

# Leitlinien zum multiplen Myelom und ihre aktuellen Anpassungen: Konsequenzen für die Bildgebung

## Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging

### Autoren

Jennifer Mosebach, Heidi Thierjung, Heinz-Peter Schlemmer, Stefan Delorme

### Institut

Division of Radiology, German Cancer Research Center

### Key words

marrow, skeletal-appendicular, skeletal-axial, CT, PET-CT, MR imaging

eingereicht 30.08.2018

akzeptiert 01.03.2019

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0897-3966>

Online-Publikation: 28.5.2019

Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 998–1009

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

### Korrespondenzadresse

Dr. Jennifer Mosebach

Division of Radiology, German Cancer Research Center,

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany

Tel.: ++ 49/62 21/42 25 25

[j.mosebach@dkfz-heidelberg.de](mailto:j.mosebach@dkfz-heidelberg.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Seit 2014 haben sich die diagnostischen Kriterien für das multiple Myelom und seine nicht therapiepflichtigen Vorstufen geändert. Zudem wurden neue Empfehlungen zur Modalität der Bildgebung und zum Therapieansprechen vorgeschlagen. Dieser Übersichtsartikel soll einen Überblick über aktuelle Definitionen, diagnostische Optionen und neue, für den Radiologen relevante Empfehlungen zum Vorgehen bei Plasmazellerkrankungen bieten.

**Methode** Eine Pubmed-Suche bezüglich Leitlinien zum multiplen Myelom wurde durchgeführt und hinsichtlich der aktuellsten Veröffentlichungen internationaler Fachgesellschaften und Expertenreviews gefiltert. Die Empfehlungen der „International Myeloma Working Group“ (IMWG), des „National Comprehensive Cancer Networks“ (NCCN, USA), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) sowie des Europäischen Myelom-Netzwerks (EMN) wurden zusammengefasst.

**Ergebnisse und Schlussfolgerung** Der konventionelle Skelettstatus nach dem „Pariser Schema“ sollte zunehmend

durch die Schnittbildgebung ersetzt werden. Zur Differenzierung eines durch Osteolysen oder Knochenmarkbeteiligung therapiepflichtigen multiplen Myeloms von seinen Vorstufen wird eine initiale Diagnostik mittels Ganzkörper-Niedrigdosis-CT und ggf. Ganzkörper-MRT empfohlen. 2 oder mehr fokale Myelom-verdächtige Herdbefunde zeigen nun auch bei intaktem mineralisiertem Knochen ein symptomatisches Myelom an. Zur Verlaufsbeurteilung gibt es bisher keine klare Empfehlung. Die Beurteilung eines fokalen Befalls vor und nach Therapie mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ist Bestandteil der neuen Guidelines zur Detektion einer minimalen Resterkrankung, die somit die Rolle der PET/CT neu definieren könnten.

### Kernaussagen:

- Die Ganzkörper-Niedrigdosis-CT wird als neuer Standard zur Detektion von Osteolysen durch internationale Fachgesellschaften befürwortet.
- Fokale Läsionen in der MRT zeigen auch bei intaktem mineralisiertem Knochen ein therapiepflichtiges Myelom an.
- Die IMWG empfiehlt mindestens eine Schnittbildgebung in der initialen Diagnostik: Ganzkörper-Niedrigdosis-CT, MRT oder PET/CT je nach Verfügbarkeit und Finanzierungsmöglichkeiten.
- Das diagnostische Potenzial der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT beim Follow-Up wird i. R. der Definition einer minimalen Resterkrankung nach Therapie unterstrichen; die Umsetzung in Deutschland ist wegen ihres eingeschränkten Einsatzes in der Routine unsicher.

### Zitierweise

- Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer H et al. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 998–1009

### ABSTRACT

**Background** In 2014, the diagnostic criteria for multiple myeloma were updated, leading to revised recommendations for imaging modalities and definition of therapy response. This review provides an overview of the current definitions of monoclonal plasma cell disease, diagnostic options, and changes relevant to radiologists.

**Method** A pubmed search regarding the multiple myeloma guidelines was conducted, and results were filtered consider-

ing publications of international associations and expert reviews. Recommendations by the International Myeloma Working Group (IMWG), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the European Myeloma Network are acknowledged.

**Results and Conclusion** Conventional skeletal survey is to be replaced by cross-sectional imaging techniques. For initial diagnostics of bone lesions or bone marrow involvement defining multiple myeloma, whole-body low-dose CT and

whole-body MRI are recommended. Two or more focal bone marrow lesions suspicious for myeloma on MRI will now define symptomatic disease even in the case of intact mineralized bone. Follow-up imaging is not clearly specified so far. New guidelines concerning the definitions of minimal residual disease include the assessment of focal lesions before and after treatment using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, with the potential to redefine the role of PET/CT in the diagnostics of multiple myeloma.

## Einleitung

Die Bildgebung spielt eine bedeutende Rolle in der Diagnosefindung und zur Verlaufsbeurteilung beim multiplen Myelom. Mit der Implementierung, technischen Verbesserungen und der zunehmenden Verfügbarkeit der Schnittbildgebung vollzog sich in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel. Die Vorteile der „modernen“ bildgebenden Verfahren, v. a. deren im Vergleich zum konventionellen Röntgen-Skelettstatus nach dem „Pariser Schema“ höhere Sensitivität und Spezifität, haben nun auch zu Änderungen der Leitlinien geführt.

Dieser Übersichtsartikel fasst die aktuellen Empfehlungen zur Bildgebung bei Plasmazellerkrankungen zusammen und soll dem Radiologen einen Überblick über das multiple Myelom und seine Vorstufen geben.

## Grundlagen des multiplen Myeloms

Das multiple Myelom zeichnet sich durch die Proliferation atypischer Plasmazellen aus und kann zu einem messbaren Immunglobulin-Peak oder pathologischen Leichtketten im Serum oder Urin als diagnostischem Merkmal führen [1]. Chromosomale Aberrationen führen zu Veränderungen in der Expression von Proliferations-, proangiogenen und den Knochenstoffwechsel sowie das Zellüberleben-regulierenden Faktoren. Im Verlauf führen Veränderungen im Mikromilieu zur Entkopplung des Knochenstoffwechsels mit vermehrter Aktivität der Osteoklasten und Inhibition der Osteoblasten [2]. Der erhöhte Knochenabbau und die Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks führen zu der klassischen Symptomen Anämie, Hyperkalzämie und Osteolysen. Die Produktion von Paraproteinen bedingt zudem eine Niereninsuffizienz (CRAB-Kriterien) [1].

Wegweisend für klinische Entscheidungen beim neu diagnostizierten Patienten mit einer Plasmazellerkrankung ist allerdings die Unterscheidung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Stadien. Hierfür gelten die Kriterien der Internationalen Arbeitsgruppe zum multiplen Myelom (IWMG) in der zuletzt 2014 publizierten Fassung (Rajkumar 2014) [3]. Asymptomatische Vorstufen wie die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sowie das smoldering (schwelende) oder indolente multiple Myelom (SMM) können jeweils in ein therapiepflichtiges Stadium übergehen, wobei sich die MGUS durch die Höhe der monoklonalen Proteine im Serum und den Anteil atypi-

