

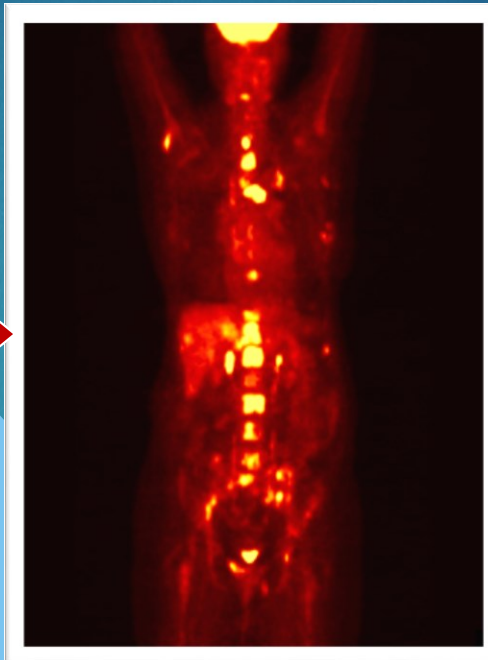
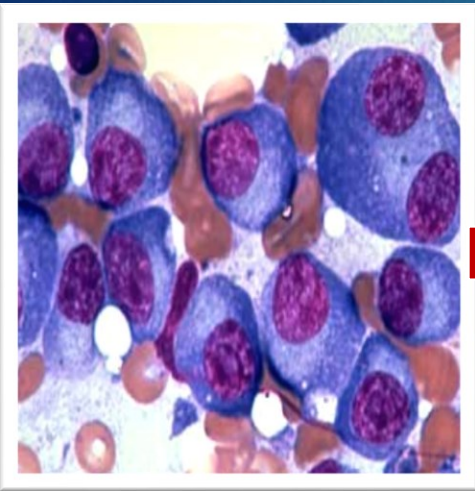
Aktuální postavení 18F – FDG PET/CT v diagnostice a monitorování mnohočetného myelomu

Doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.
HOK, LF a FN Olomouc

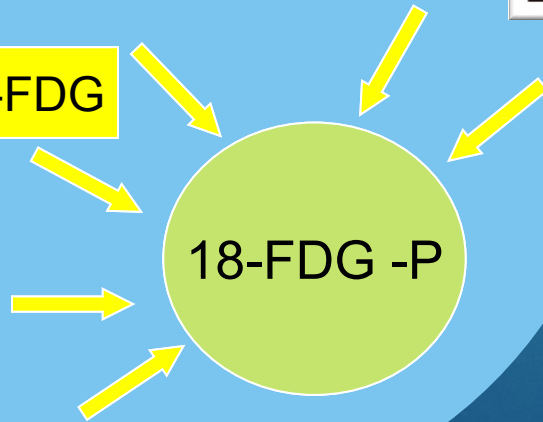
Doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, PhD.
Klinika nukleární medicíny, LF a FN Olomouc

Mikulov 11. 4. 2015

18F-FDG PET/CT



18-FDG



K detekci a monitorování myelomové kostní choroby jsou k dispozici různé zobrazovací metody jejichž optimální použití je důležité při klinickém rozhodování

- ▶ Regelink et al, 2013 srovnal moderní zobrazovací metody MRI, WBCT a PET/CT s konvenční radiografií skeletu .
- ▶ Nové zobrazovací metody měly větší senzitivitu než konvenční radiografie skeletu (WBXR)s průkazem více než 80% lézí. CT a MRI byly stejně senzitivní.

Zamagni et al, 2012, British Journal of Haematology „The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma”.

Silné a slabé stránky WBXR, WBCT, MRI a PET/CT

Strengths vs. weaknesses of WBXR, WBCT, MRI and PET/CT in multiple myeloma.

	Strengths	Weaknesses
WBXR	<ol style="list-style-type: none"> 1. Large field of view 2. Lowest cost 3. Radiation < CT + PET/CT 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low sensitivity (particularly in early disease stage) 2. Imaging time > CT or PET/CT
WBCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensitivity > WBXR 2. Fast entire body exploration 3. Optimal for compression fractures instability characterization 4. Cost < MRI or PET/CT 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radiation > WBXR (1.3-3x) 2. Suboptimal for intra-medullary lesions 3. Non-optimal to assess diffuse bone marrow involvement
MRI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Superior imaging modality for detection of diffuse bone marrow involvement 2. Sensitivity > WBXR or CT 3. Cost < PET/CT 4. No radiation 5. Optimal for brain and spinal cord imaging 6. Optimal for pathological fracture characterization 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Imaging time > WBXR or CT 2. Cost > WBXR or CT 3. Restricted field of view (FOV) 4. Availability
PET/CT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Optimal for extra-medullary disease assessment 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cost > WBXR, CT, MRI 2. Radiation > WBXR, CT, MRI 3. Sub-optimal for diffuse bone marrow involvement and skull lesions 4. False positive at bone marrow biopsy site 5. Availability

State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings.

[Eur J Radiol.](#) 2014 Dec;83(12):2203-23. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.09.012. Epub 2014 Sep 28.

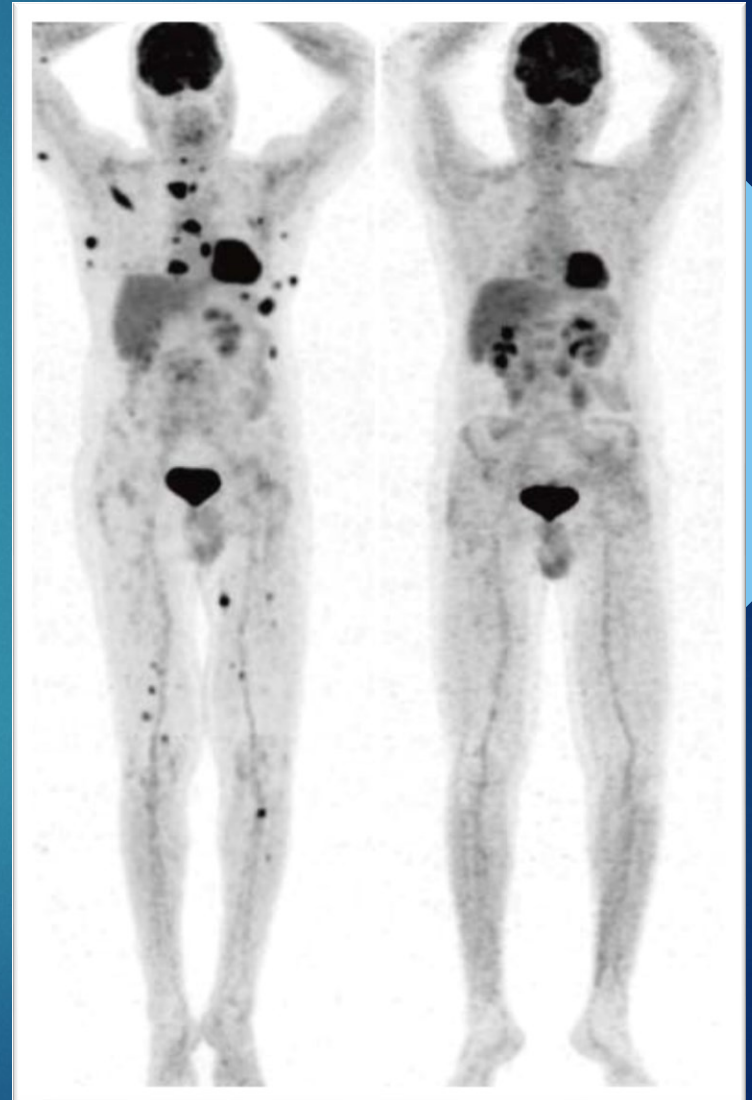
[Mesquich C](#)¹, [Fardanesh R](#)², [Tanenbaum L](#)², [Charl A](#)³, [Jagannath S](#)³, [Kostakoglu L](#)⁴

