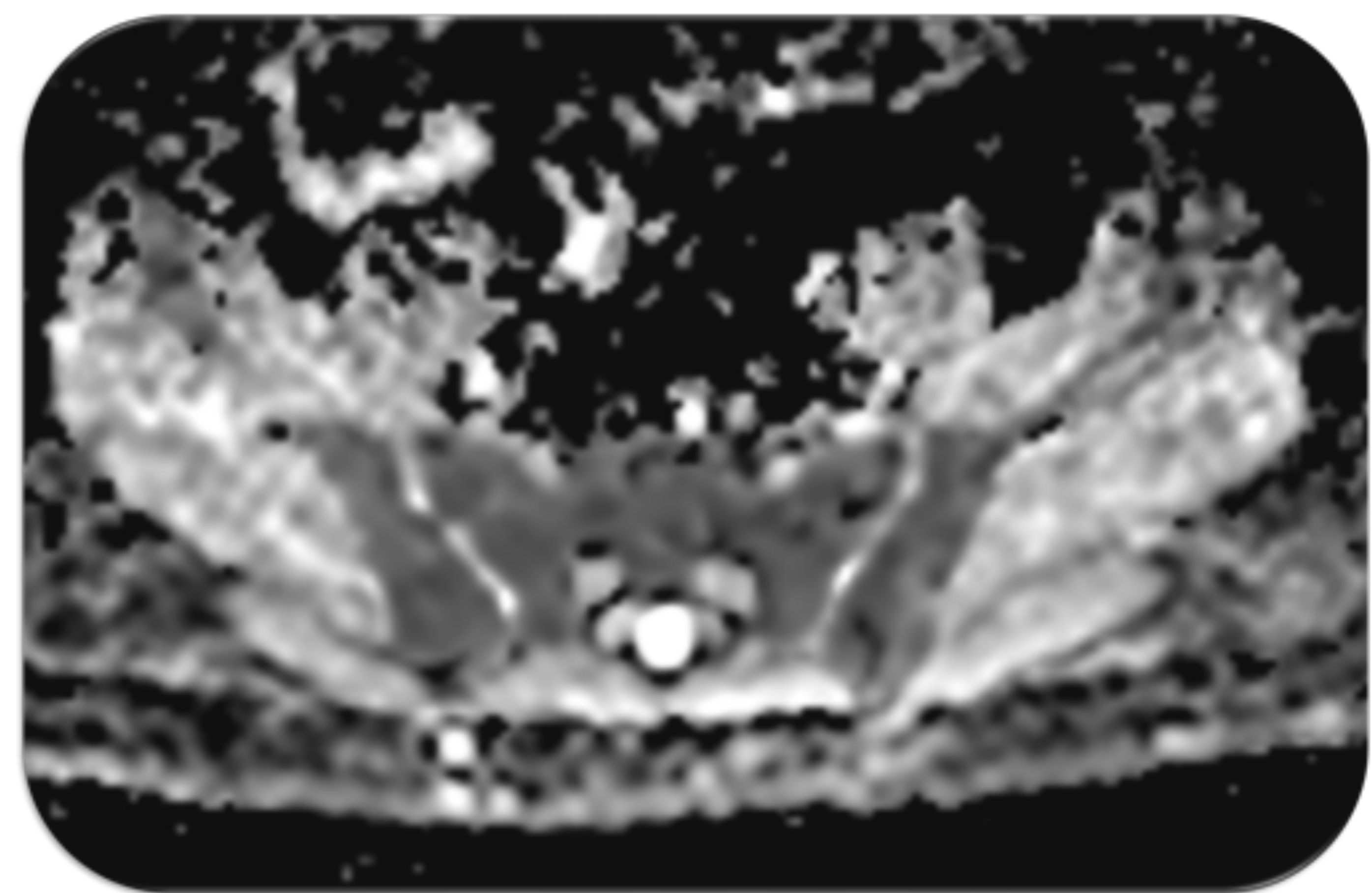