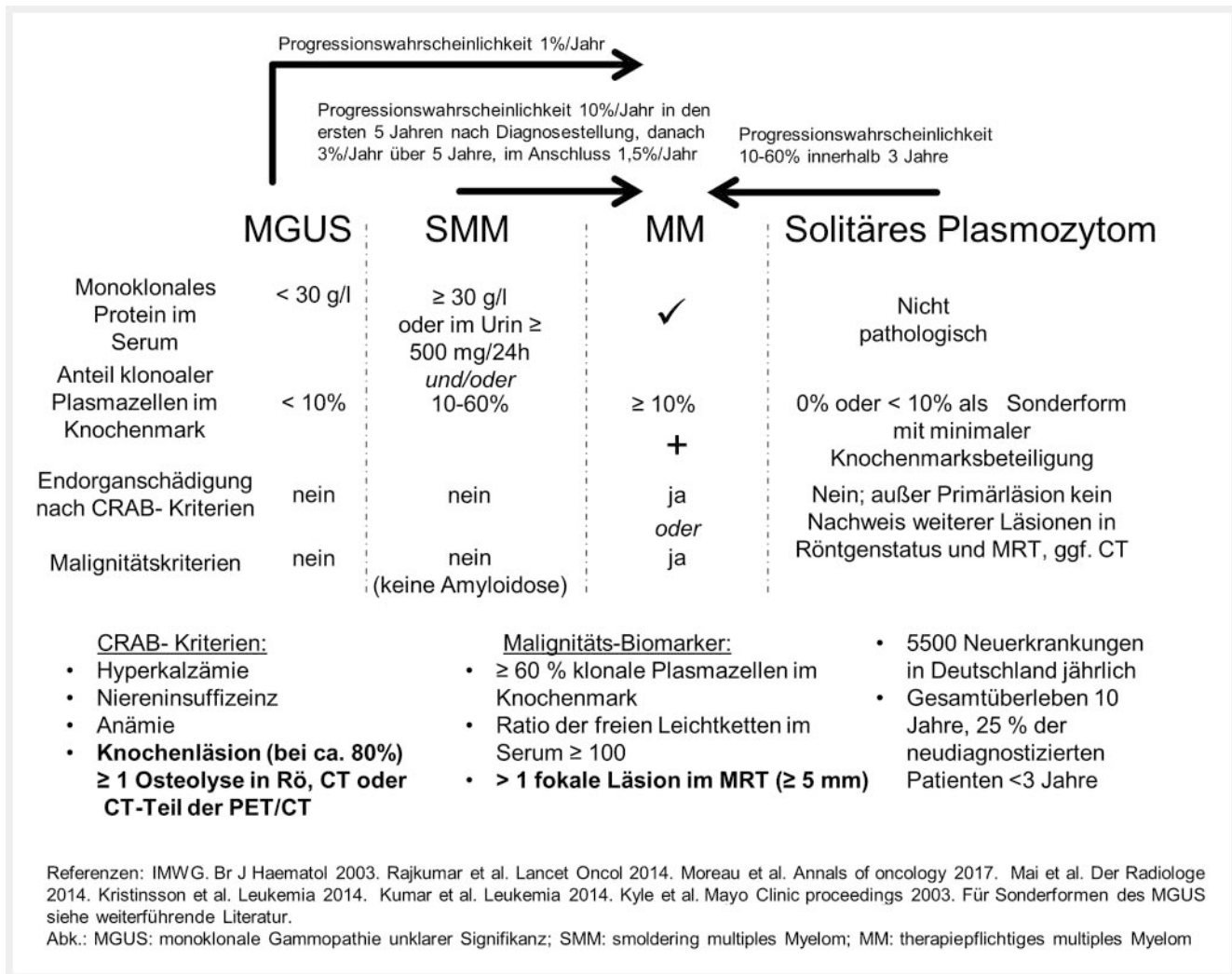
scher Plasmazellen in der Knochenmarksbiopsie vom SMM unterscheidet [1, 4]. Insgesamt ist die MGUS in der klinisch gesunden Bevölkerung bei altersabhängig zunehmender Prävalenz sehr verbreitet (3 % bei Menschen  $\geq 50$  Jahren und 5 % bei  $\geq 70$  Jahren) [5]. Statistisch beträgt die Progressionsrate in ein symptomatisches MM bei der MGUS 1 %/Jahr, beim SMM 10 %/Jahr, aber die individuelle Zeit bis zur Progression ist in beiden Gruppen sehr variabel [6]. Jährlich erkranken ca. 5500 Menschen in Deutschland erstmals am multiplen Myelom [7].

## Bedeutung der Bildgebung bei der Diagnosestellung

► **Abb. 1** stellt zusammenfassend die aktuellen diagnostischen Kriterien der IMWG dar. Für den Radiologen relevant ist dabei die Schädigung des mineralisierten Knochens, wie sie im konventionellen Röntgen, der Computertomografie (CT) oder dem CT-Teil einer Positronen-Emissions-Computertomografie (PET/CT) als Osteolyse diagnostiziert werden kann. Eine Neuerung hierbei ist die Definition von Malignitätskriterien, die erstmals mehr als eine fokale Myelom-typische Läsion in der Magnetresonanztomografie (MRT) aufführen, und zwar auch bei intaktem mineralisiertem Knochen. Diese Läsionen sind durch eine umschriebene Hyperintensität in T2w-fettsupprimierten Sequenzen wie z. B. der TIRM (Turbo inversion recovery magnitude) mit korrespondierender fokaler T1w-Signalabsenkung charakterisiert (► **Abb. 2a**) [8, 9]. Hillengass et al. konnten 2010 zeigen, dass ein fokaler Befall und insbesondere mehr als 1 fokale Läsion in der MRT bei bis dahin nicht therapiepflichtigen Patienten relevant für die progressionsfreie Überlebenszeit ist. Inzwischen haben viele Studien die prognostische Bedeutung dieser Herdbefunde im Knochenmark untersucht und bestätigen können, sodass eine Anpassung der Leitlinien erfolgte und der MRT nunmehr eine wichtige Rolle zukommt [10 – 13]. Bildmorphologisch kann weder in CT, PET/CT oder MRT zwischen MGUS oder dem smoldering Myelom unterschieden werden – hierfür sind serologische und biopsische Daten erforderlich.

## Aktuelle Stadieneinteilung

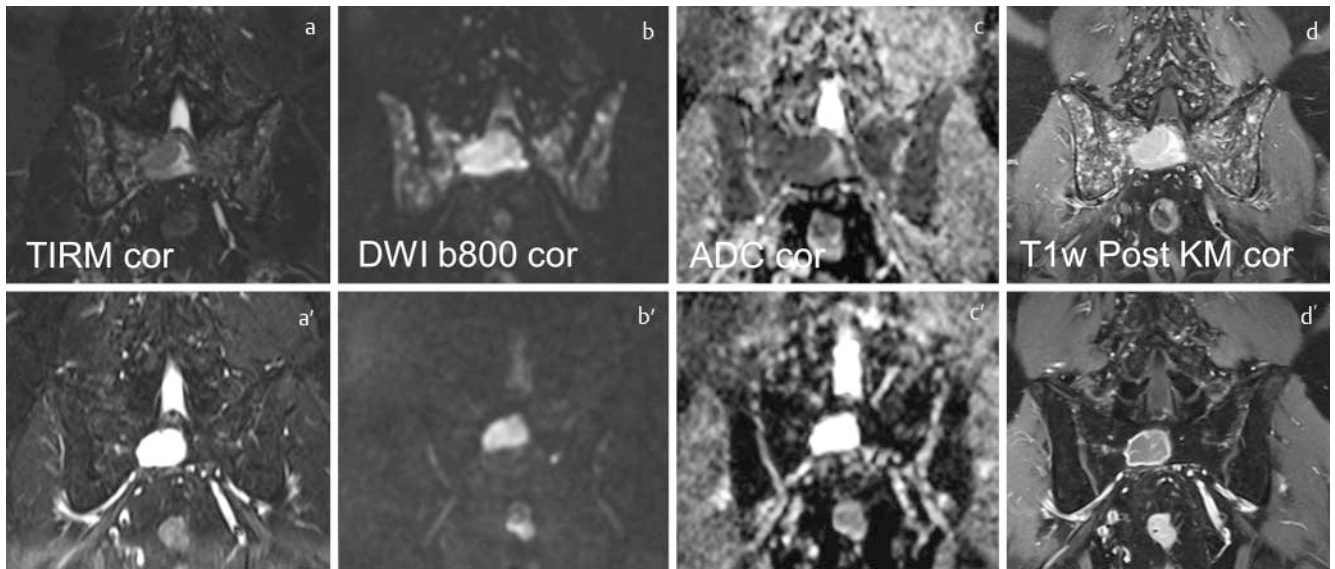
Bereits 1975 haben Durie und Salmon anhand von Hb-, Serumkalziumwert, Knochenläsionen, M-Gradient und Nierenfunktion eine