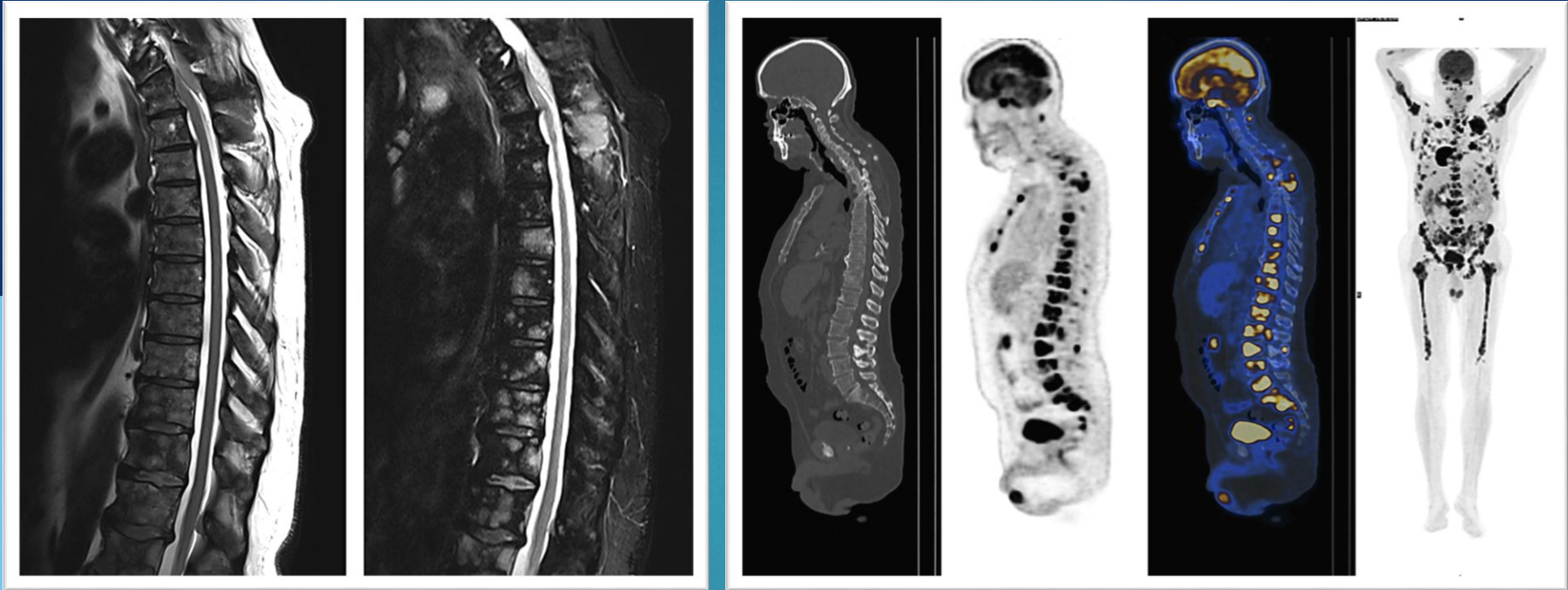
18F-FDG PET/CT

1. Detekuje hypermetabolismus léze jak intramedulární tak také extramedulární a stanoví jejich přesnou anatomickou lokalizaci.
2. FDG PET/CT je zobrazení funkční a morfologické
3. FDG PET/CT ve stážování MM. FDG PET/CT rozlišuje aktivní a fibrotické léze.
4. FDG PET/CT má prognostický význam u nově diagnostikovaných nemocných s MM.
5. FDG PET/CT hodnotí odpověď na léčbu. Přítomnost více než 3 PET fokálních lézí po prvním cyklu chemoterapie predikuje horší prognózu (Barlogie et.al, Total therapy)
6. FDG PET/CT hraje roli pro potvrzení kompletní remise (CR) u nemocných léčených novými léky a je důležitým nástrojem v monitorování léčených nemocných.
7. FDG PET/CT v dg. solitárního plasmocytomu
8. FDG PET/CT detekuje fokální zánětlivá ložiska a také sekundární primární malignity, které jsou u nemocných s MM často překvapivým nálezem.

FDG PET/CT je funkční zobrazovací technika

- ▶ **MRI a PET/CT jsou funkční zobrazovací metody, protože hodnotí mikro cirkulaci v kostní dřeni a difuzi intersticiální vody nebo vychytávání glukózy, jehož intenzita je markerem nádorové aktivity.**
- ▶ Konvenční radiografie skeletu (WBXR a CT jsou označovány jako morfologické zobrazovací metody, protože posuzují poškození minerální kosti indukované nádorovým klonem ale ne aktivitu nebo viabilitu nádorových buněk.





- MM st.IIIA, s mnohočetnými fokálními lézemi na MRI na sagitálním T2 váženém obraze.
- PET/CT ukazuje vysoký stupeň positivity s multifokálním postižením.

18F-FDG PET/CT ve stáždování MM

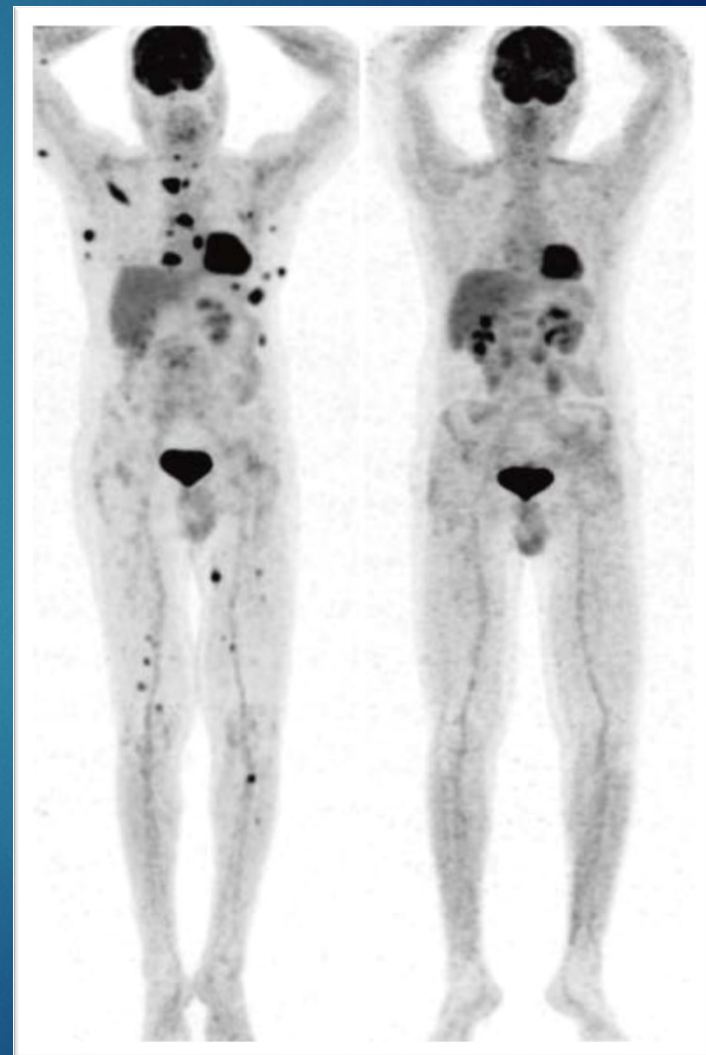
- ▶ U MGUS a doutnajícího MM bývá FDG PET/CT negativní.
- ▶ V jedné malé studii jen jeden nemocný ze 14 přešel po 8 mēšících sledování do aktivního MM (*Durie et al, 2002*).
- ▶ FDG PET/CT uplatňuje díky schopnosti identifikovat extramedulární aktivní léze u nemocných se suspektním solitárním plasmocytomem.
- ▶ Jsou v běhu studie, které se zabývají významem FDG PET/CT v predikci přechodu asymptomatického myelomu do aktivní fáze myelomu.
- ▶ V několika studiích umožnila PET/CT detekovat okultní kostní léze nebo měkkotkáňové masy a podstatně tak ovlivnila terapeutický přístup, tyto léze nebyly zachyceny na WBXR ani na MRI.