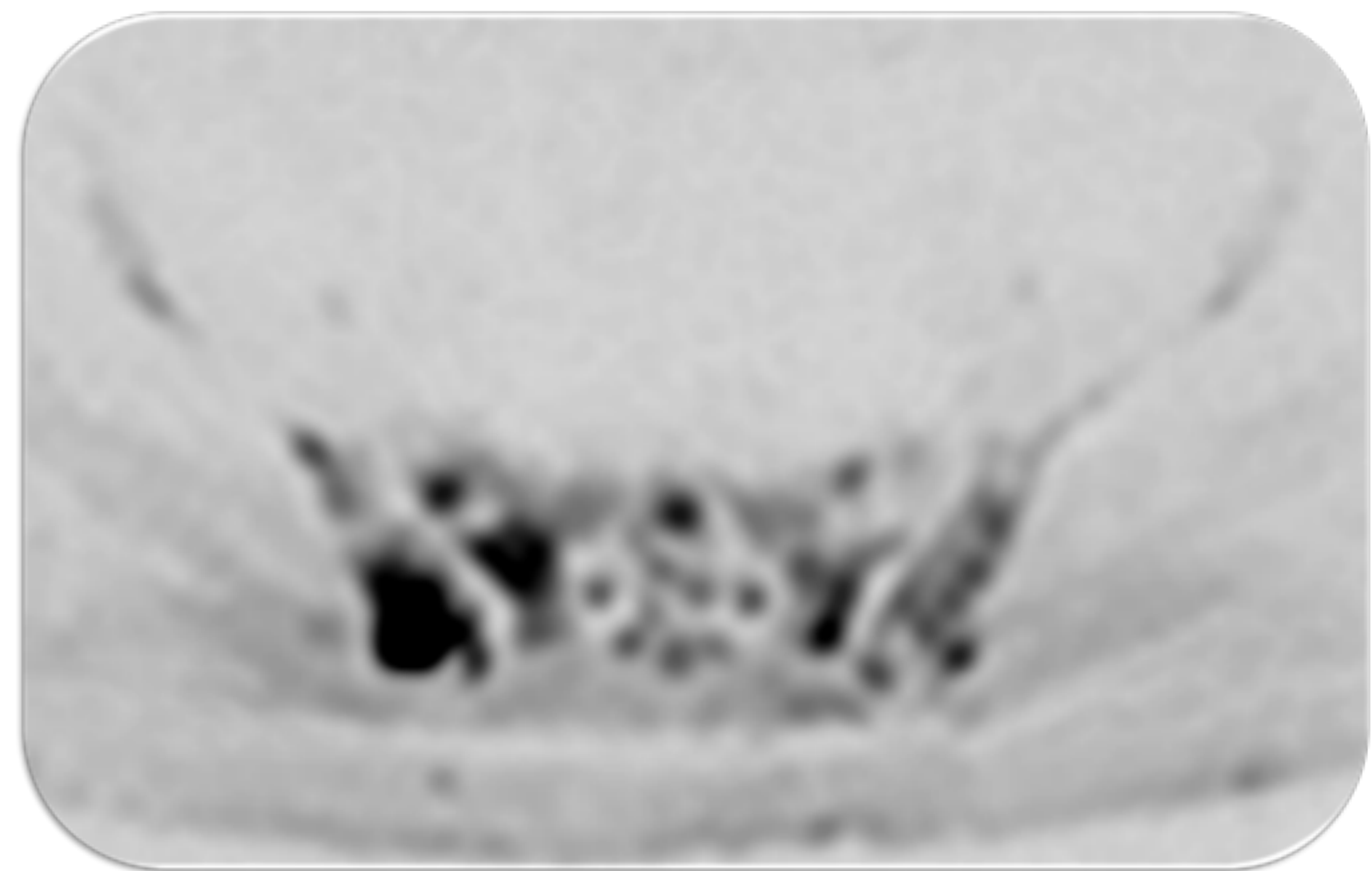