► **Abb. 1** Zusammenfassung der aktuellen diagnostischen Kriterien der internationalen Arbeitsgruppe zum multiplen Myelom: Mittels der Höhe monoklonaler Proteine im Serum oder Urin und dem Anteil maligner Plasmazellen im Knochenmark sowie nach dem Vorhandensein von Endorganschädigung oder Malignitätskriterien wird zwischen einem therapiepflichtigen multiplen Myelom und seinen nicht therapiepflichtigen Vorstufen unterschieden. Eine Endorganschädigung kann sich durch erhöhtes Kalzium im Blut („Hypercalcemia“), Funktionsstörungen der Niere („Renal insufficiency“), Blutarmut („Anemia“) und Knochenbeteiligung („Bone lesions“) manifestieren. Sie bilden das Akronym der CRAB-Kriterien. Die Aufgabe der radiologischen Diagnostik dabei ist die Detektion von Osteolysen oder fokalen Myelom-typischen Knochenmarks-läsionen als Malignitätskriterium (in der Abb. fett unterlegt). Eine Sonderform stellt hierbei das solitäre Plasmozytom dar, als Erkrankung ohne bzw. mit minimaler systemischer Komponente. Die Wahrscheinlichkeiten der Progression in eine therapiepflichtige systemische Erkrankung sind jeweils angegeben.

Stadieneinteilung vorgenommen, um die Tumorlast abzubilden, und fanden einen Zusammenhang mit Therapieansprechen und Überleben. Bildgebend ist laut Definition in Stadium I nicht mehr als 1 Osteolyse vorhanden und Stadium III wird durch multiple Osteolysen definiert [14]. 2003 wurde das „Durie & Salmon Plus“-Staging-System vorgestellt, welches eine Stadieneinteilung von geringer bis schwerer diffuser Erkrankung anhand der Anzahl fokaler Läsionen, basierend auf Ganzkörper (GK)-MRT oder PET/CT-Messungen, vorschlägt (IA: einzelnes Plasmozytom, IB: < 5 fokale Läsionen, II: 5 – 20 fokale Läsionen, III: > 20 fokale Läsionen) [15]. Anzumerken ist hierbei, dass insbesondere die Anzahl der Läsionen, die die einzelnen Stadien definieren sollen, nicht durch empirische Studien gedeckt sind und einer eher willkürlichen Festsetzung entspringen. Auch werden zusätzliche klinische oder

Laborparameter im Unterschied zur „klassischen“ Durie & Salmon-Einteilung nicht berücksichtigt. Dementsprechend spielt dieses System in der Praxis zumindest in Deutschland kaum eine Rolle. Seit 2005 teilt das anerkannte internationale Staging-System (ISS) die Erkrankung in Abhängigkeit von  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Albumin im Serum in 3 Stadien (I:  $\beta_2 < 3,5$  mg/dl, Albumin  $> 35$  g/l; III:  $\beta_2 > 5,5$  mg/l; II: weder I noch III) mit abnehmender Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ein [4, 16]. Bildmorphologische Parameter fließen in das ISS nicht ein. Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) präsentiert in ihren aktuellen Leitlinien eine Erweiterung des Staging-Systems zur verbesserten Risikostratifizierung (revised (R-) ISS). Dieses beinhaltet zusätzlich Informationen zur Zytogenetik aus Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung sowie zur Laktatdehydrogenase [4].



► **Abb. 2** Definition des fokalen Befalls in der MRT in koronarer (cor) Schichtführung, exemplarisch anhand einer großen Läsion im Os sakrum: Typische Signalsteigerung in der TIRM **a**, deutliche Diffusionsstörung im b800-Bild **b** mit ADC-Absenkung **c** sowie kräftigem Kontrastmittel-Enhancement **d**. Nach Therapie Verkleinerung der Läsion mit Flüssigkeits-isointensem Signal **a'** mit T2-shine-through **b'**, **c'** und deutlich regredientem KM-Enhancement **d'**. Ebenfalls Rückgang des diffusen Befalls.

## Paradigmenshift: Klare Empfehlung für die Niedrigdosis-CT

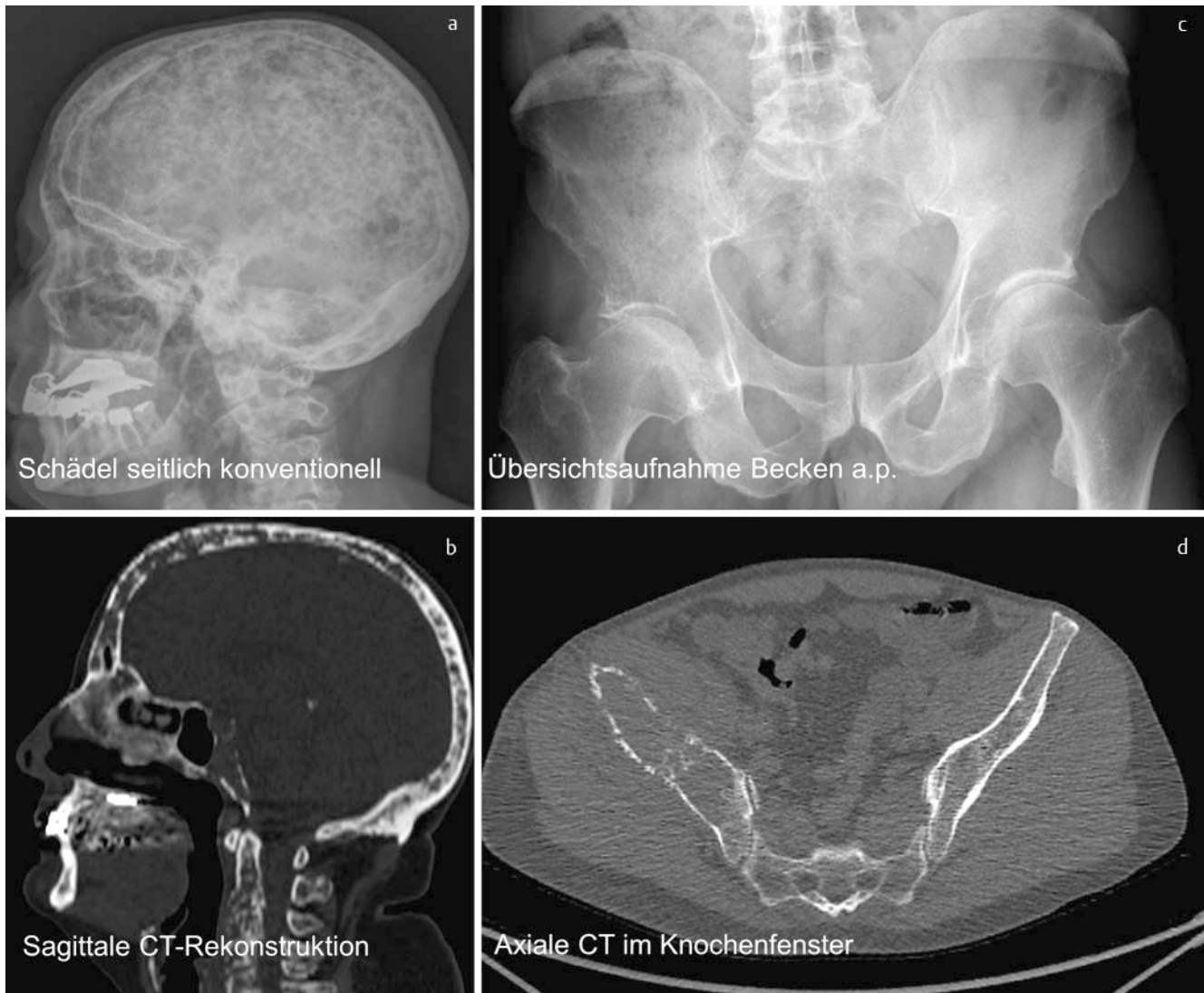
Der konventionelle Röntgen-Skelett-Status nach dem „Pariser Schema“ war lange Zeit „State of the art“ in der radiologischen Diagnostik des multiplen Myeloms [17]. Gemäß der neuen IMWG-Leitlinien allerdings ist für die Diagnose der Nachweis 1 oder mehrerer Osteolysen (> 5 mm) in der CT (ggf. auch in Niedrigdosis (ND)-Technik oder als Teil einer PET/CT) ausreichend, unabhängig davon, ob in der konventionellen Röntgenaufnahme eine korrespondierende Läsion zu detektieren ist (siehe ► **Abb. 3**). Ein erhöhter <sup>18</sup>F-FDG-Uptake allein sowie eine Osteoporose oder Kompressionsfraktur ohne Nachweis einer Osteolyse sind im Gegensatz dazu nicht beweisend. Der Wegfall der Osteoporose als definierendes Kriterium ergibt sich aus der alters- und Menopausen-bedingten Häufigkeit in der Normalbevölkerung. In allen unklaren Fällen kann eine kurzfristige Verlaufskontrolle indiziert sein [3]. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen mit dem Vergleich der verfügbaren Bildgebungsmodalitäten publiziert, die die erhöhte Sensitivität der Schnittbildung im Vergleich zum Skelett-Status bestätigen konnten [18–21]. Eine 2017 veröffentlichte Studie der IMWG an einem internationalen Kollektiv konnte zeigen, dass ¼ der untersuchten Myelom-Patienten zwar einen negativen Skelett-Status hatten, jedoch in der ND-CT zusätzliche Osteolysen sichtbar wurden (► **Abb. 3d**). In der gleichen Publikation wurde berichtet, dass 22% der im Röntgen unauffälligen Patienten mit SMM bereits Osteolysen zeigten, die eine Therapiepflichtigkeit bedingt hätten [22]. Die ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) – und EMN (Europäisches Myelom-Netzwerk)-Leitlinien befürworten daher die GK-Niedrigdosis-CT als neuen Standard zur Detektion relevanter Osteolysen. Dessen ungeachtet kann die konventionelle Projektionsradiografie nach dem „Pariser Schema“ weiterhin

