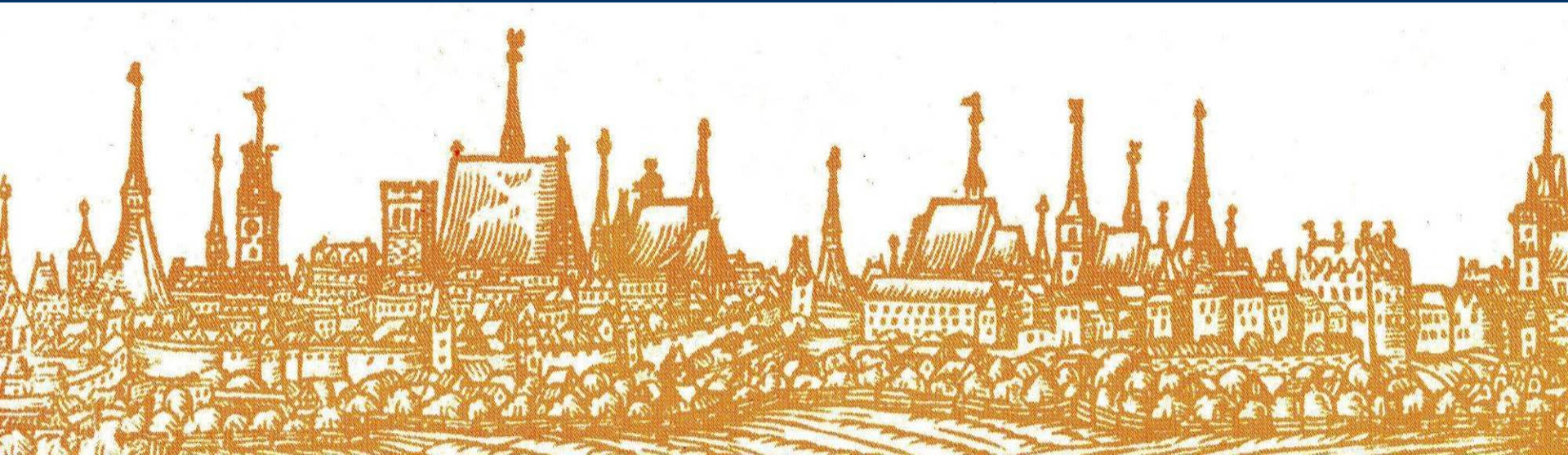


# INDIKACE A SROVNÁNÍ PŘÍNOSU 18F-FDG PET/CT, MRI A CT VYŠETŘENÍ U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

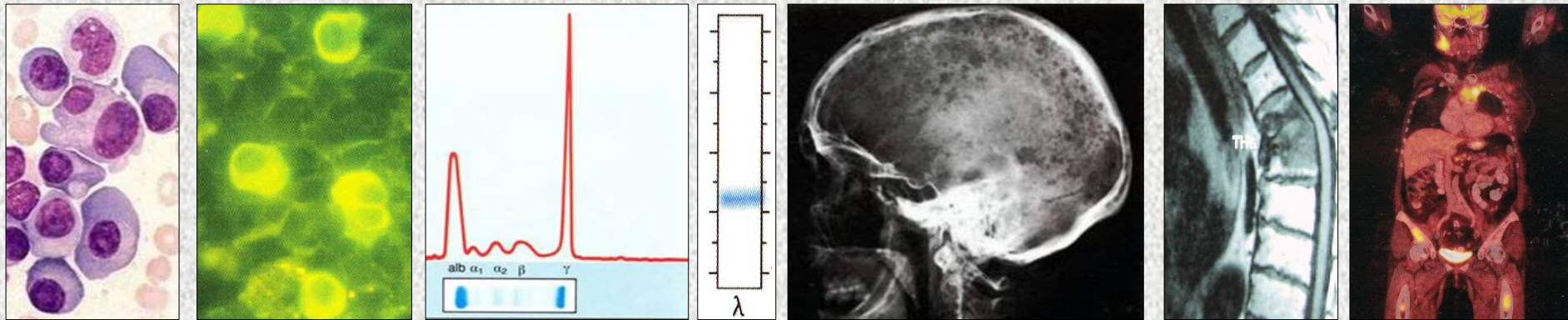
V. Ščudla, M. Mysliveček, M. Heřman, J. Bačovský