18-F FDG PET/CT prognostický význam

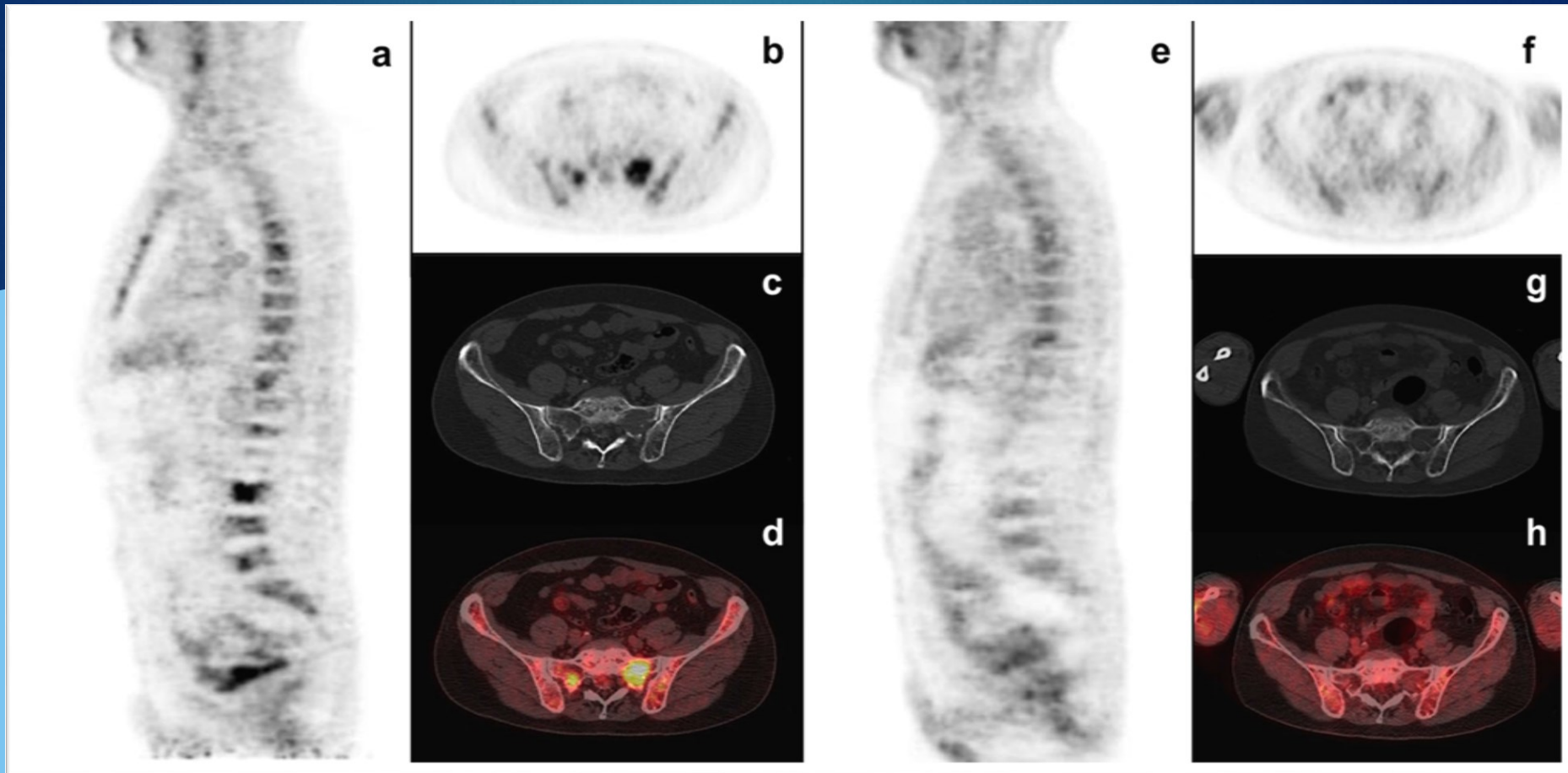
- ▶ Přítomnost více než 3 fokálních lézí (FLs; 44% of cases), a SUV >4.2, a extanedulární léze e (EMD; 6%) negativně ovlivňuje 4 letý interval do progresu (PFS; at least 3 FLs:50%, SUV>4.2:43%; přítomnost EMD: 28%)
- ▶ SUV>4.2 a EMD korelovaly také s kratším celkovým přežitím (OS; 4-roky v 77% a 66% respektive).
- ▶ Perzistence SUV >4.2 po indukční terapii predikovala kratší PFS.
- ▶ 3 měsíce po ASCT byla PET/CT negativní u 65% nemocných, čtyřletý interval PFS a OS byly u těchto pacientů delší oproti PET-pozitivním (PFS: 66% and OS:89%).
- ▶ V multivariační analýze jak EMD, tak také SUV>4.2 vstupně a přetrvávání positivity FDG po ASCT byly negativním znakem ovlivňujícím PFS.
- ▶ PET/CT pozitivita při stanovení diagnózy po indukci novými léky a následné ASCT je spolehlivým prediktorem prognózy MM.
- ▶ Vyšetření PET/CT po indukční terapii a následné ASCT může napomoci při vytváření individuálního terapeutického přístupu.

FDG PET/CT monitorování odpovědi na léčbu

- ▶ Normalizace PET/CT korelovala s dosažením dobré terapeutické odpovědi (*Zamagni et al, 2007; Bartel et al, 2009*)
- ▶ V jedné studii byla PET/CT hodnocena před 1. ASCT a po ní. Kompletní suprese fokálních lézí znamenala delší PFS a OS. PET-negativita předcházela dosažení konvenčně definované CR, zatímco normalizace MRI byla dosažena později (*Bartel et al, 2009*)
- ▶ V jiné studii přetrvávání vysoké metabolické aktivity v nádorové lézi bylo časnou předpovědí horšího PFS po ASCT, zatímco negativita PET/CT po transplantaci byla příznivým nezávislým prognostickým faktorem s prodlouženým OS.
- ▶ PET/CT byla zkoumána jako způsob monitorování léčebné odpovědi a předpovědi průběhu onemocnění. (*Cerci et al, 2010; Terasawa et al, 2010*).