dort genutzt werden, wo die CT nicht verfügbar ist [4, 23]. Da aber die Betreuung von Myelom-Patienten in die Hände entsprechend spezialisierter Zentren oder Praxen gehört, sollte dies bereits heute eine Ausnahme sein. Multiple Läsionen < 5 mm sind naturgemäß schwer von Lücken im osteopenen Knochen zu unterscheiden, sodass deren Handhabung nicht geregelt ist.

In unserem Institut erhalten die Patienten mit v. a. Plasmazellerkrankung standardmäßig eine Niedrigdosis-CT (45 mAs, 100 kV, Sn140), die den gesamten Körper abdeckt, in einfacher Lagerung mit vor dem Körper angelegten Armen, wobei die Hände z. B. ein Tuch oder ein Kunststoffkissen greifen – hierdurch wird vermieden, dass Arme und Wirbelsäule auf einer Linie liegen und die Beurteilung der Wirbelsäule durch Aufhängungsartefakte erschwert wird. Aus den Quellbildern (1 mm) werden axiale Serien sowohl im Knochen- als auch Weichteilkern zur Beurteilung des Knochenmarks generiert. Zusätzlich werden koronare und sagittale Rekonstruktionen für die bessere Beurteilung der Markräume der langen Röhrenknochen und des Wirbelsäulengefüges berechnet.

Die Experten des NCCN („National Comprehensive Cancer Network“, USA) empfehlen zur Diagnosestellung den konventionellen Röntgenstatus oder eine Niedrigdosis-CT. Unter bestimmten Umständen, z. B. bei Symptomen oder wenn der Röntgenstatus und die CT keinen Befund zeigen, können GK-MRT oder PET/CT indiziert sein [24]. Prognostische Bedeutung wird der PET/CT nach Therapie eingeräumt [25]. Es soll erwähnt sein, dass diese Aussagen und die Stellung der PET/CT in den USA den Besonderheiten der gesundheitlichen Versorgung der USA geschuldet sind und nicht auf Deutschland übertragen werden sollten.

Eine deutsche Leitlinie ist bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. angemeldet; die Leitliniengruppe hat im Mai 2018 ihre Arbeit aufgenommen. Große Hoffnungen liegen hierbei zudem auf der Bewer-



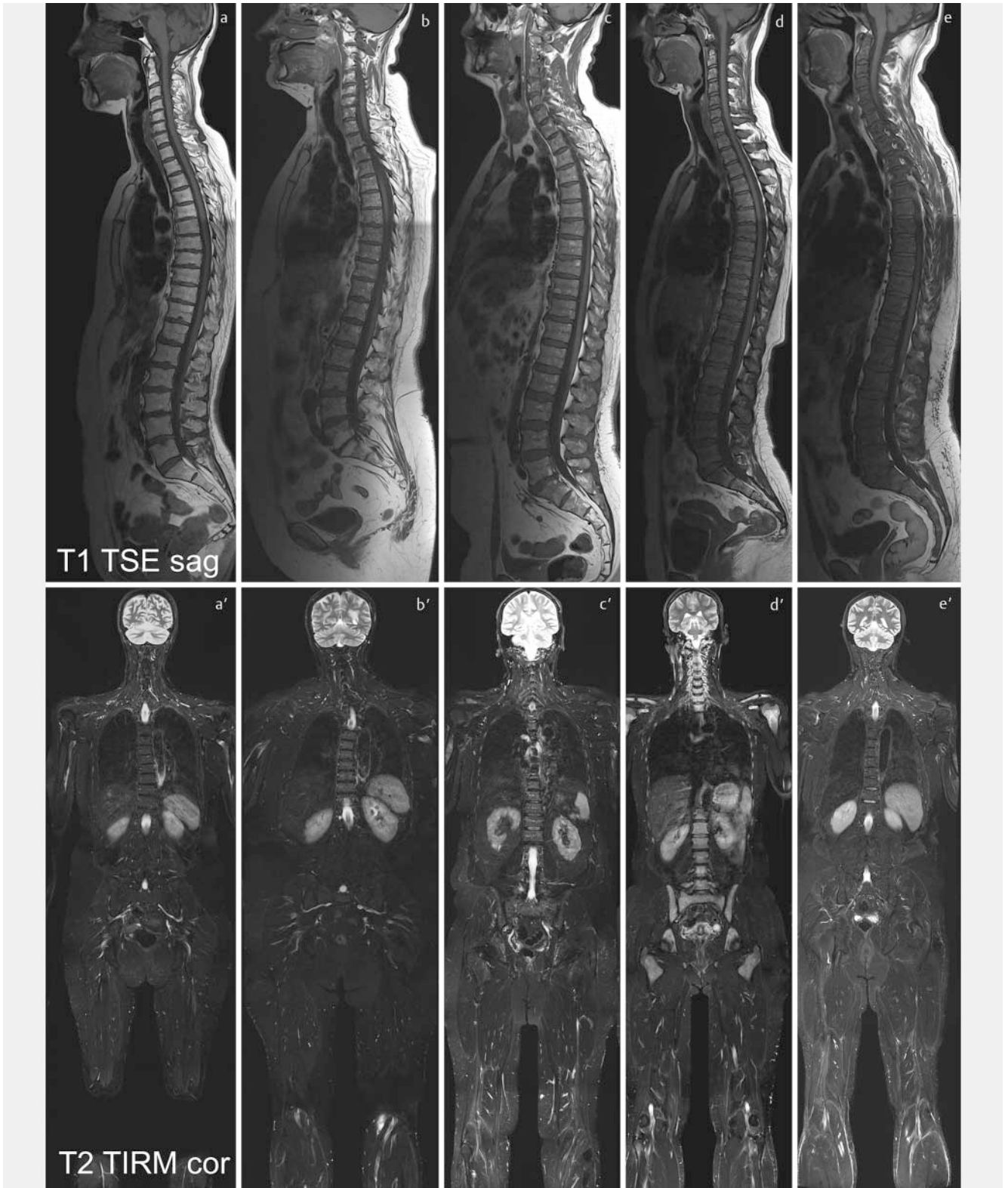
► **Abb. 3** Multifokaler kleinfleckiger Befall des Schädels: Klassischer „Schrotschuss-Schädel“ in der lateralen Röntgenaufnahme **a**, mit korrespondierenden Osteolysen in der CT (sagittale Rekonstruktion, **b**). Erhöhte Sensitivität der CT: Die Osteolyse im Os ilium und ischiadicum rechts ist in der Initialbefundung der Röntgen-Beckenübersichtsaufnahme a. p. nicht detektiert worden **c**, in der axialen CT sieht man bereits die Destruktion der Kortikalis **d**.