*III. interní klinika, KNM a Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc*

*Mikulov IV/2010*



# MNOHOČETNÝ MYELOM



**MM – plazmocelulární neoplázie s akumulací maligního plazmocelulárního klonu v KD vyznačující se charakteristickým postižením skeletu (MKN) v důsledku:**

- **dysbalance** mezi zvýšenou aktivitou OKL a sníženou funkcí OBL zprostředkovanou specifickými cytokiny / chemokiny
- **disharmonie** kostní homeostázy a remodelace s rozpřažením osteoformace/osteoresorpce
- ❖ **výsledkem je kostní deficit**  
⇒ **kombinace OSP a FOKÁLNÍ OSTEOLÝZY**



# MG - DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA (IMWG, 2003)

	<b>MM</b> • 3 kritéria • IB-III A/B	<b>D-MM (I-A)</b> • 3 kritéria • Ne-MM, MGNV, SP	<b>Solit. kostní plazmocyto</b>	<b>MGNV</b> • 3 kritéria • ne – AL
<b>1. Pb KD</b> - plazmocyto/histol.	<b>&gt; 10%</b> ev. pos.	<b>10 – 30 %</b>	<b>&lt; 10 %</b> Plazmocyto (histol.)	<b>&lt; 10 %</b> neg.
<b>2. MIG – S a/nebo U</b>	<b>Pos.</b>	<b>Pos.</b>	<b>Neg.</b> , nebo IgG < 35.0 g/l IgA < 20.0 U-B-J < 1.0 g/den (↓ po aktinoter.)	<b>Pos.</b> IgG < 30.0 g/l IgA < 20.0 U-B-J < 1.0 g/den
<b>3. Dysfunkce orgánu při MM (ROTI)</b> <b>C</b> • S-Ca > 2,8 (mmol/l) <b>R</b> • S-kreatinin > 177 µmol/l <b>A</b> • Hb < 100 g/l <b>B</b> • osteolyt. léze a/nebo OSP s kompr. frakturami	<b>Pos. (&gt; 1)</b> • • • •	<b>Neg./“mírné“ CRAB</b> Neg. Neg. Neg.	<b>Neg.</b> N N N	<b>Neg.</b> N N N
	•	<b>Neg.(KR) ev. 1 léze (KR, MR/CT, PET)</b>	<b>1 léze (KR,MR,PET)</b>	<b>Neg. (KR,MR,PET)</b>
• S-albumin • Pokles norm. S-Ig • PC-PI (%) • <b>PROGRESE</b>	N-↓ + ↑-N <b>Posit.</b>	N-↓ ± ↓-N (< 1%) <b>Stabilita→progrese</b>	N - ↓-N <b>Stabilita→progrese?</b>	N ± Nízký <b>Stabilita</b>

## □ KONVENČNÍ RADIOGRAFIE SKELETU

- Dříve „zlatý standard“ v diagnostice MM (MKN)
- Malá citlivost (~ 65%), negativita u „symptomatických“ MM  
- nevhodnost pro hodnocení léčby ⇒ **NOVÉ ZM**
- ❖ **WBKR** – „LD-radiografie (*Statscan*) – vysoká kvalita, ~ 5 min.