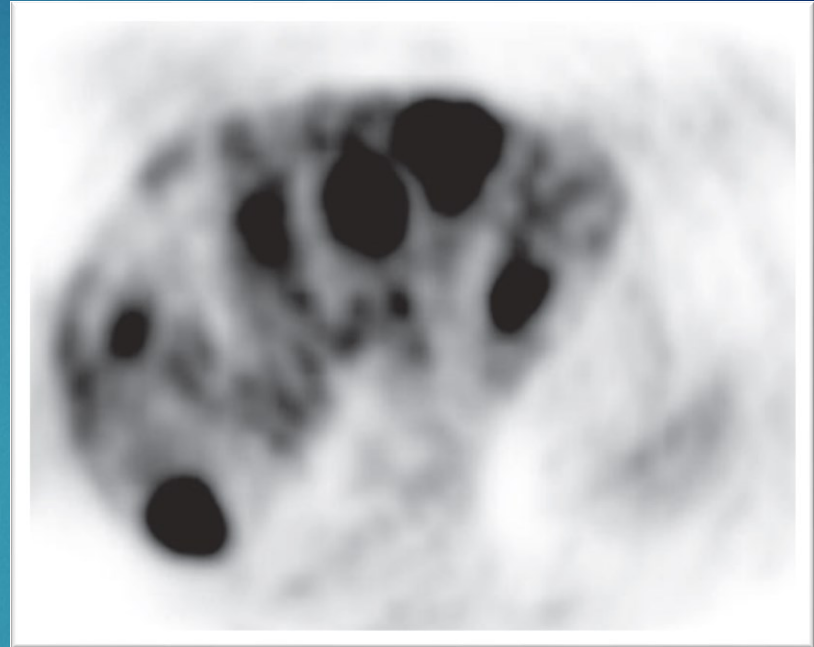
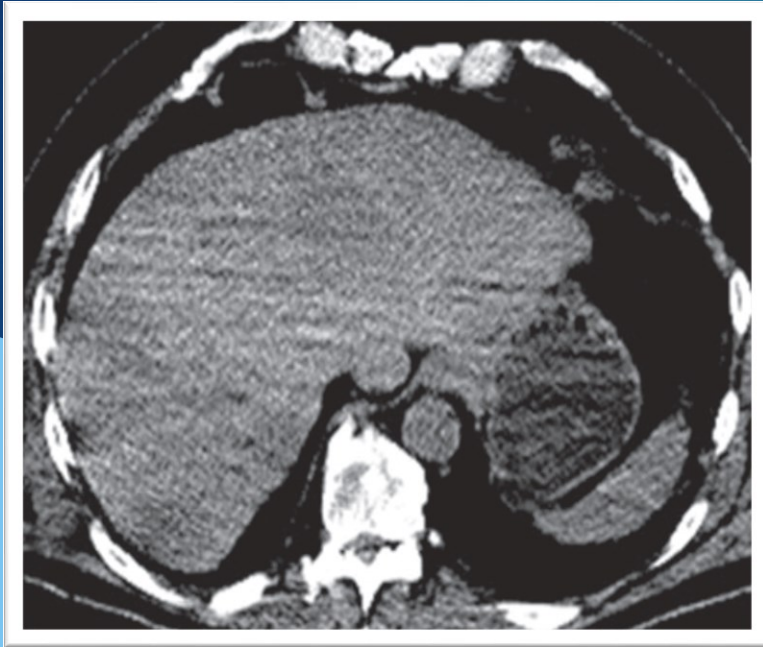
18F-FDG PET/CT při posuzování terapeutické odpovědi před a po 8xVMP



18-F FDG PET/CT po 1.cyklu indukční terapie

- ▶ Přítomnost více než 3 PET pozitivních fokálních lézí po 1. cyklu indukční terapie v rámci Total therapy 3 cohort, indikuje horší prognózu.
- ▶ Toto platí zvláště pro skupinu 15 % vysoce rizikových pacientů s GEP pozitivním rizikovým profilem, OS byla u těchto nemocných méně než 2 roky.

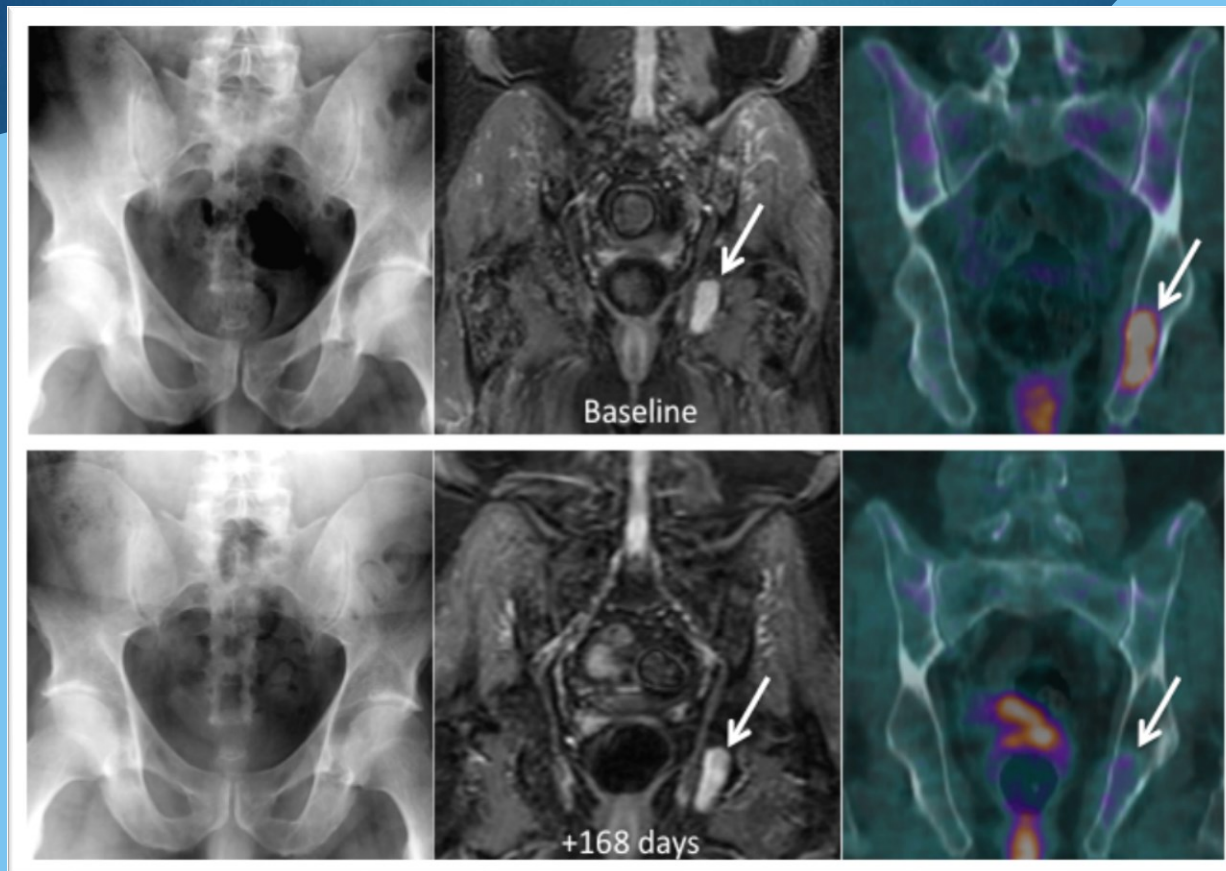
FDG PET/CT prokazuje extraoseální postižení



Left – axial unenhanced CT image shows faint hypodense lesions in the liver; right – axial PET image shows multiple foci of intense FDG uptake within the liver.