¿Es de utilidad el coeficiente de difusión aparente (ADC) en la resonancia magnética de mieloma múltiple para la evaluación de la respuesta al tratamiento?



Alberto Paternain Nuin, Patricia Malmierca Ordoqui, Juan José Rosales Castillo, Mariana Elorz Carlón, María José García-Velloso, Jesús Dámaso Aquerreta Beola.

Introducción

El **mieloma múltiple (MM)** es una enfermedad **hematológica** caracterizada por una **proliferación anómala de células plasmáticas monoclonales** en la **médula ósea**.

Es el **tumor primario óseo más frecuente en adultos**, causando el 2% de las muertes por cáncer.

Para su **diagnóstico** se necesita [1]:

- ≥10% células plasmáticas clonales en médula ósea o plasmocitoma demostrado por biopsia.
- Evidencia de uno o más eventos atribuibles al MM:
 - CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas).
- Biomarcadores relacionados con el trastorno de células plasmáticas:
 - Plasmocitosis clonal en médula ósea $\geq 60\%$.
 - Aumento de la relación ≥ 100 entre las cadenas ligeras libres (CLL - FLC) involucradas/no involucradas en suero.
 - Mas de 1 lesión focal en RM $>$ de 5 mm.

Dentro del diagnóstico de esta enfermedad, las **pruebas de imagen** tienen el papel de detectar **lesiones óseas**.

PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen empleadas en el estudio del mieloma múltiple las podemos clasificar en:

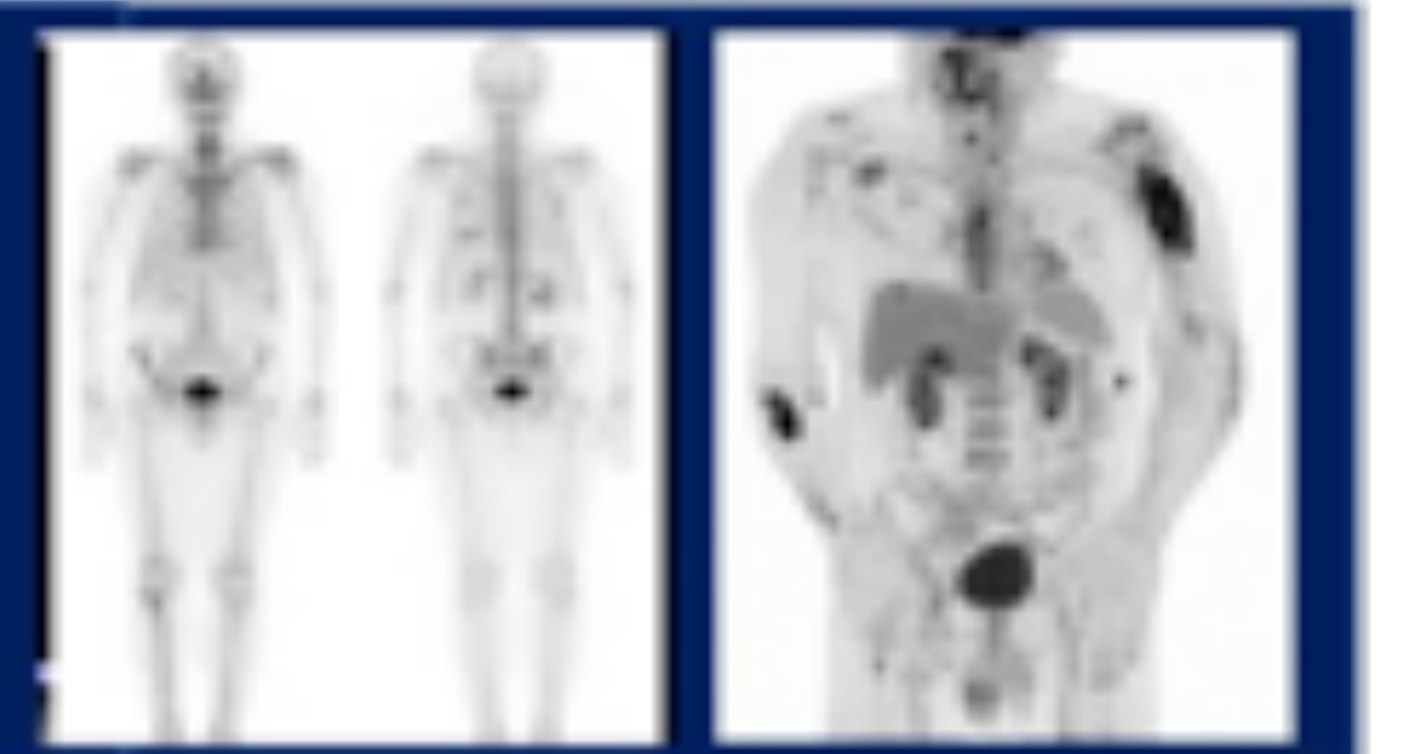
MORFOLOGICAS: RX, TC, RM

- Detectan cambios óseos por destrucción y / o afectación medular

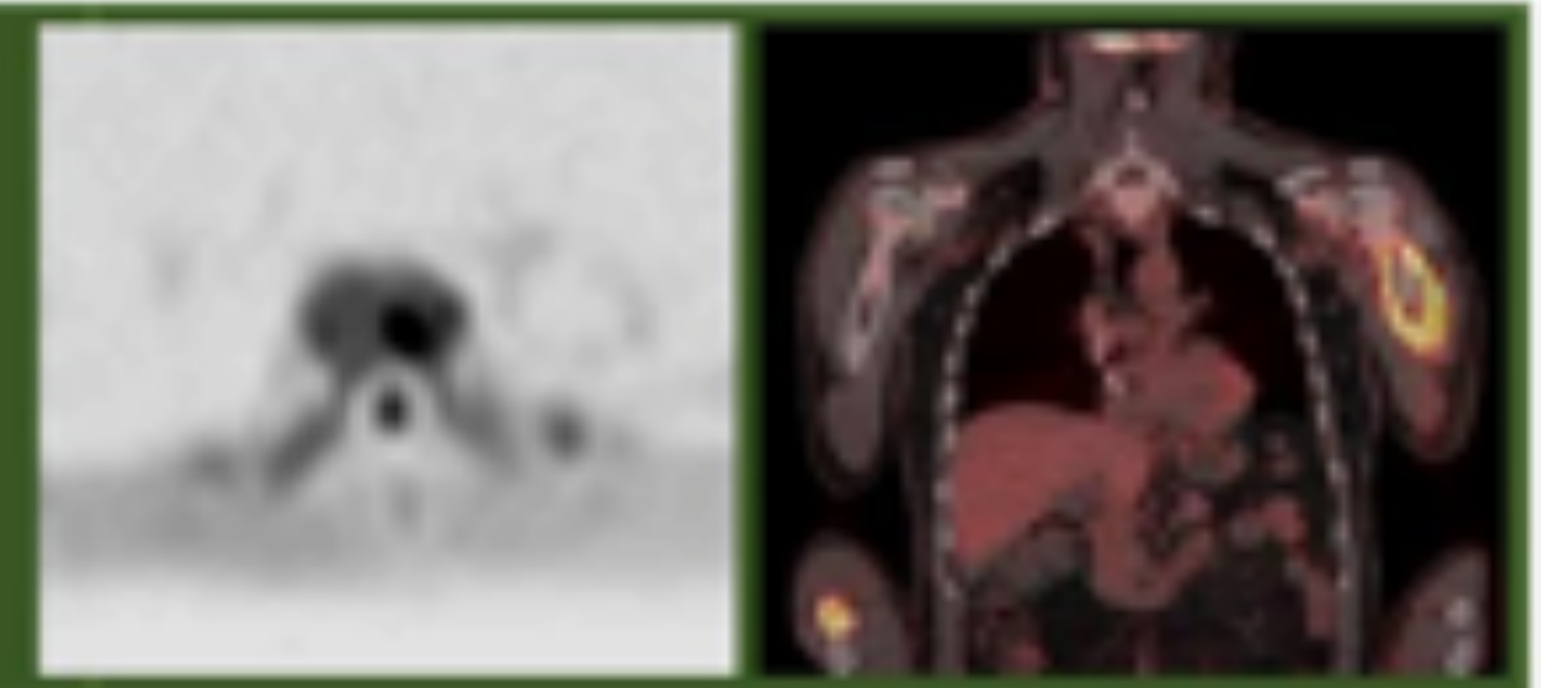


FUNCIONALES: Gammagrafía, PET

- Detectan la actividad tumoral



MORFO-FUNCIONALES / Multimodalidad: RM, SPECT, PET/TC. Detectan ambas



De todas estas modalidades, la **RM** destaca por ser la prueba **más sensible** para detectar **afectación de la médula ósea**. Asimismo, al igual que el **PET-TC**, ha demostrado tener un **valor pronóstico** en función del número de lesiones detectadas o la presencia de enfermedad paramedular o extramedular [2,3].