## □ VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE (spirální CT)

- **WB CT** – multidetektorová CT (MDCT) s 3D rekonstrukcí

## □ MRI

- **WB MRI** – sekvenční multidetektorová analýza

## □ RADIONUKLIDOVÁ SCINTIGRAFIE

- **<sup>99</sup>Tc-MIBI**
- **18F-FDG PET**

## □ HYBRIDNÍ ZM

- **18F-FDG PET/CT**
- **18F-FDG PET/MR (?)**

## ❖ **IMWG, 2009: ZATÍM CHYBÍ KONSENZUÁLNÍ A STANDARDIZOVANÝ PROTOKOL PRO ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY U MM**

- při diagnóze → v průběhu → progresi MM (*Dimopoulos M, 2009*)



## □ KRS

❖ tradiční, stále základní,  
ne již „zlatý standard“

- limitací nízká senzitivita -  
„falešná negativita“

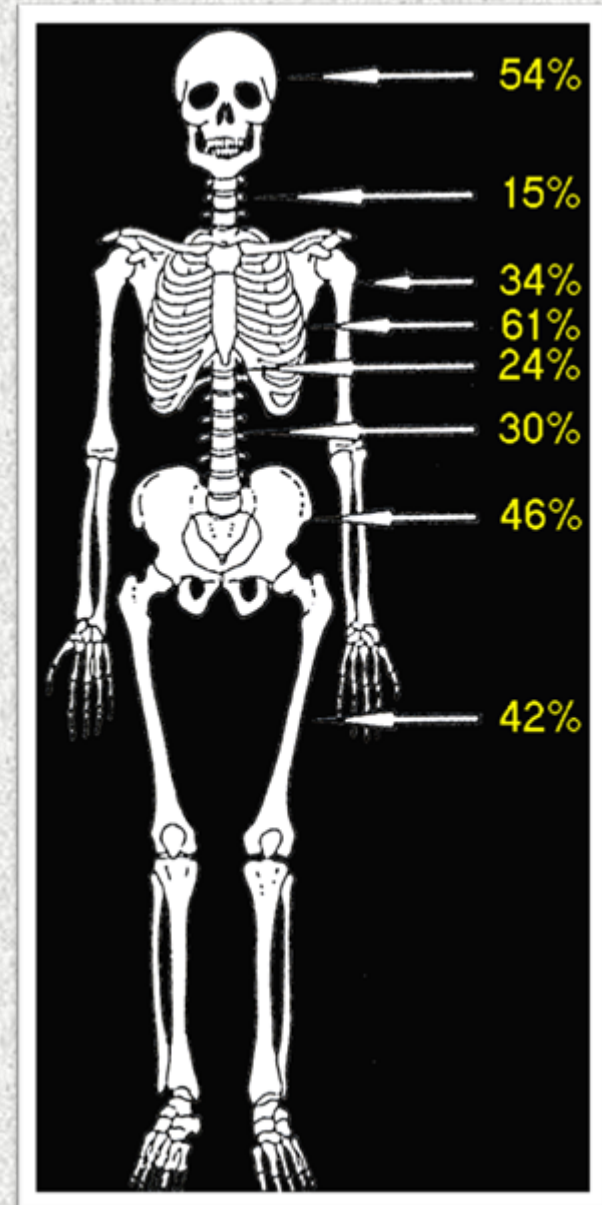
(> 30-50% ztráta trabek. kosti)

- vyšetření - axiálního skeletu + bol. oblastí
- počet, velikost a umístění osteolyt. lézí  
- trabekul./kortikál. lézí
- intramedul. difuzní léze bez detekce
- OSP (~ 20%), SP, patol. fraktury
- osteosklerotické léze
- ❖ PF -  $\geq 1$  léze – *progrese do 8 měsíců*

➤ IMWG dg. kritéria

➤ Stádium I-III dle D-S

- „podhodnocení MKN“ v časně fázi



# MKN – výpočetní tomografie (CT)

## □ CT skeletu (*spirální*), 3D rekonstrukce

### ➤ Rychlé, cílené vyšetření, lokalizované kostní léze

- již časně malé osteolyt. léze., osteopenie
- oblasti kritické kostní destrukce a fraktur  
- vyšetření oblasti kostní bolestivosti  
s negativitou KR
- jen omezená záchytnost infiltrat. změn  
v KD bez destrukce trabekul. kosti
- EM propagace
- Urgentní CT páteře – při susp. kompresi  
míchy (*nedostupnost a kontraindikace MRI*)

### ➤ Přesné zaměření

- radioterapie, CT-asistované biopsie
- vertebroplastika
- radiační zátěž 1.3 – 3x (až 10x) > než KRS!