tion der MRT, auch hinsichtlich der zukünftigen Regelung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

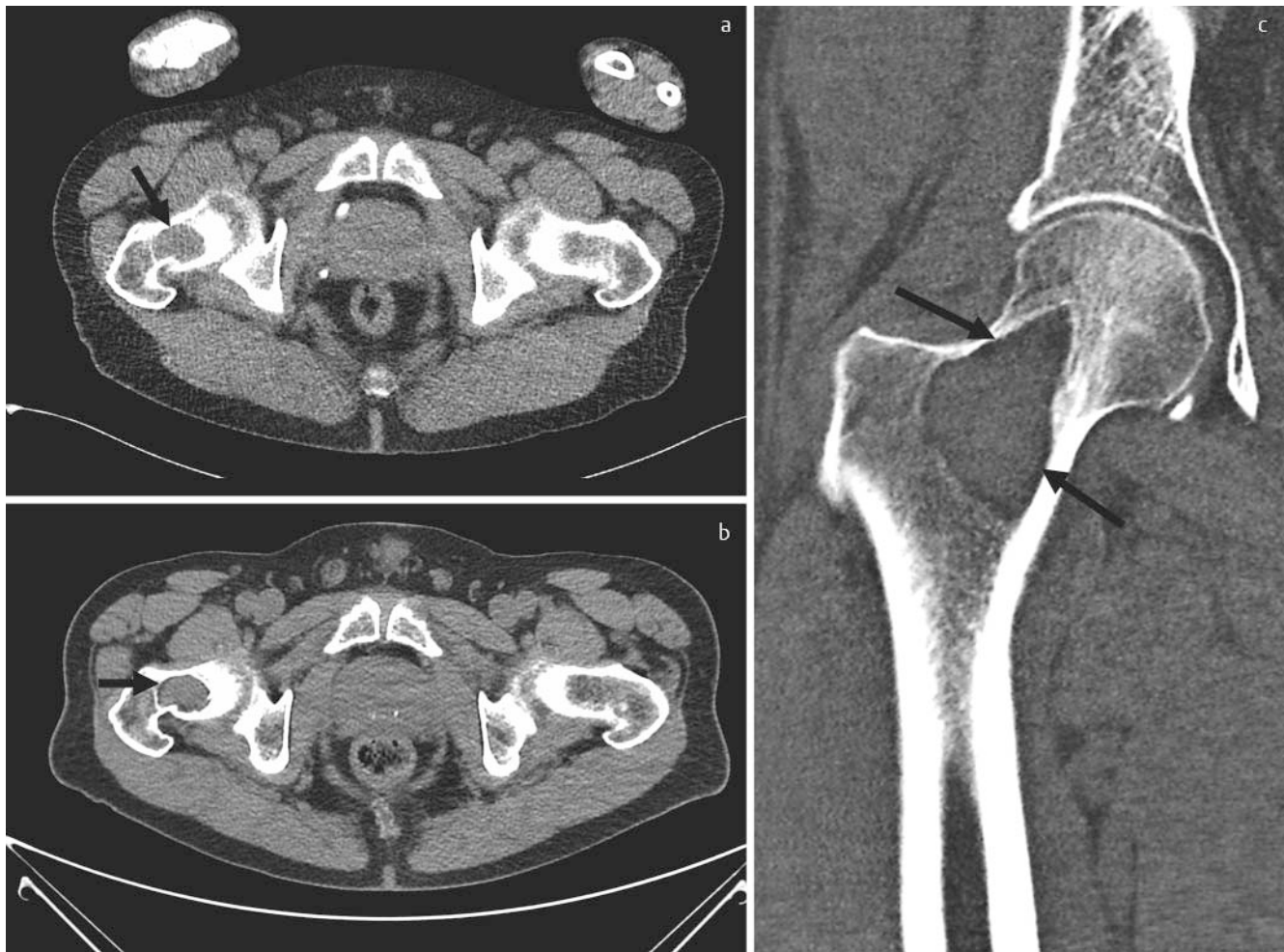
## Stellung der MRT

In der MRT können fokale und diffuse Infiltrationsmuster des multiplen Myeloms nachgewiesen werden (► **Abb. 4**), die Hinweise auf die Tumormasse geben und mit zytogenetischen Risikofaktoren assoziiert sein können [26, 27]. Über T1w- und T2TIRM-Signalalterationen werden von normalem Knochenmark (► **Abb. 4a**) mit steigender diffuser Infiltration ein Salz & Pfeffer-Muster (► **Abb. 4b**), ein moderater (► **Abb. 4c**) und ausgeprägter Befall (► **Abb. 4d**) unterschieden. Die Schädigung des mineralisierten Knochens korreliert dabei oft nicht mit der Ausprägung des in der MRT sichtbaren Knochenmarkbefalls. Wie oben bereits diskutiert, spricht die Studienlage für eine prognostische Relevanz

eines fokalen Befalls, sodass die betreffenden Patienten mit nachgewiesenem höherem Risikoprofil nun eher behandelt werden können. Die MRT wird daher von Experten in der initialen Diagnostik bei v. a. smoldering Myelom empfohlen [28]. Zum vollständigen Staging ist, wenn möglich, eine Ganzkörper-MRT einer Wirbelsäulen-MRT vorzuziehen, um relevante extraaxiale Läsionen nicht zu übersehen [29]. Wir empfehlen die Akquisition einer koronaren T1w sowie koronaren T2-TIRM/STIR, jeweils vom Kopf bis unterhalb der Knie, die überlappend je nach Größe des Patienten in z. B. 6 Blöcken akquiriert und anschließend zusammengefügt („composed“) werden. Zusätzlich sollte eine T1w der Wirbelsäule sagittal zum Protokoll gehören. Die diffusionsgewichtete Bildgebung kann die Befundung vor allem im Verlauf unterstützen und ist in unserem Institut bereits viele Jahre etabliert ( $b = 50$  und  $b = 800 \text{ s/mm}^2$ ). Protokollvorschläge inklusive Sequenzparameter sind unter [www.dkfz.de/en/radiologie/research/Imaging\\_in\\_mo](http://www.dkfz.de/en/radiologie/research/Imaging_in_mo)



► **Abb. 4** Befallsmuster in der MRT bei diffuser Infiltration des Knochenmarks nach Baur et al. (Röfo, 1996 [33]) jeweils anhand von Ausschnitten der sagittalen (sag) T1w-TSE der Wirbelsäule und der koronaren (cor) T2-TIRM-Sequenz (Kopf bis proximaler Unterschenkel): **a** normales Knochenmarksignal; **b** Salz-und-Pfeffer Muster mit fleckigen Signal-Inhomogenitäten in der T1w ohne wesentliche Signalsteigerung in der T2TIRM **b'** als mögliches Korrelat eines geringen Befalls; **c** eher flächenhafte T1w-Signalminderung, jedoch noch hyperintens zur Bandscheibe mit Signalanhebung in der TIRM, definiert einen moderaten diffusen Befall **c'**; **d** Ein ausgeprägter Befall („severe“) stellt sich mit T1w-Signalminderung und deutlicher Signalsteigerung in der TIRM **d'**. Die T1w-Signalabsenkung **e** ohne Signalsteigerung in der TIRM **e'** ist in diesem Fall morphologisches Korrelat eines Patienten mit zellreichem Knochenmark bei myelodysplastischem Syndrom.