El **PET-TC ^{18}F -FDG**, además, juega un papel en la **valoración de la respuesta al tratamiento**, particularmente en la valoración de la **enfermedad mínima residual** [4,5].

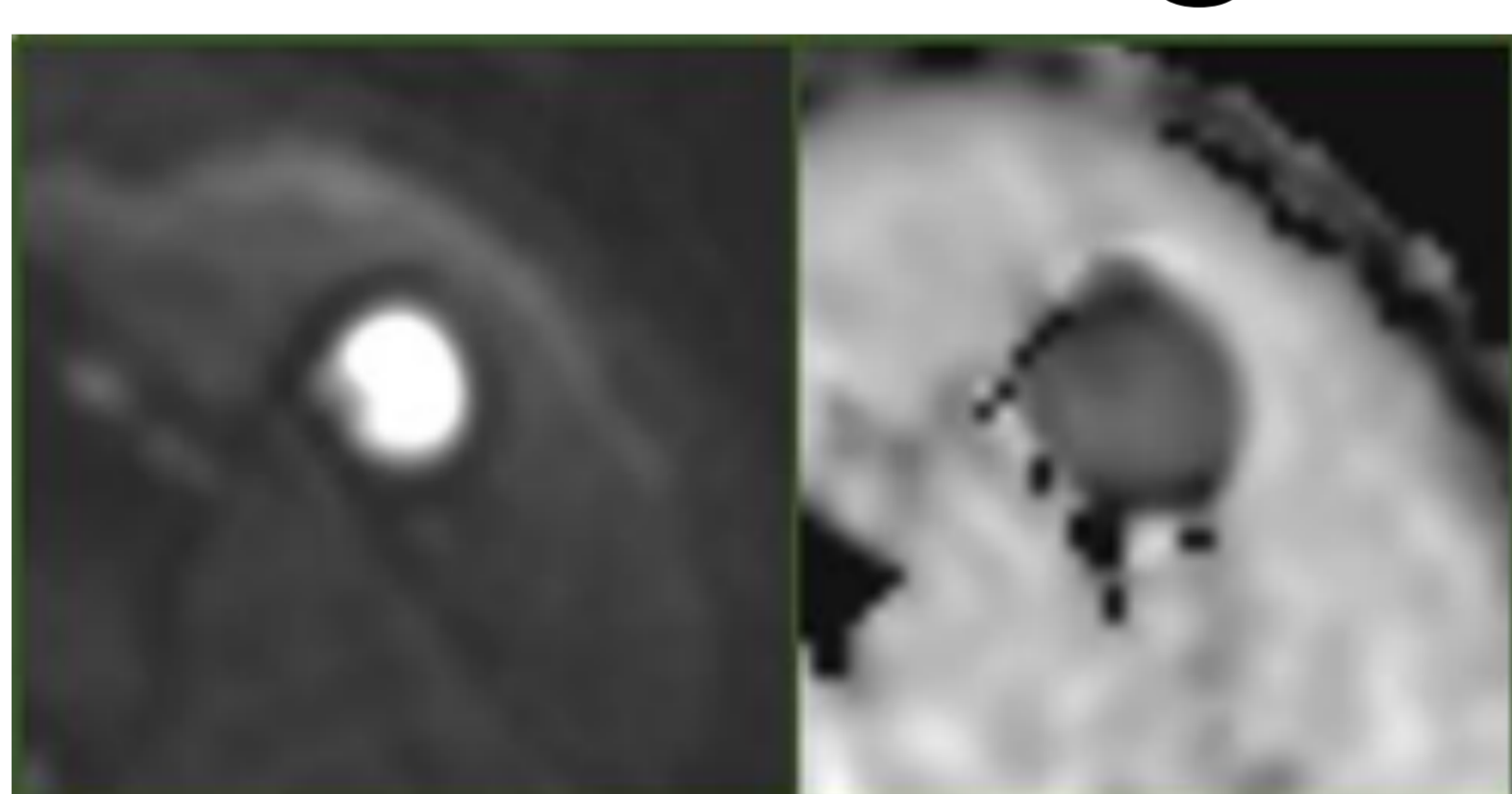
Recientemente, dentro del **MY-RADS** (*Myeloma Response Assessment and Diagnosis System*) se han establecido unos criterios de respuesta al tratamiento, que toman en cuenta los hallazgos en las secuencias de difusión [6].