## WB-CT



## □ MULTIDETEKTOROVÁ WB-LD CT (MD-LD CT)

- nejcitlivější, léze < 5mm, lepší než MRI, PET
- může nahradit KRS v diagnostice, stážování  
MM, navíc i sledování průběhu MM („restaging“)
- skeletální CT bez „kontrastní látky“



- **MRI – nový „zlatý standard“ (?) - vyš. volby: páteř, pánev, sternum**
  - **slabinou: lebka, žebra, klíční kosti**
- **časná detekce MM – postižení KD ještě před destrukcí kosti**
  - **EM šíření** - *extraoseální, epidurální, leptomeningeální*
    - **komprese míchy a míšních kořenů**
- **T1/T2 + STIR, kontrast (gadolinium)**
  - o. fokální (52%), o.difuzní (28%), o.smíšený (14%), o.normální (8%)
- **Vysoká citlivost – MM-dg ~ 80%**
  - ložiskové léze > 2 mm
  - **MRI pozitivita ve st. I u ~ 30 (50%)** → časná progrese ↓ EFS → zahájit terapii
    - *ISS 1-2 + difuzní MRI ↓ OS (28 vs 61 měs.)*
    - *DS III – normální MRI (24%), ↑KR, ↑OS*
    - *↑nádor. masa: ↑BMPC, ↑LDH, ↓Hb*
    - *o. fokální vs. difuzní – OS 51 vs. 24 měs.*
- **Nízká specifita – „nepatognomonický“ obraz**
  - **reakt. hyperplázie KD** – sepse, OMF, anémie ....
  - **depozice** – AL, Fe (hemosideróza) ...



## □ MRI – PŘÍNOS U MM

- Změna KS u ~ 25%
- Rozpoznání čerstvé komprese - ↓ výšky + edém KD
  - odlišení běžné OSP od MM-infiltrace
  - cílenost – aktinoterapie a biopsie
  - urgentní MRI – u susp. komprese míchy a fraktury obratle, před kyfoplastikou
- MRI páteře by měla být udělána i při KRS
  - vždy při negativitě KRS

## □ HODNOCENÍ LÉČBY

- Nutný dostatečný odstup (9-12 měs.) – MRI nevýhodné
- Léčebná odezva – „rekonverze“ tukové tkáně, N - ↓ signál T2
  - o. difuzní, ne o. fokální či o. smíšený
  - Norm. MRI po ASCT u ~ 35% - ↑ EFS a ↑ OS
  - MRI (event. CT) vhodné pro monitorování odezvy u EM mas
- **Progrese** - ↑ počet, velikost lož. změn, difuzní obraz, EM šíření
  - ❖ **Falešná pozitivita** – rekonverze KD po G-CSF (1 měs.), polék. nekróza/zánět, myelofibróza

❖ Oproti KR, CT, MIBI a PET/CT ⇒ nulová radiační zátěž!



# KLINICKÝ STÁŽOVACÍ SYSTÉM MM DLE D-S rozšířený o MRI

(Baur A, Cancer 2002;95:1334-45)

## ❖ Stádium I:

- **Hb** > 100 g/l, **Ca** ≤ 2.9 mmol/l
- **IgG** < 50 g/l, **IgA** < 30 g/l, **B-J** urie < 4 g/den
- **KRS**: normální nebo solitární KP