► **Abb. 5** Eine große Osteolyse im rechten Schenkelhals („Pfeil“, **a** axiale CT) zeigt 5 Monate nach Therapieende ein „Halo-Phänomen“, einen Fettsaum nach Retraktion des Weichteilanteils der Läsion an der Innenseite der Sklerose-Zone als Zeichen des Therapieansprechens („Pfeile“ **b**), Vergrößerung in koronarer Schnittführung **c**.

noclonal\_plasma\_cell\_disorders einzusehen. Bei Verdacht auf intraspinale Beteiligung oder eine Gefährdung des Rückenmarks sind ergänzende Sequenzen in axialer Schnittführung empfehlenswert.

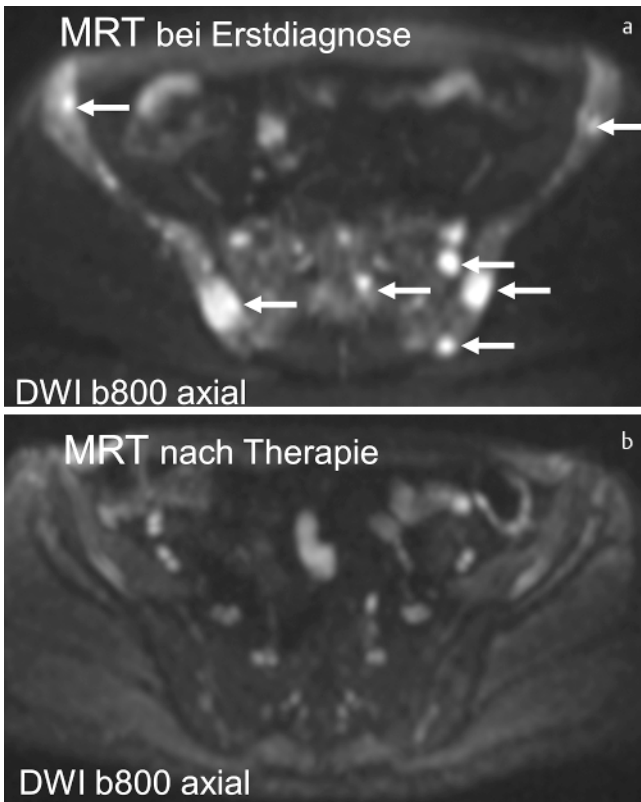
Die EMN empfiehlt die Durchführung der MRT allerdings nur bei asymptomatischen Patienten ohne Nachweis einer Osteolyse in der CT. Je nach Verfügbarkeit und Finanzierungsmöglichkeiten kann ebenfalls die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zur Beurteilung von Knochenläsionen angewendet werden [4].

Ein diffuser Knochenmarkbefall ohne zusätzliche fokale Läsionen zeigt zwar ein erhöhtes Progressionsrisiko an, bleibt aber bis auf weiteres keine eigenständige Therapieindikation. Allerdings wird bei diffusem Befallsmuster, einer solitären fokalen Läsion oder bei unklaren Befunden eine kurzfristige Verlaufskontrolle nach 3 bis 6 Monaten empfohlen [3, 30, 31]. Bei Progression in der MRT gilt der Patient als symptomatisch. Bei Patienten mit V. a. ein solitäres Plasmozytom sollte ein zusätzlicher Befall an anderer Stelle mit allen verfügbaren Methoden einschließlich der MRT ausgeschlossen werden [32].

Eine standardisierte systematische Befundung ist noch in der Entwicklung und sollte zur besseren Vergleichbarkeit angestrebt werden. Führt man sich vor Augen, wie vielfältig die Befallsmuster, die Morphologie einzelner Läsionen und ggf. die resultierenden Komplikationen sind, wird offenkundig, wie ehrgeizig dieses Unterfangen ist. Der Aufwand hierfür wird den Einsatz interaktiv zu bedienender Software unabdingbar machen.

### Oder doch lieber eine PET/CT?

Der große Vorteil der PET/CT ist die Verknüpfung der anatomischen Information mit funktioneller Information. Bisher klinisch und in Studien etabliert ist die Verwendung von  $^{18}\text{F}$ -FDG als radioaktiv markiertem Tracer. Die Sensitivität der Untersuchung ist deutlich besser als die des konventionellen Skelett-Status [33]. Die Befürworter argumentieren mit einem gewissen Recht, dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET vorzugsweise Läsionen hoher Aktivität und Zelldichte und somit großer klinischer Relevanz aufdeckt. Ob sie hingegen anstelle statt in Ergänzung von CT oder MRT erfolgen sollte, mag bezweifelt werden, denn gegenüber diffusen Befalls-



► **Abb. 6** Response-Beurteilung mittels diffusionsgewichteter MRT: Abbildung multipler suspekter, hyperintenser Herdbefunde im Becken bei b800 in axialer Schnittführung **a** mit Auflösung nach Therapie **b**.



► **Abb. 7** Response-Beurteilung mittels PET: Maximum-Intensitäts-Projektion einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in sagittaler Rekonstruktion mit dem Nachweis multipler Herde („Pfeile“) vor Therapie **a**, bildmorphologisches Therapieansprechen 3 Monate nach autologer Stammzelltransplantation und vor Erhaltungstherapie **b**.

mustern ist sie wenig sensitiv. Die CT-Komponente der PET/CT sollte als diagnostisches GK-Skelett-Protokoll (einschließlich der erforderlichen multiplanaren Rekonstruktionen) durchgeführt werden, sodass eine gesonderte Skelett-CT entfallen kann.

Ein systematischer Review zur aktuellen Studienlage zum Vergleich von GK-MRT und PET/CT kommt zu dem Ergebnis, dass die MRT sensitiver, aber weniger spezifisch hinsichtlich der Detektion von Läsionen ist [34]. Eine therapieinduzierte Response ist jedoch mit der PET/CT früher erkennbar als in der MRT. Bei letzterer können persistierende Läsionen schwer zu beurteilen sein, besonders da erfolgreich therapierte Herde bei konstanter Größe eine starke Zunahme der Signalintensität auf T2w- und diffusionsgewichteten Aufnahmen zeigen können [35, 36]. Mehrere Studien unterstreichen die prognostische Bedeutung PET-positiver Läsionen sowohl in der Initialdiagnostik als auch im Rezidiv [37, 38]. Der routinemäßige Einsatz der PET/CT bei allen neu diagnostizierten Patienten ist allerdings nicht etabliert und auch derzeit in der Versorgung in Deutschland für die Verlaufskontrolle nicht zugelassen. Allerdings können die diagnostischen Zusatzinformationen sinnvoll sein, z. B. bei extramedullärem Befall und hypo- oder asekretorischen Erkrankungsformen, bei denen das Therapiemonitoring nicht anhand serologischer Parameter gewährleistet werden kann [39, 40]. Die IMWG empfiehlt die PET/CT, wenn der Skelett-Status negativ und die MRT nicht verfügbar ist [41].