SECUENCIAS DE DIFUSIÓN EN RM

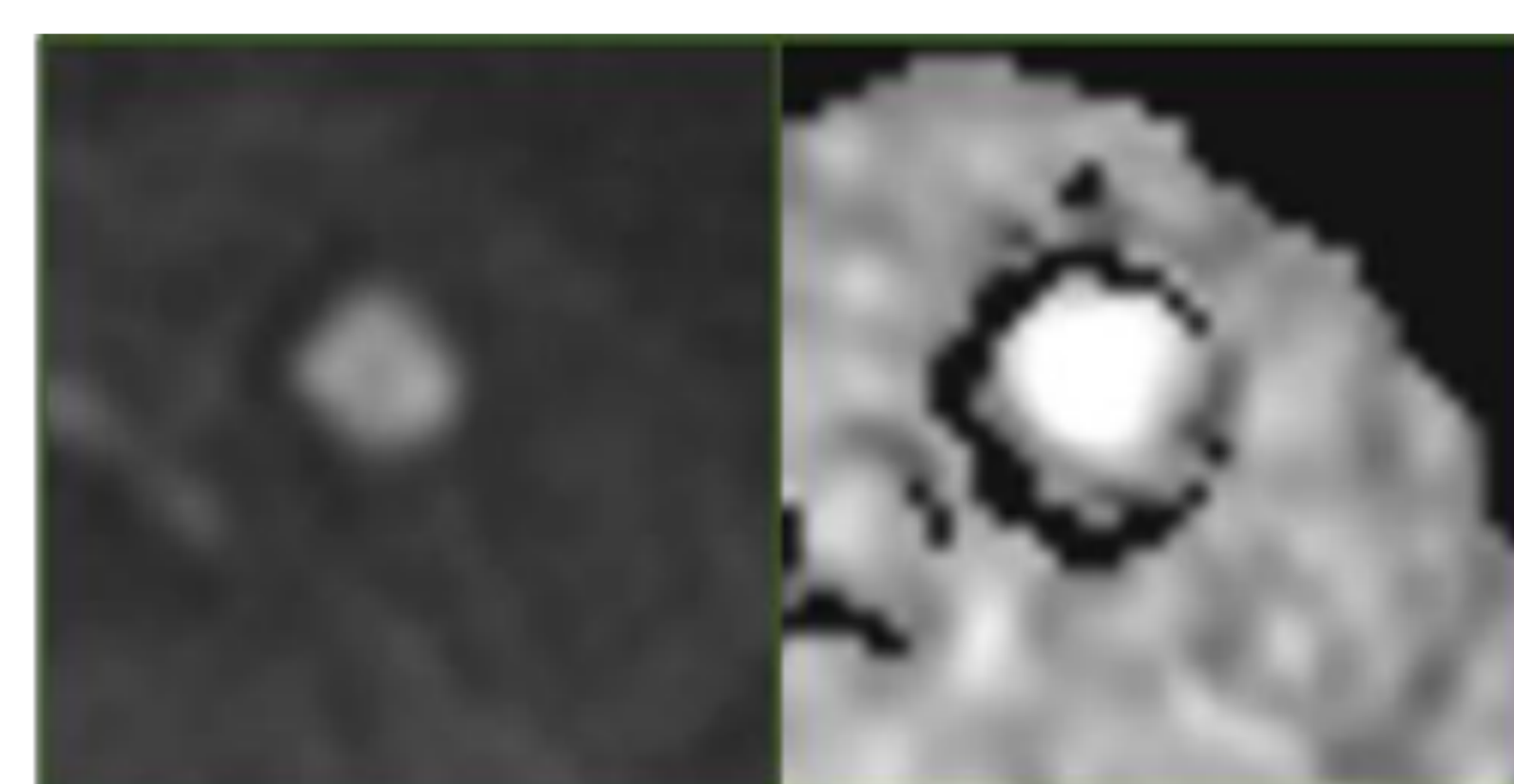
La secuencia de difusión es la **principal secuencia funcional** que se emplean en la **RM de mieloma múltiple**. Se basa en la medición del movimiento Browniano de las moléculas de agua en los tejidos.