❑ **MRI: páteř bez fokální léze a bez difuzní infiltrace**

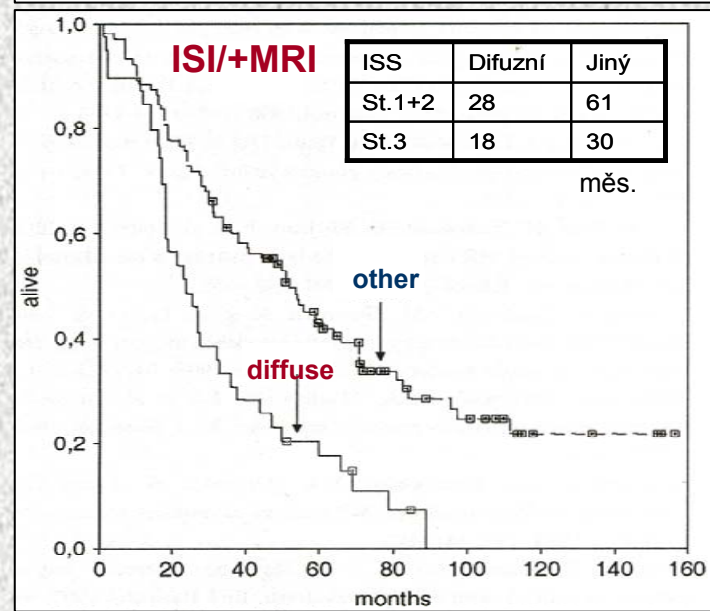
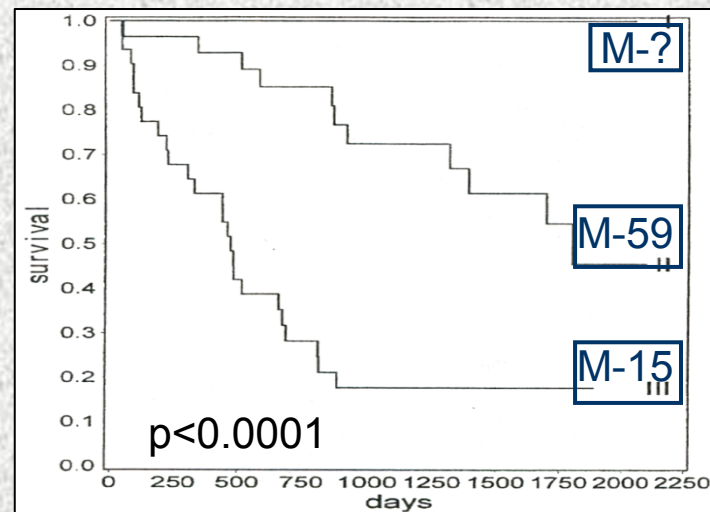
## ❖ Stádium II: Nesplňuje kritéria stádia I a III

## ❖ Stádium III:

- **Hb** < 85 g/l, **Ca** > 2.9 mmol/l
- **IgG** > 70 g/l, **IgA** > 50 g/l, **B-J** urie > 12 g/d
- **KRS** – pokročilé osteolytické a mnohočetné léze / fraktury

❑ **MRI: > 10 fokálních lézí, nebo významná difuzní infiltrace**

## DURIE-SALMON+MRI



- **WB-MRI – celotělová sekvenční multidetektorová analýza** (McHugh, 2007)
  - Skórovací systém“ (0-3), 10 oblastí těla, 0-30 bodů  
0 – negat., 1 – ložisko, 2-> 1 ložisko, 3 – dif. změny
  - **WB-MRI – mnohem citlivější než KRS – výjimkou lebka** (Mechl M, 2007)
    - senzitivita 70-89%, specificita 80-83%
  - ❖ **Detekce lézí < 10 mm** (event. 3-5 mm)
    - komplementární informace ke KRS
    - indikací je normální KRS - pozitivita 80 vs 54%: Ø skóre 14,6 vs 4,9
    - lebka – nadále KR (vícekanálová hlavová cívka?)
    - stážování u NS-MM
    - **diagnostika:** avask. nekróza hlavice femoru, AL-depozit, kardiomyopatie
    - **MGNV** – pozitivita u ~ 8% - dg. DMM (st. I)
  - ❖ **Zdá se, že je-li dostupné WB-MRI – může být jedinou ZM pro dg. + stážování MM** (Zamagni, 2007)
    - ne ale ideální pro opakovaná vyšetření ⇒ vyš. volby spíše PET/CT (Seppänen M, 2008)
- **WB-DWI – celotělová „diffuse weighted“ MRI** (Pans, 2007)
  - výpočet koeficientu difuse všech lézí před/po léčbě
- **DCE-MRI – dynamická „contrast enhanced“ MRI** (Hillngass J, 2007)
  - detekce funkčních změn mikrocirkulace v KD po léčbě
  - korelace s angiogenesou v KD
  - hodnocení aktivity a léčebné odezvy (Benocizumab)