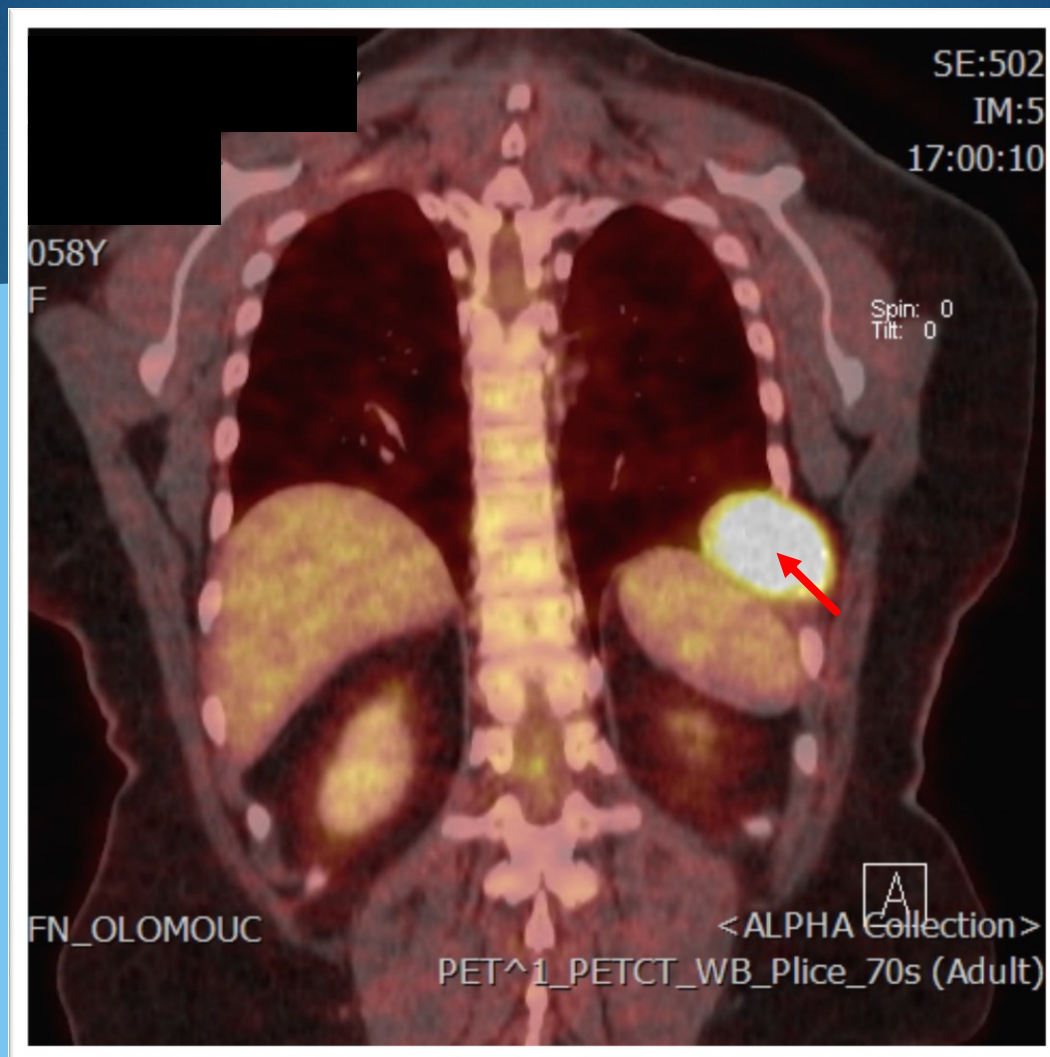
Solitární plasmocytom

- ▶ MRI a PET/CT jsou užitečnou zobrazovací metodou ke stanovení diagnózy solitárního plasmocytomu a uplatňují se také ve sledování nemocných.



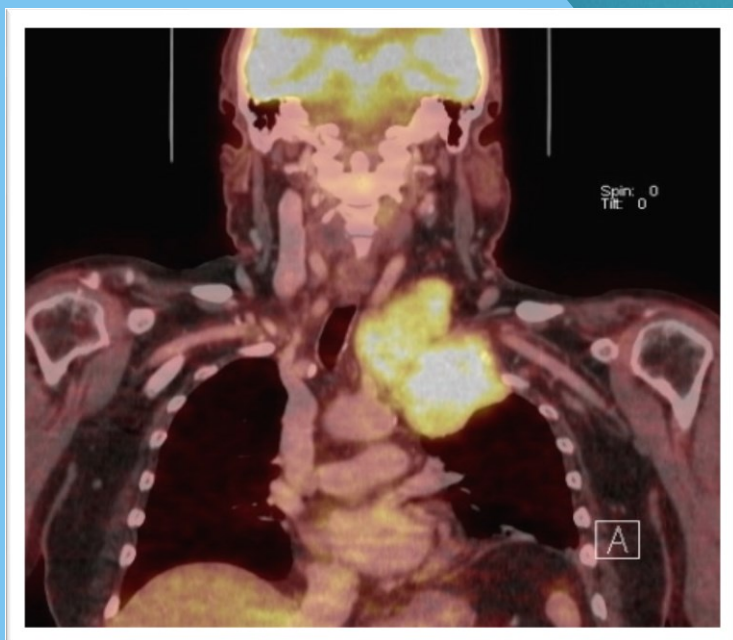
Bartel, T.B. et al, Blood 2009 'F18-FDG positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma.

Solitární plasmocytom 9. žebra vlevo



Generalizace solitárního plasmocytomu

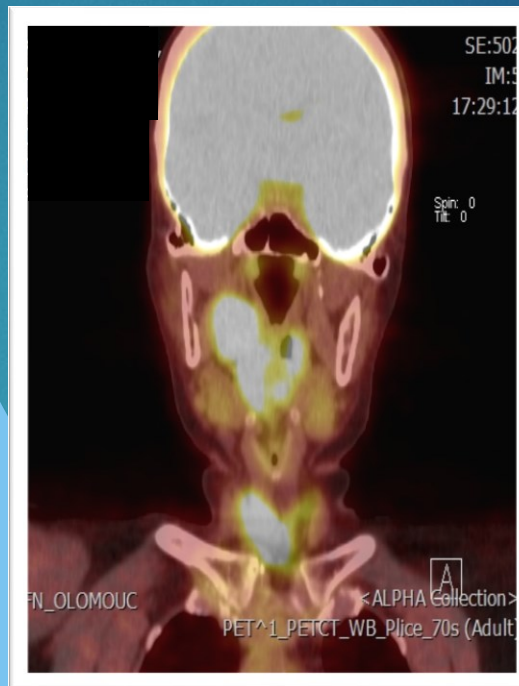
- 18F- FDG PET/CT vyšetření, koronární řezy – fúze obrazů PET a CT. Zvýšená akumulace 18F-FDG v objemné měkkotkáňové masě nepravidelného tvaru v apexu levé plicе zasahující supraklavikulárně. Na CT centrálně v masě ložisko, které je na PET fotopenické - centrální nekróza? Osteolýza vetrálního konce 1. žebra vlevo. Nelze rozhodnout, zda ložisko vychází z 1. žebra vlevo nebo z plicе. Při vyšetření dále zjištěn hypermetabolismus glukózy ve dvou lymfatických uzlinách infraklavikulárně laterálně vlevo. Fluidothorax vlevo.
- PET-CT vyšetření prokázalo viabilní nádorovou tkáň s útlakem trachey. Intenzivní terapie s bortezomibem a dexametazolem vedla k rychlé regresi tumoru a dlouhodobé remisi onemocnění.