- Tejidos muy celulares como los tumores tienen una **mayor restricción** a la difusión del agua libre y son **hiperintensos**.
- Tejidos poco celulares o áreas necróticas tendrán una menor restricción a la misma y son **hipointensos**.

La intensidad de señal también depende de su tiempo de relajación T2, y estructuras líquidas con un tiempo de relajación en T2 muy largo serán hiperintensas («**efecto T2 shine through**»). Por ello, estas imágenes tienen que ser correlacionadas con el mapa **ADC (coeficiente de difusión aparente)**, Una verdadera restricción aparecerá hipointensa y con un valor de ADC bajo, al contrario que lo que ocurre con el «**efecto T2 shine through**».



Verdadera restricción



Efecto T2 shine-through

La **médula ósea normal** en adultos tiene escasa cantidad de agua en su interior, por lo que aparecen hipointensa con valores muy bajos de ADC. En el **mieloma múltiple**, la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas se manifiesta con un **aumento de la intensidad de la intensidad de señal en difusión y de los valores de ADC**. Sin embargo, cuando las **lesiones responden al tratamiento**, se produce necrosis que se manifiesta como un «**efecto T2 shine through**», con **valores de ADC muy elevados**.

Objetivos

1. Analizar la utilidad de las **secuencias de difusión de resonancia magnética (RM)** para evaluar la **respuesta al tratamiento** en pacientes con mieloma múltiple aplicando los criterios de respuesta de MY-RADS, tomando como estándar de referencia los criterios de respuesta del *International Myeloma Working Group (IMWG)* y los criterios *Impetus* empleados en PET-TC.
2. Valorar la correlación de los valores de ADC obtenidos en las diferentes lesiones óseas con los valores correspondientes de *SUVmax* en PET-TC.

