 – 4390
- [43] Hillengass J, Ritsch J, Merz M et al. Prognostic Significance Of Parameters Of Dynamic Contrast-Enhanced MRI Detecting Increased Bone Marrow Microcirculation In Monoclonal Plasma Cell Disorders. *Blood* 2013; 122: 3146
- [44] Dutoit JC, Claus E, Offner F et al. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2016; 85: 373 – 382
- [45] Pawlyn C, Fowkes L, Otero S et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: A new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2016; 30: 1446 – 1448
- [46] Sachpekidis C, Mosebach J, Freitag MT et al. Application of 18 F-FDG PET and diffusion weighted imaging (DWI) in multiple myeloma: comparison of functional imaging modalities. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5: 479 – 492
- [47] Horger M, Weisel K, Horger W et al. Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results. *Am J Roentgenol* 2011; 196: W790 – W795
- [48] Giles SL, Messiou C, Collins DJ et al. Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging for Assessment of Treatment Response in Myeloma. *Radiology* 2014; 271: 785 – 794
- [49] Hillengass J, Bäuerle T, Bartl R et al. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: A comparative study with histology. *Br J Haematol* 2011; 153: 721 – 728

- [50] Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5: 469–478
- [51] Lapa C, Knop S, Schreder M et al. 11C-methionine-PET in multiple myeloma: Correlation with clinical parameters and bone marrow involvement. *Theranostics* 2016; 6: 254–261
- [52] Luckeath K, Lapa C, Albert C et al. 11C-Methionine-PET: a novel and sensitive tool for monitoring of early response to treatment in multiple myeloma. *Oncotarget* 2015; 6: 8418–8429
- [53] Kosmala A, Weng AM, Heidemeier A et al. Multiple Myeloma and Dual-Energy CT: Diagnostic Accuracy of Virtual Noncalcium Technique for Detection of Bone Marrow Infiltration of the Spine and Pelvis. *Radiology* 2018; 286: 205–213
- [54] Kosmala A, Weng AM, Krauss B et al. Dual-energy CT of the bone marrow in multiple myeloma: diagnostic accuracy for quantitative differentiation of infiltration patterns. *Eur Radiol* 2018; 28: 5083–5090
- [55] Burke MC, Garg A, Youngner JM et al. Initial experience with dual-energy computed tomography-guided bone biopsies of bone lesions that are occult on monoenergetic CT. *Skeletal Radiol* 2018; 48: 605–613