## Beurteilung des Therapieansprechens

Für die Verlaufskontrolle und Therapiebeurteilung gibt es keine eindeutigen Handlungsanweisungen. Ein Rezidiv in Form von neuen oder größenprogredienten Läsionen kann mittels Skelett-Status, MRT oder (PET/CT) erfasst werden [42]. In der Verlaufsbeurteilung des fokalen Befalls eignen sich serielle GK-Niedrigdosis-CT-Untersuchungen [43]. Die native GK-MRT kann, wo verfügbar, für die Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden [39], wengleich die IMWG aufgrund vieler falsch positiver Befunde bisher mit ihren Empfehlungen eher zurückhaltend ist [32]. Die morphologischen Änderungen beim Ansprechen auf eine Therapie unterscheiden sich grundlegend von denen bei Knochenmetastasen solider Tumoren. So zählt eine knöcherne Durchbauung einer Osteolyse auch nach erfolgreicher Behandlung zu den Ausnahmen; eher sieht man eine schärfere Begrenzung oder eine Rand-Sklerosierung, die in der MRT signalarm imponiert. In der CT nimmt der Inhalt einer Osteolyse, zunächst in der Regel muskelsodens, infolge einer Therapie messbar ab und nimmt wasser- oder sogar fettäquivalente Dichtewerte an. Bei sehr großen Osteolysen beobachtet man oft ein sog. „Halo-Phänomen“ (► **Abb. 5**): Eine Retraktion des Weichteilanteils der Läsion mit der Ausbildung eines fettäquivalenten Saums zwischen ihm und dem neu ausgebildeten sklerotischen Randsaum. Die MRT zeigt teils eine Angleichung der Signalintensität an das umgebende Knochenmark, teils eine starke Zunahme in T2w-STIR/TIRM oder





► **Abb. 8** Unterscheidung zwischen Osteoporose und multiplem Myelom: Niedrigdosis-Ganzkörper-CT in sagittaler Rekonstruktion mit **a** osteoporer Knochenstruktur bei seniler Osteoporose und **b** mutmaßlich durch das Myelom bedingter Knochenstruktur-Rarefizierung mit multiplen Osteolysen (Pfeile markieren Läsionen der Wirbelsäule und des Sternums).

diffusionsgewichteten Sequenzen, ggf. begleitet von einer Zunahme des Diffusionskoeffizienten ADC (► **Abb. 2b, c**). In mehrdeutigen Fällen ist eine Klärung der Vitalität der Läsion nur mithilfe von Gd-haltigen Kontrastmitteln möglich, die ansonsten bei der Diagnostik des Myeloms nicht routinemäßig verwendet werden (► **Abb. 2d**). Die Anwendung dynamischer kontrastmittelgestützter Sequenzen kann durch qualitative Kurvenauswertung sowie Bestimmung und Vergleich quantitativer Parameter zusätzliche Informationen bezüglich Vitalität und Therapieansprechen geben [44]. Gerade auch im Lichte der aktuellen Debatte um die Notwendigkeit und mögliche Risiken ist die Verwendung Gd-haltiger MR-Kontrastmittel außerhalb von Studien jeweils individuell zu diskutieren. In diesem Zusammenhang wird das Potenzial der diffusionsgewichteten Bildgebung sehr positiv bewertet. Signalunterschiede zwischen gesundem und befallenen Knochenmark (► **Abb. 6a**) können die Sensitivität der MRT ohne KM-Gabe noch verbessern [44]. Die Normalisierung bei Therapieansprechen kann ebenfalls die Verlaufsbeurteilung unterstützen (► **Abb. 6b**) [39, 45, 46]. Am einfachsten schließlich ist die Beur-

► **Tab. 1** Checkliste für die Befundung von CT und MRT bei Patienten mit multiplem Myelom.

CT	MRT
Beurteilung der Knochenfeinstruktur (► <b>Abb. 3, 5, 8</b> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osteolyse</li> <li>▪ Osteopenie</li> <li>▪ (pathologische) Fraktur</li> </ul> Lagekontrolle einliegender Fremdmaterialien (Osteosynthese, Stabilisierung etc.) Lockerungszeichen?	Fokale Befallsmuster (► <b>Abb. 2</b> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 1 fokale T1w- hypointense und T2TIRM- hyperintense Läsion im Knochenmark</li> <li>▪ Markraumbefall der langen Röhrenknochen → Abgrenzung eines therapiepflichtigen Myeloms von seinen Vorstufen MGUS/SMM</li> <li>▪ Unifokalität versus Multifokalität → ggf. entscheidend, ob eine lokale Therapie sinnvoll ist (solitäres Plasmozytom)</li> <li>▪ spinale Beteiligung (► <b>Abb. 9c</b>) → je nach Symptomen ggf. Notfallindikation (Radiatio)</li> </ul>
	Beurteilung des diffusen Befalls (► <b>Abb. 4</b> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ normales Knochenmarksignal</li> <li>▪ Salz- und Pfeffer-Muster</li> <li>▪ moderater Befall</li> <li>▪ ausgeprägter Befall („severe“)</li> </ul>
Extraossärer Befall <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weichteilherde</li> <li>▪ Lymphome</li> </ul>	Extraossärer Befall (► <b>Abb. 9a, b</b> ) → prognostisch ungünstig
Stabilitätsgefährdung? (► <b>Abb. 5</b> ) → ggf. orthopädisches Konsil	Fokale Läsion mit Kontakt zur Kortikalis oder V. a. Stabilitätsgefährdung? → CT in Full-Dose-Protokoll zur Beurteilung der korrespondierenden Osteolyse
Morphologische Zeichen der Response nach Therapie (► <b>Abb. 5</b> )	Morphologische Zeichen der Response nach Therapie (► <b>Abb. 2</b> )

teilung des diffusen Markraumbefalls bei erhaltener Spongiosa bzw. bei Herden in den fetthaltigen Markräumen langer Röhrenknochen. Bei ersterem normalisiert sich die Signalintensität in T1w, STIR/TIRM und diffusionsgewichteten Sequenzen, letztere nehmen an Größe ab oder bilden sich vollständig zurück. Zeichen eines fehlenden Ansprechens bzw. einer Progression sind das Ausbleiben einer der beschriebenen Reaktionen und natürlich eine Zunahme an Dichte, Größe oder Unschärfe der Begrenzung. Anhand quantitativer ADC-Karten kann die diffuse Infiltration besser objektiviert werden; zugleich haben sie zu einem besseren Verständnis von therapieinduzierten Veränderungen beigetragen [47].

Aufgrund neuer Therapieoptionen wurden auch die Responsekriterien durch die IMWG angepasst. Zur Einteilung anhand des Nachweises von monoklonalem Protein und aberranten Plasmazellen in CR (Komplettremission), VGPR (very good partial response), PR (partial response) und PD (Progress) kommt ergänzend die Beurteilung der minimalen Resterkrankung (MRD) hinzu. Hierbei kommen neue technische Methoden wie „Next Generation“-



► **Abb. 9** Extraossärer und Kortikalis-überschreitender Myelom-Befall: In der T2w-TIRM in koronarer Schnittführung hyperintense Weichteilraumforderung des rechten Oberschenkels **a** und paravertebral rechts **b**, zusätzlich fokale Läsionen im Becken und einer Rippe („Pfeile“). Spinaler Notfall bei Infiltration des Spinalkanals und Affektion von Rückenmark und Nervenwurzeln links thorakal (**c**, T2w axial).

Durchflusszytometrie und „Next-Generation-Sequencing“ zum Einsatz. So beschreibt eine Kategorie z. B. die Kombination einer negativen Bildgebung, in diesem Fall der PET/CT, mit einem MRD-negativem Befund entweder in der Durchflusszytometrie oder der Sequenzierung („Imaging + MRD-negativ“). Hierfür sollen alle Läsionen mit initial erhöhtem Tracer-Uptake entweder verschwunden oder der messbare SUV (Standardized Uptake Value) kleiner als der Wert des mediastinalen Blutpools oder des umgebenden Gewebes sein (► **Abb. 7**) [48, 49]. Die IMWG wählt aufgrund der aktuellen Studienlage hier die Verlaufsbeurteilung mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, weil ein Monitoring der Krankheitsaktivität über die Änderung des FDG-Uptakes analog dem Response-Assessment beim Lymphom leichter möglich ist als anhand der Morphologie der Osteolysen (s. o.) [49, 50]. Aufgrund der Versorgungssituation in Deutschland ist diese Neuerung zwar derzeit noch problematisch, da in den meisten Fällen keine Baseline-Untersuchungen vorliegen werden, sie hat aber das Potenzial, die Diagnostik entsprechend zu reformieren, da die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT künftig eine größere Rolle im Management des multiplen Myeloms spielen wird. Bislang haben die Informationen zur MRD

noch keinen Einfluss auf die Therapieindikation, werden aber im Rahmen klinischer Studien untersucht [4].