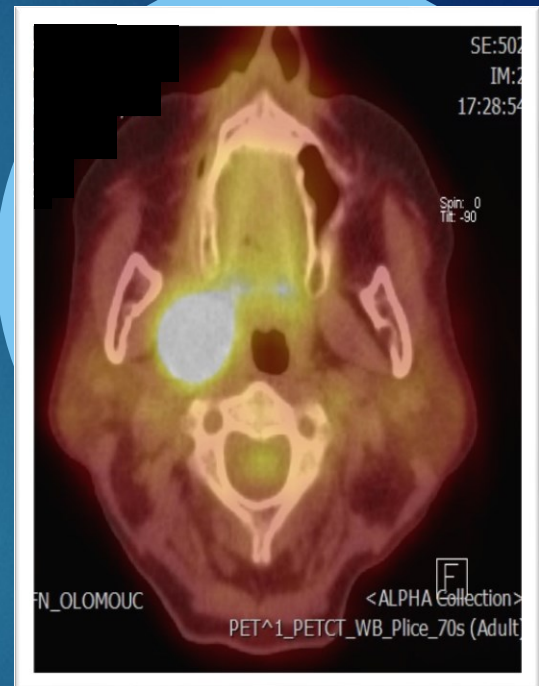
FDG PET/CT detekuje fokální ložiska a také sekundární primární nádory, které jsou u nemocných s MM často překvapivým nálezem



Ca prsu



parafaryngeální karcinom
v pleomorfním adenomu



Kombinace 18F-FDG PET/CT a biochemických markerů

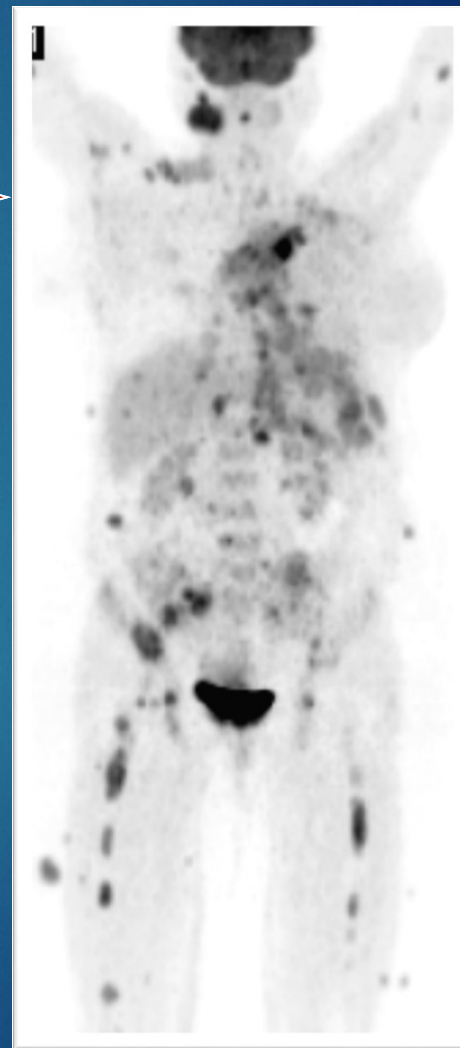
PET-CT
fokální pozitivita



↑ LDH, sTK

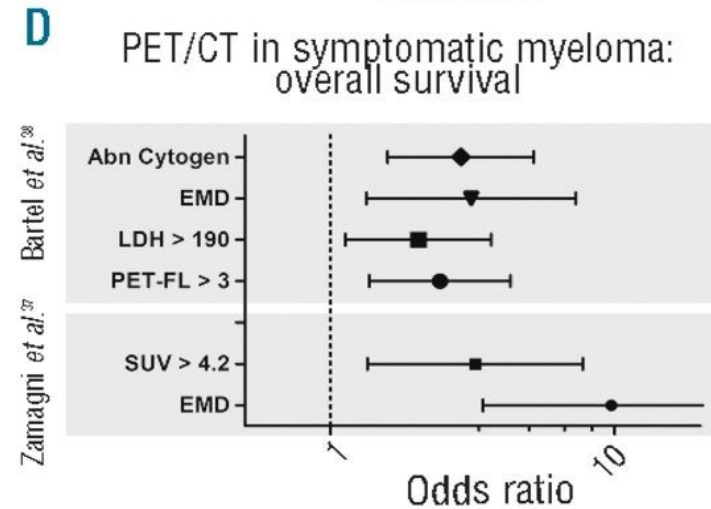
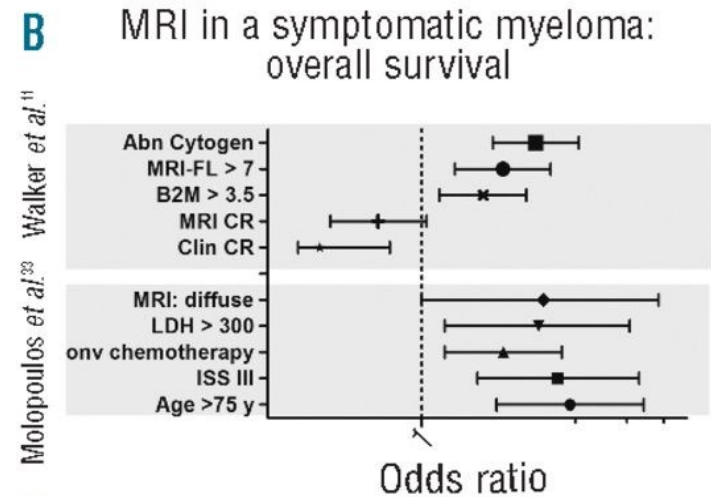
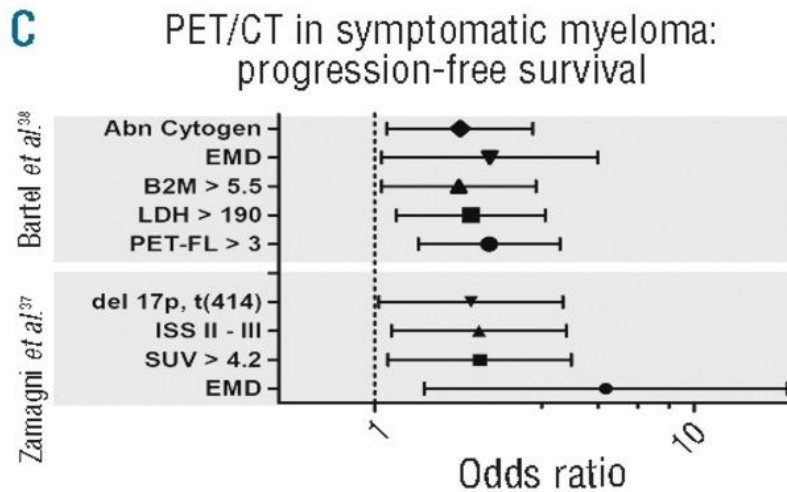
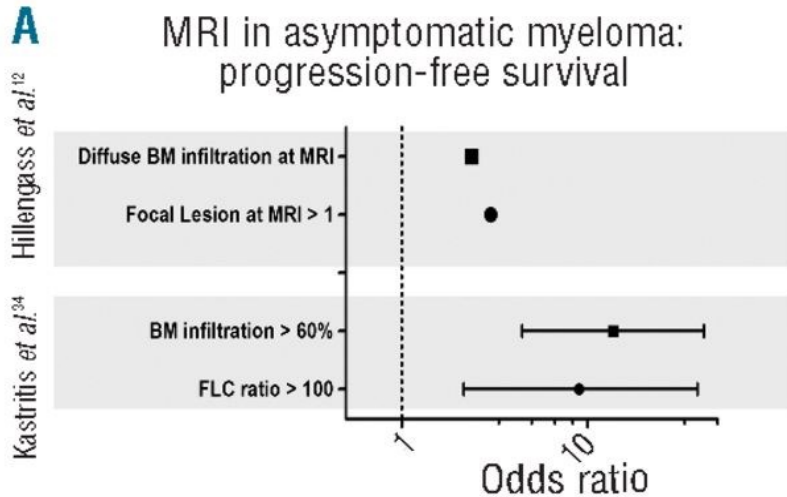