## □ FDG-PET/CT

- **Integrace PET (akumulace 18F-FDG My.bb.) a CT**
  - celotělová **funkční a morfologická informace**
  - přesná **anatomická** lokalizace IM a EM lézí
    - časný průkaz fokálních (> 6-10 mm) a difuzních změn v KD a EMD
  - hodnocení **aktivity** MM – *aktivní vs staré léze*
  - senzitivita 85-93%, specificita ~ 90%
    - pozitivita MM-Dg ~ 72%
  - **falešná pozitivita** – *zánět/infekce, pooperační změny, tromboflebitida, rekonverze KD po G-CSF*
  - **falešná negativita** – *difuzní infiltrativní změny, velmi malé léze v KD*
    - vyšetření lebky
    - *do několika hodin po efekt. léčbě!*
- **Diagnóza NS/oligosekreční formy MM, SP**
  - **PET/CT + KRS ~ 80% MM-Dg**
  - stádium MM (D-S PLUS)
- **Monitorování léčby – KR→NR, progrese, EM relaps**
  - persistence pozitivity → „high risk“ – časný relaps a ↓ OS!
  - po ASCT neg. u 65% ≥ VGPR

*Dg. osteonekrózy mandibuly, nikoliv hlavičky femoru*

- **Velmi efektivní celotělové/komplementární vyšetření u MM, zejména u nejednoznačných, diskrepantních klinických a laboratorních nálezů**

# MM – stážovací systém DURIE-SALMON PLUS

(Durie BGM, J Nucl Med 2002;43:1457-1463, Baur A, Cancer 2002;95:1334-1345)

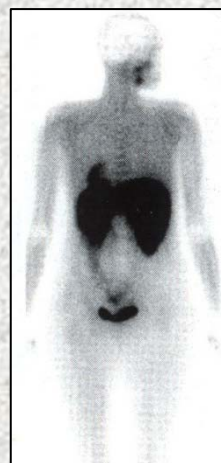
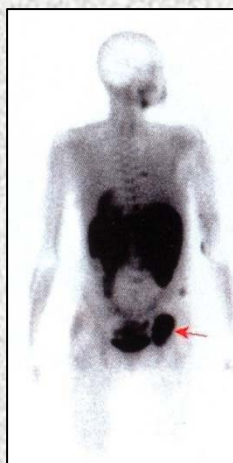
<b>KLASIFIKACE D-S PLUS</b>	<b>MRI a/nebo FDG-PET/CT (falešná negativita KRS)</b>
<input type="checkbox"/> <b>MGNV</b>	<b>NEGATIVNÍ</b>
<input type="checkbox"/> <b>MM st. I-A</b> (doutnající/asymptomatický)	<b>1 léze (SP) a /nebo nenápadné změny</b>
<input type="checkbox"/> <b>MM</b> • <b>St. I-B</b>  • <b>St. II-A/B</b>  • <b>St. III-A/B</b>	• < 5 ložisk. lézí / a nebo mírné difuzní změny • 5-20 ložisk. lézí zřejmé difuzní změny • > 20 ložisk. lézí výrazné difuzní změny
➤ <b>Podstádium</b> • <b>A</b> • <b>B</b>	• žádné extramedul. projevy (EMD), S-kreatinin < 170µmol/L • přítomnost EMD, S-kreatinin > 170µmol/L
• EMD v relapsu je častá s normálním vyš. KD • Monitorování průběhu u NS / B-J a hyposekretorického typu MM • <b>Citlivější v inic. fázi MM → rozlišení MGNV – DMM – RMM a zlepšení odlišení st.II. vs III.</b>	