## Klinische Grenzfälle und „Pitfalls“

Die Beurteilung und klare Diagnosestellung können in einigen Fällen erschwert sein. Die Osteoporose mit Fraktur gilt zwar nicht mehr als krankheitsdefinierend, aber eine inhomogene, „fleckige“ Erscheinungsform einer Osteoporose kann durchaus kleine Osteolysen vortäuschen (► **Abb. 8**). Ob eine Osteopenie ursächlich durch das Myelom bedingt wird, ist mit der Bildgebung häufig nicht zu beurteilen, jedoch kann eine weichteildichte Infiltration gegenüber führend fettigem Knochenmark zwischen den Trabekeln auch in der CT gesehen werden, wenn diese infolge eines sehr weitmaschigen Trabekelwerks „durchscheint“. Auch die Abgrenzung von z. B. degenerativen Zysten zu Osteolysen ist wichtig. Der Vergleich mit Voraufnahmen und das Vorliegen eines Sklerosesaums bei Zysten kann zur Unterscheidung beitragen.

Ein hyperzelluläres Knochenmark kann bei jüngeren Patienten (< 50 Jahren) sowohl einer Manifestation des Myeloms als auch eines physiologischen hämatopoetischen Knochenmarks entsprechen. Eine CT kann die Markraumfiltration bestätigen und ggf. eine Arrosion der inneren Kortikalis („Scalloping“) aufzeigen, was für eine maligne Genese sprechen würde. Dieselbe Problematik kann sich nach Therapie in Form von einem „Rebound“ durch Re-Population roten Knochenmarks zeigen, insbesondere wenn Wachstumsfaktoren eingesetzt wurden. Da eine Therapieindikation selbstverständlich nicht nur auf der Bildgebung basiert, müssen die Befunde in Zusammenschau mit den klinischen und serologischen Parametern bewertet werden. In allen Fällen ist es daher hilfreich, ausreichende Informationen zu Nebenerkrankungen (z. B. myelodysplastisches Syndrom, ► **Abb. 4e**) oder Therapie zu akquirieren.

Unklar bleibt bislang auch, wie Läsionen nach Therapie zu bewerten sind oder in welchem zeitlichen Rahmen eine Heilung erfolgt. Therapierte Herdbefunde zeigen in der Diffusions-MRT oftmals einen T2-„shine-through“-Effekt im Sinne einer starken Zunahme der T2-Signalintensität (s. o. ► **Abb. 2**).

In ► **Tab. 1** sind abschließend die Fragestellungen als Checkliste zusammengefasst, die nach einer CT bzw. MRT-Untersuchung eines Patienten mit multiplem Myelom durch den Radiologen zu beantworten sind.

## Fazit der internationalen Leitlinien

- Die Ganzkörper-Niedrigdosis-CT wird als neuer Standard in der initialen Diagnostik zur Detektion von Osteolysen anstelle des Röntgen-Skelett-Status nach dem „Pariser Schema“ durch ESMO und EMN empfohlen.
- Die Detektion von fokalen Läsionen bei intaktem mineralisiertem Knochen mittels nativer Ganzkörper-MRT ist aus Expertensicht therapieentscheidend (Indikation in Leitlinien bisher nur unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei negativem CT-Befund, in Abhängigkeit der Verfügbarkeit).

- Der <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT wird durch die Definition einer minimalen Resterkrankung nach Therapie eine größere Rolle zukommen.
- Mit Spannung werden die deutschen Leitlinien hierzu erwartet, die sich im Moment in der Vorbereitung befinden. Da in Deutschland die GK-MRT und PET/CT außerhalb von Studienzentren keine Routine-Untersuchungen darstellen, sind für die Umsetzung in der Breite dringend Anstrengungen für eine Vergütung erforderlich.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology* 2003; 121: 749–757
- [2] Seckinger A, Hose D. Interaction between myeloma cells and bone tissue. *Der Radiologe* 2014; 54: 545–550
- [3] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15: e538–e548
- [4] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28 (Suppl. 4): iv52–iv61
- [5] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England journal of medicine* 2006; 354: 1362–1369
- [6] Bhutani M, Landgren O. Imaging in smoldering (asymptomatic) multiple myeloma/. Past, present and future. *Der Radiologe* 2014; 54: 572, 4–81
- [7] Mai EK, Goldschmidt H. Clinical features and treatment of multiple myeloma. *Der Radiologe* 2014; 54: 538–544
- [8] Rahmouni A, Divine M, Mathieu D et al. Detection of multiple myeloma involving the spine: efficacy of fat-suppression and contrast-enhanced MR imaging. *American journal of roentgenology* 1993; 160: 1049–1052
- [9] Baur-Melnyk A, Buhmann S, Durr HR et al. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *European journal of radiology* 2005; 55: 56–63
- [10] Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1995; 13: 251–256
- [11] 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. *British journal of haematology* 1999; 104: 723–729
- [12] 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 1606–1610
- [13] Kastritis E, Mouloupoulos 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
- [14] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854
- [15] Durie BG, Kyle RA, Belch A et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The hematology journal: the official journal of the European Haematology Association/EHA* 2003; 4: 379–398
- [16] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 3412–3420
- [17] Bannas P, Kroger N, Adam G et al. Modern imaging techniques in patients with multiple myeloma. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2013; 185: 26–33
- [18] Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European journal of radiology* 2005; 54: 289–297
- [19] Kropil P, Fenk R, Fritz LB et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European radiology* 2008; 18: 51–58
- [20] 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. *British journal of haematology* 2013; 162: 50–61
- [21] Wolf MB, Murray F, Kilk K et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *European journal of radiology* 2014; 83: 1222–1230
- [22] Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood cancer journal* 2017; 7: e599
- [23] 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
- [24] Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2017; 15: 230–269
- [25] Nanni C, Zamagni E, Celli M et al. The value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients. *Clinical nuclear medicine* 2013; 38: e74–e79
- [26] Baur A, Stabler A, Bartl R et al. Infiltration patterns of plasmacytomas in magnetic resonance tomography. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1996; 164: 457–463
- [27] Mai EK, Hielscher T, Kloth JK et al. Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology. *European radiology* 2016; 26: 3939–3948
- [28] 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
- [29] Bauerle 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
- [30] Weber DM, Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *British journal of haematology* 1997; 97: 810–814
- [31] Dimopoulos MA, Mouloupoulos A, Smith T et al. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *The American journal of medicine* 1993; 94: 57–61
- [32] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 657–664

- [33] 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
- [34] Gariani J, Westerland O, Natas S et al. Comparison of whole body magnetic resonance imaging (WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT ((18)F-FDG PET/CT) in patients with myeloma: Systematic review of diagnostic performance. *Critical reviews in oncology/hematology* 2018; 124: 66–72
- [35] 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. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 5 (5): 479–492
- [36] Derlin T, Peldschus K, Munster S et al. Comparative diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *European radiology* 2013; 23: 570–578
- [37] 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
- [38] Bartel TB, Haessler J, Brown TL 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
- [39] Chantry A, Kazmi M, Barrington S et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *British journal of haematology* 2017; 178: 380–393
- [40] Zamagni E, Tacchetti P, Terragna C et al. Multiple myeloma: disease response assessment. *Expert review of hematology* 2016; 9 (9): 831–837
- [41] Cavo M, Terpos E, Nanni C et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology* 2017; 18: e206–e217
- [42] Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30: 1005–1017
- [43] 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
- [44] Dutoit JC, Verstraete KL. Whole-body MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, and diffusion-weighted imaging for the staging of multiple myeloma. *Skeletal radiology* 2017; 46: 733–750
- [45] Messiou C, Collins DJ, Morgan VA et al. Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility. *European radiology* 2011; 21: 1713–1718
- [46] Messiou C, Giles S, Collins DJ et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *The British journal of radiology* 2012; 85: e1198–e1203
- [47] Koutoulidis V, Fontara S, Terpos E et al. Quantitative Diffusion-weighted Imaging of the Bone Marrow: An Adjunct Tool for the Diagnosis of a Diffuse MR Imaging Pattern in Patients with Multiple Myeloma. *Radiology* 2017; 282: 484–493
- [48] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–4695
- [49] Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2016; 17: e328–e346
- [50] Moreau P, Attal M, Caillot D et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 2911–2918