Prognóza ↓

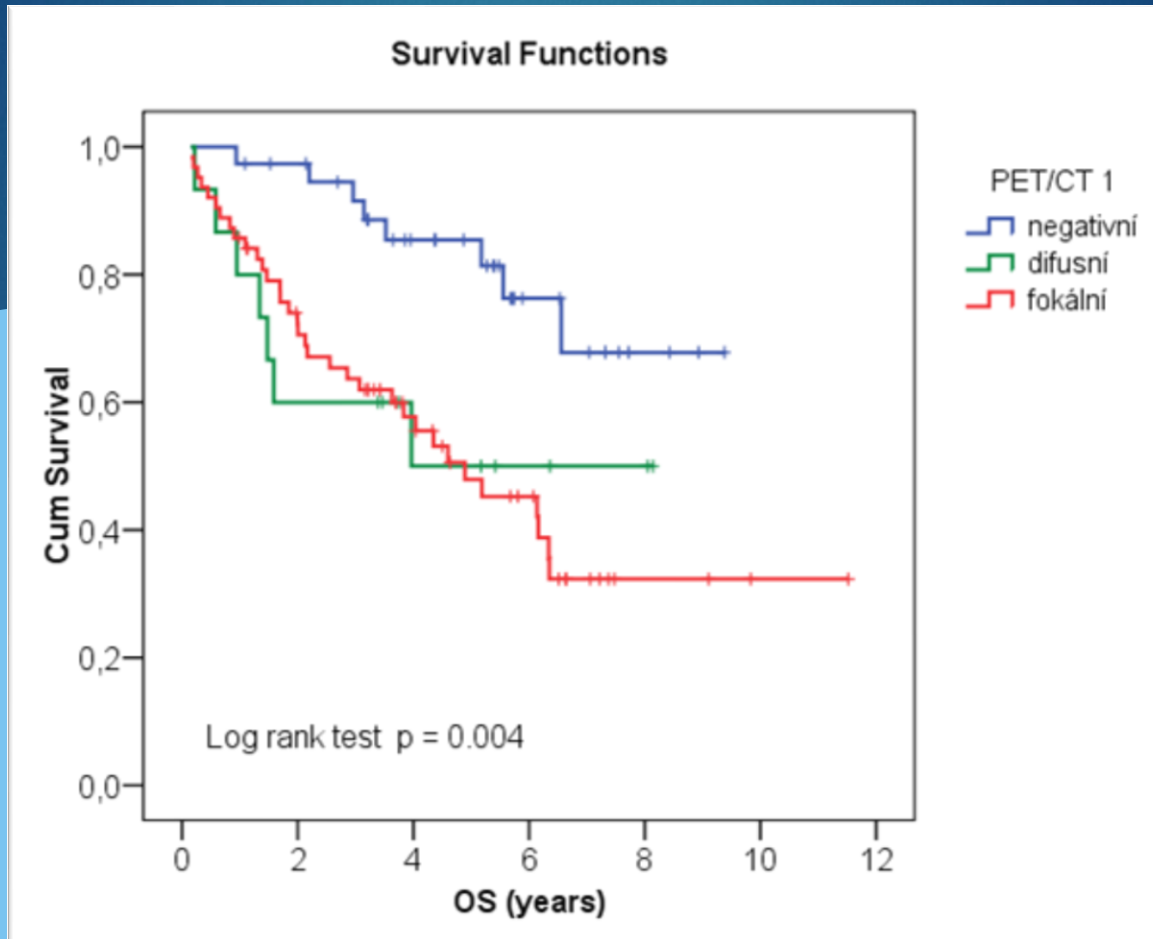


Kombinace laboratorních a zobrazovacích metod zvyšuje výpovědní hodnotu

Multivariate analyses of base-line laboratory and imaging parameters



Prognostický význam PET/CT negativní, difusní, fokální pozitivita



Soubor 116 pacientů z MM vyšetřených na 3.IK a HOK FN Olomouc

PREDIKČNÍ SÍLA KOMBINACE PET/CT a vybraných parametrů pro predikci OS

Coxova regrese - OS	p	RR	95%CI	
PET/CT1 a TK >10	0,0002	3,000	1,690	5,324
PET/CT1 a LDH >3,75	0,765	0,877	0,373	2,066
PET/CT1 a CRP >10	0,001	2,697	1,512	4,812
PET/CT1 a PB >30	0,0003	2,847	1,620	5,002
PET/CT1 a del(13q)	0,0001	3,617	1,875	6,977

Coxova regresní analýza - unadjusted RR, prediction OS

PREDIKČNÍ SÍLA KOMBINACE PET/CT a vybraných parametrů pro predikci PFS

Coxova regrese - OS	p	RR	95%CI	
PET/CT1 a TK >10	0,002	2,003	1,292	3,107
PET/CT1 a LDH >3,75	0,330	1,357	0,734	2,508
PET/CT1 a CRP >10	0,004	1,998	1,243	3,212
PET/CT1 a PB >30	0,021	1,704	1,085	2,675
PET/CT1 a del(13q)	0,012	1,861	1,146	3,021

Coxova regresní analýza - unadjusted RR, prediction PFS

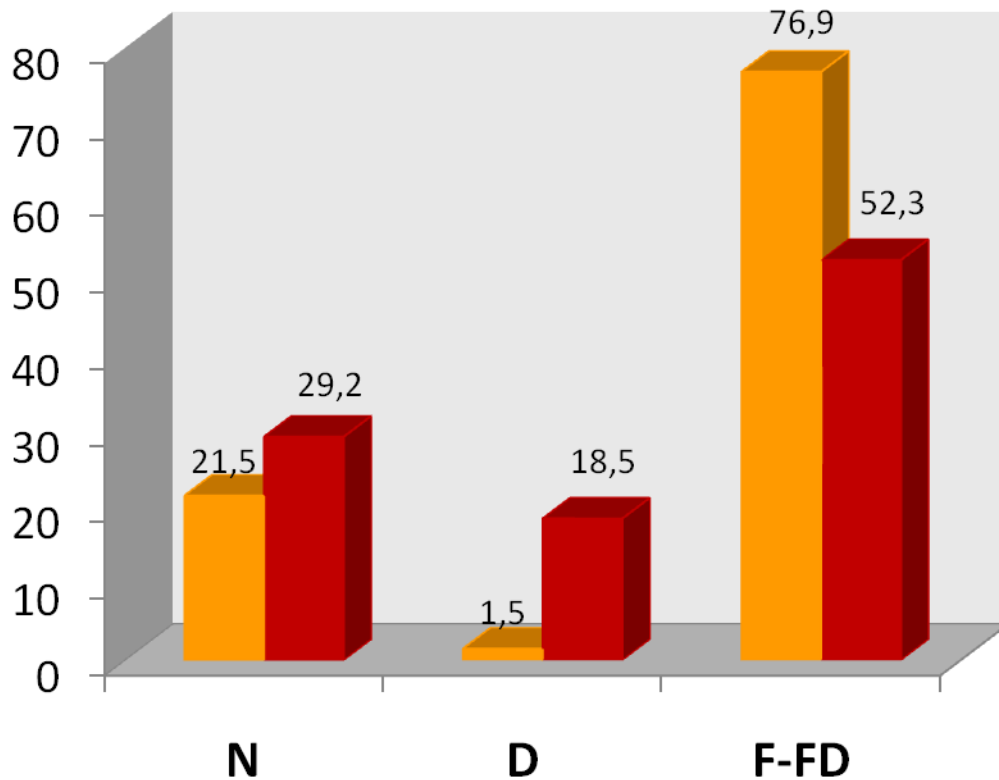
PREDIKČNÍ SÍLA KOMBINACE PET/CT a vybraných parametrů pro predikci TTP

Coxova regrese - OS	p	RR	95%CI	
PET/CT1 a TK >10	0,003	2,113	1,209	3,461
PET/CT1 a LDH >3,75	0,129	1,656	0,864	3,172
PET/CT1 a CRP >10	0,082	1,640	0,939	2,865
PET/CT1 a PB >30	0,086	1,568	0,938	2,622
PET/CT1 a del(13q)	0,034	1,793	1,044	3,079