# MM – $^{99m}\text{Tc}$ – MIBI - SCINTIGRAFIE

## $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (před léčbou)

(akumulace v mitochondriích viabilních Pb)



před léčbou

po léčbě

### Význam:

- **lokalizace, biol. aktivita a rozsah nádor. tkáně**
  - difuzní, fokální a kombin. typ akumulace
- **záchyt solitárních, fokálních lézí >1 cm**
  - stádium MM
- **vysoká senzitivita (92%) a specifita (96%)**
- **detekce EM lézí**
- **sledování aktivity a rozsahu MM po léčbě**
  - KR-PR-NR-relaps
- **prediktivní význam – léč. odezva, OS**
- **indikace u RTG negativních bolestivých lézí**

❑ **Jednoduchý, pohotovový a senzitivní ukazatel rozsahu a biologické aktivity MM**

❖ **alternativou při nedostupnosti FDG-PET/CT**

## □ KRS – nízká senzitivita, ale:

- lepší než MRI v detekci osteolyt. lézí (87 vs. 79%)
  - žebra, dlouhé kosti HKK a DKK
  - rizika zlomenin
- citlivější než MRI a PET/CT v detekci osteolyt. lézí lebky
- citlivější u 8% stavů s negativitou PET/CT

## □ MD-LDCT

- citlivější než KRS, MRI a PET
  - detekce osteolyt. lézí < 5 mm
  - zhodnocení rizika zlomenin
  - odlišení maligní vs. benigní komprese

## □ MRI

- KRS – 52% fokální pozitivita MRI u negativity KRS
  - páteř, pánev, sternum
- PET/CT - MRI citlivější u 20-30% infiltrativního/difuzního a drobnoložiskového poškození páteře a pánve (?)
  - obdobná citlivost v detekci fokálních změn páteře a pánve
- MIBI – nižší citlivost než MRI



### □ **FDG-PET/CT – citlivější než:**

- **MRI** u 10-30% fokálních lézí apendikul. skeletu a EM ložisek
  - nikoliv infiltrat. změny v KD páteře
- **MIBI** v detekci **fokálních** lézí a hodnocení aktivity MM
  - nikoliv ale vizualizace **difuzního** postižení KD
- **KRS** o 25-65%, včetně 19% s negativitou KRS

❖ změna stádia (D-S, ISI) u ~ 30% MM

➤ **FDG-PET/CT – ideální screeningová ZM → aktivita MM (PET) a kostní destrukce (CT)** (*Durie, 2006*)

□ **<sup>99</sup>Tc-MIBI** – navzdory nízké detekci fokálních lézí zůstává nejrychlejší, nejdostupnější, nejlevnější technikou celotělového vyšetření ⇒ alternativa PET/CT při jeho nemožnosti (*Fonti, 2007*)

□ Diskuse, je-li lepší WB-MRI nebo FDG-PET/CT není s konečnou platností uzavřena

❖ perspektiva PET/MRI (?) ⇒ ↑ dg. přesnost, ↓ radiační zátěž

## □ MGNV

### ➤ Negativita ZM (KR, WB-MRI, PET/CT, MIBI)

- umožňuje odlišení asympt. MM a hraničních stavů
  - IMWG kritéria nevyhraněná, event. patol. klinický/biochemický nález
- patologický nález MRI → „evolving“ MGNV či SMM → krátký PFS
  - ale normální MRI (50% MM – st. I) nevylučuje MM
  - MRI difuzní změny – nízká specifita
- MRI – dlouhodobé sledování MGNV
  - **cave:** hyperaktivní KD (*anémie, G-CSF, hyperregenerace KD*)
- Tc-MIBI středně intenzivní difuzní a fokální → pozitivita vylučuje MGNV

## □ SMM (asymptomatický MM, st. I-A)

- bez léčby stabilita ~ 2-3 roky
- abnormální MRI u 30-50% (*infiltrace KD → difuzní obraz*)
  - prediktor časně progresse → terapie
  - progresse < 2 roky ~ 50% posit., ~ 5% MRI negat.
- FDG-PET/CT – u SMM obvykle negativní (difuzní uspořádání My.bb.)

## □ SP skeletu

- u většiny přes eradikaci/aktinoterapii vývin MM → okultní ložiska při KRS
- MRI páteře – 30% fokální léze
- MRI – nezbytná součást diagnostiky u SP
- PET/CT – citlivější než MRI u EMD



# MKN – srovnání významu zobrazovacích metod *(Lütje S, 2009)*

	KRS	MDCT	WB-MRI	PET/CT	Tc-MIBI
<b>SENZITIVITA</b>	○ / ●	● ●	● ● ●	● ● ●	● ●
<b>ANATOMICKÁ LOKALIZACE</b>	●	● ●	● ● ●	● ●	●
<b>AKTIVITA MM</b>	○	○	○	● ●	●
Léze < 1cm	● / ○	● ● (<5mm)	●	●	●
Fokální léze	●	●	● ●	● ● ●	● / ● ●
Difuzní léze	●	●	● ● ●	● ●	● ● ●
<b>ČASNÁ Dg.</b>	○	○	●	● ● ●	● ●
Kostní dřeň	○	● / ○	● ●	●	●
Osteolytické léze	● / ○	● ●	●	● ●	○
<b>ODLIŠENÍ MGNV vs MM</b>	○	○	● ●	● ●	●
<b>LÉČEBNÁ ODEZVA</b>	○	○	● / ○	● ●	●
<b>DOSTUPNOST</b>	● ● ●	●	○ / ●	●	● ●
<b>ČASOVÁ NÁROČNOST</b>	○	○	● ● ●	● ●	● ●
<b>RADIAČNÍ ZÁTĚŽ</b>	●	● ● ●	○	●	○
<b>CENA</b>	○	● / ○	● ●	● ● ●	● ●

# MKN – ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI

- ❑ **KR** – stále tradičně základní vyšetření při Dg/relapsu MM (*IMWG, 2009*)
  - **RTG lebky** – vždy doplnit u WB-MRI a FDG-PET/CT (*Zamagni, 2007*)
- ❑ **MRI – páteře a pánve** – při negat. KRS a susp. kompresi míchy (*IMWG, 2009*)
  - provést vždy → nový „zlatý standard“ (*Zamagni, 2007*)
  - **WB-MRI** – při negativě KRS a PET/CT ⇒ detekce infiltrat./dif. infiltrace KD
- ❑ **FDG-PET/CT**
  - **IMWG, 2009** – zatím nedoporučeno pro iniciální vyšetření v rutinní praxi (?)
    - **výběrově** při negativě ost. ZM ⇒ zpřesnění EM progresu a aktivity MM
  - **RECENTNÍ STUDIE – standardní vyšetření** (*Zamagni, 2007, Lütje, 2009, Durie, 2006*)
    - **celotělové**, přesné zhodnocení lokalizace a aktivity MM procesu
      - včetně EM a periferního skeletu
    - citlivé hodnocení **léčebné odezvy**
  - **KOMBINACE – FDG-PET/CT + MRI páteře/pánve** - ↑ senzitivity akt. MM na 92% (*Zamagni, 2007*)

**❑ ZATÍM CHYBÍ VŠEOBECNĚ PLATNÝ KONSENZUS PRO VYŠETŘENÍ MKN** ⇒ individuální řešení podle aktuální situace a možností pracoviště