Coxova regresní analýza - unadjusted RR, prediction TTP

Porovnání FDG-PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie v relapsu MM

■ 18F-FDG PET/CT ■ ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie



PET/CT

MIBI

N

PET/CT = MIBI

D

PET/CT < MIBI

F-FD

PET/CT > MIBI

Porovnání FDG-PET/CT a 99mTc-MIBI scintigrafie v relapsu MM

- ▶ Ve skupině pacientů se symptomatickým MM byl detekován **N - typ nálezu** u 14 pacientů (21,5%) při 18F-FDG PET/CT vyšetření a u 19 pacientů (29,2%) při 99mTc-MIBI scintigrafii ($p = 0,267$).
- ▶ Statisticky významné rozdíly mezi oběma metodami byly zaznamenány v **detekci D a F-FD nálezů**.
- ▶ Zatímco 18F-FDG PET/CT detekovala F-FD typ nálezu u 50 pacientů (76,9%), 99mTc-MIBI scintigrafie pouze u 34 pacientů (52,3%, $p = 0,039$).
- ▶ **D typ distribuce radiofarmaka** v kostní dřeni byl při 18F-FDG PET/CT vyšetření nalezen pouze u jednoho pacienta (1,5%), při 99mTc-MIBI scintigrafii u 12 pacientů (18,5%, $p = 0,042$, *tab. 1*)
- ▶ Nepřítomnost fokálních a extramedulárních lézí je dobrým prognostickým znakem, jak jsme již prokázali u MIBI scintigrafie.

18F – FDG PET/CT a 99mTc-MIBI scintigrafie v relapsu mnohočetného myelomu

I. 18F-FDG PET/CT vizualizovala signifikantně více fokálních lézí a extramedulárních lézí než 99mTc-MIBI scintigrafie ($p=0,002$) s negativním prognostickým významem

II. 99mTc-MIBI scintigrafie detekovala přesněji D typ nálezu ($p=0,042$).

III. PET-CT je indikována při podezření na relaps, když zachytíme narůstající hodnotu LDH nebo freelite.

18F – FDG PET/CT a 99mTc-MIBI scintigrafie v relapsu mnohočetného myelomu

IV.

Nález dodatečných fokálních lézí na PET-CT ovlivnil terapeutický přístup (*indikace radioterapie*)

V.

Celotělové vyšetření PET-CT může detekovat dosud neznámé léze u původně solitárního plasmocytomu

VI.

18F-FDG PET/CT se jeví jako vhodná metoda nejen v primárním stážování MM ale i v detekci relapsu onemocnění

Srovnání ^{18}F -FDG PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie (+SPECT) a WB MRI ve skupině 20 nově diagnostikovaných pac. s MM podle typu pozitivita N,D a F-FD.

Pozitivita	N	D	F-FD
^{18}F-FDG PET/CT	4	3	13
$^{99\text{m}}\text{Tc}$-MIBI (+SPECT)	5	10	5
WB MRI	1	9	10

Srovnání počtu fokálních lézí na pacienta detekované FDG PET/CT, 99mTc-MIBI a WB MRI

18F-FDG PET/CT	99mTc-MIBI	MRI
8.3 ± 6.2	2.1 ± 3.2	7.9 ± 6.2

18F-FDG PET/CT a WB MRI vizualizovala signifikantně více fokálních lézí než 99mTc-MIBI ($P < 0.001$)

2014 IMWG - revidovaná definice myelomové kostní choroby

- ▶ Tradičně byla myelomová kostní choroba posuzována dle konvenční radiografie skeletu.
- ▶ Dle IMWG kritérií z r. 2003 bylo doporučováno MRI a CT k objasnění suspektních lézí.
- ▶ IMWG r. 2014 doporučuje, že jedna z metod jako PET/CT, LDWBCT, nebo MRI celotělové nebo páteře má být provedena u nemocných se suspektním doutnajícím myelomem a solitárním plasmocytomem.
- ▶ Zvýšené vychytávání glukózy na samotném PET/CT není dostačující pro diagnózu MM; nezbytný je průkaz destrukce kosti pomocí CT.
- ▶ Opatrnost musí být při posuzování drobných jen mírně akumulujících lézí, což by mohlo vést k nadhodnocování positivity. V nejasných případech se doporučuje provést kontrolní vyšetření za 3- 6 měsíců a pokud je situace nejasná, tak provést cílenou biopsii.

Ovlivnění terapeutické strategie

- ▶ Používání nových léků nás staví před otázku posuzování hloubky remise za hranici konvenčně definovaného kriteria CR.
- ▶ Z těchto důvodů PET/CT a/nebo WB-MRI by se měly stát doplňujícím vyšetřením při posuzování minimální reziduální nemoci po léčbě kvůli jejich schopnosti zachytit přetrvávání fokálních lézí, zvláště u nesekrečních MM a nebo ložisek extramedulárních.
- ▶ Tyto výsledky mohou definitivně vést ke změně terapeutické strategie dle přítomnosti nebo nepřítomnosti ložisek aktivní reziduální nemoci.

Perspektivy PET

- ▶ **Nová radiofarmaka**
- ▶ **Hybridní PET / MRI**

PET/CT a jiná radiofarmaka

➤ **^{11}C -MET PET/CT: ^{11}C –methionine (MET) zobrazuje hypermetabolismus aminokyselin**

➤ **^{18}F -FLT PET/CT (fluorothymidin) zobrazuje zvýšenou proliferaci**

Metoda má ale výraznou nevýhodu zvl.při detekci kostní nemoci u MM, protože se fyziologicky intenzivně ve skeletu resp. kostní dřeni akumuluje a event. aktivní léze nelze spolehlivě odlišit.

PET/CT a jiná radiofarmaka

¹⁸F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders, Franco Dammacco, Clin Exp Med (2015) 15:1–18 DOI 10.1007/s10238-014-0308-3

Tracer	Properties and target
¹⁸ F-fluorodeoxyglucose (FDG)	Glucose methabolism → directly related to proliferative activity of tumors cells
¹⁸ F-fluorodeoxy-L-thymidine (FLT)	Activity of thymidine-kinase-1 enzyme, whose expression is higher in tumor cells, especially during the S-phase of the cell cycle (→ directly related to the rate of DNA synthesis)
¹⁸ F-alpha-methyltyrosine (FAMT)	Radiolabeled amino acid tracer → uptake of ¹⁸ F-FAMT correlates with the expression of L-type amino acid transport-1, which is significantly associated with cellular proliferation
¹⁸ F-fluoroethyl-L-tyrosine (FET)	Radiolabeled amino acid tracer
¹⁸ F-sodium fluoride (NaF)	Accumulation in both osteoblastic and osteoclastic lesions
¹¹ C-acetate (ACT)	Metabolized into acetyl-CoA in human cells → substrate for Krebs cycle (⇒glycolysis)
¹¹ C-Choline (CH)	Phospholipids in membrane metabolism (proliferative tumor cells)
¹¹ C-Methionine (MET)	Radiolabeled amino acid tracer → protein synthesis (⇒proliferative activity in tumor cells)

PET/MR jako nová modalita

- Při PET/MR vyšetření je kombinováno funkční (metabolické) zobrazení PET s anatomickou informací MR.
- MR zobrazí lépe měkké tkáně a tedy např. patologii míchy - s CT se vzájemně doplňují.

PET/MR je indikována:

- V případě, kdy CT část hybridního PET/CT zobrazení není schopna poskytnout dostatečné informace o charakteru léze.
- Jde o situace, kdy bylo doposud indikováno oddělené provedení PET/CT i MR.

PET/MR významně redukuje radiační zátěž spojenou s CT vyšetřením.

Děkuji za pozornost