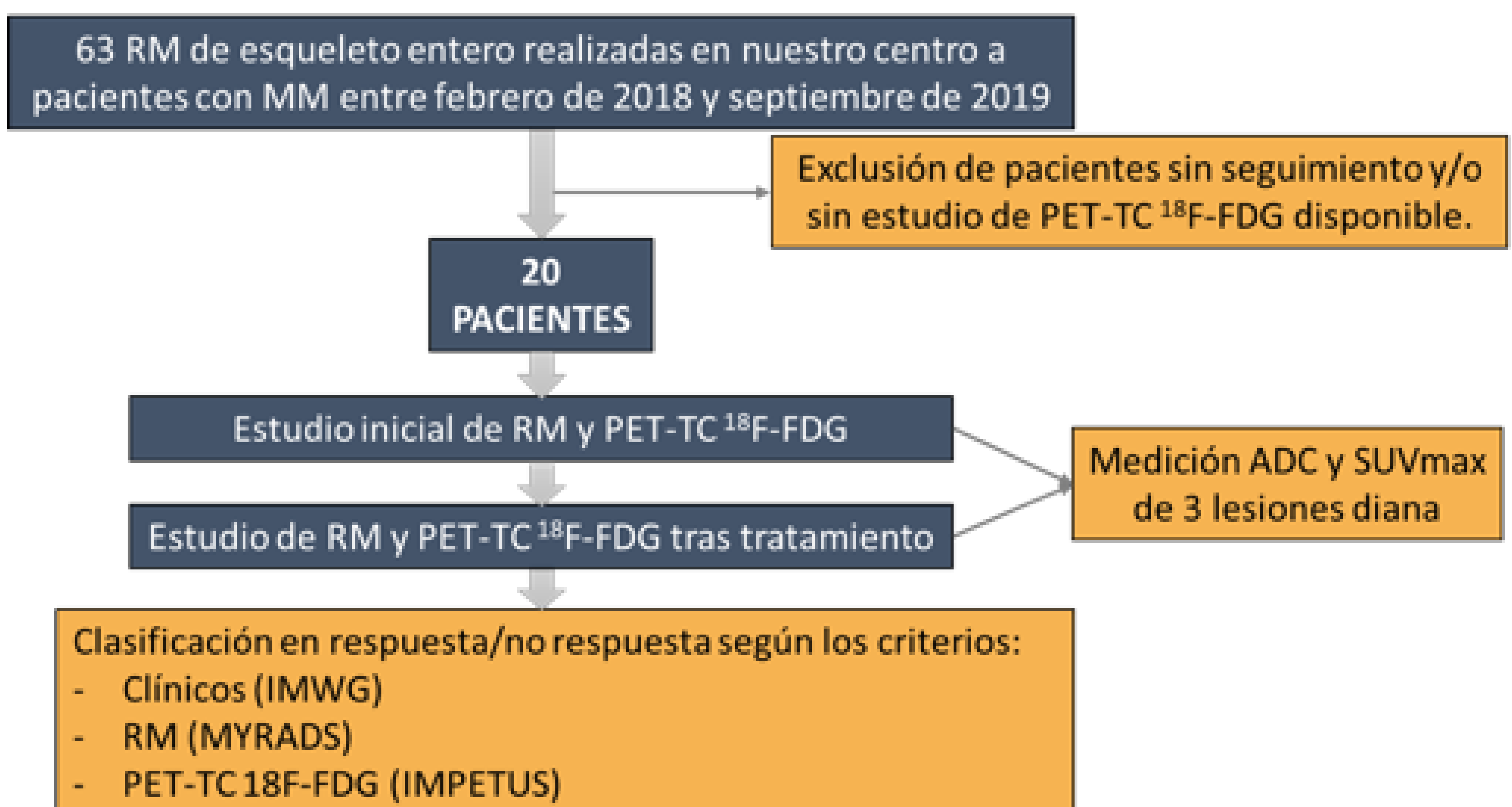
Material y métodos

Entre febrero de 2018 y septiembre de 2019 se realizaron 63 RM de esqueleto entero a pacientes con mieloma múltiple en nuestro centro.

Seleccionaron pacientes que dispusiesen de estudios de RM y de PET-TC ^{18}F -FDG antes y después del tratamiento, con una muestra final de 20 pacientes.

Se seleccionaron tres lesiones diana en cada paciente y se midieron sus valores de ADC medio y SUVmax en prueba. Se clasificó a los pacientes en respondedores y no respondedores de acuerdo a los criterios:

- Clínicos (IMWG).
- RM (MY-RADS).
- PET-TC ^{18}F -FDG (IMPETUS).



Material y métodos

Criterios del IMWG

Respuesta completa estricta (sCR)

Respuesta completa (CR)

Muy buena respuesta parcial (VGPR)

Respuesta parcial (PR)

Respuesta mínima (MR)

Enfermedad estable (SD)

Progresión de la enfermedad (PR)

RESPUESTA

NO RESPUESTA

Criterios MYRADS

RAC 1: Muy probablemente esté respondiendo

RAC 2: Probablemente esté respondiendo

RAC 3: Estable

RAC 4: Probablemente no esté respondiendo

RAC 5: Muy probablemente no esté respondiendo

RESPUESTA

NO RESPUESTA

Criterios IMPETUS

Deauville score 1

Deauville score 2

Deauville score 3

Deauville score 4

Deauville score 5

RESPUESTA

NO RESPUESTA

Material y métodos

RM

Se emplearon dos equipos indistintamente, uno de 1,5 T y otro de 3 T.

El **protocolo** consistió en:

- Secuencias **T1** y **STIR** coronales de las diferentes áreas anatómicas (cabeza, tórax, abdomen, pelvis, muslos, piernas) y sagitales de la columna, en dos bloques.
- Secuencias de **difusión** (B0, B800, ADC) transversas de las mismas áreas anatómicas (cabeza, tórax, abdomen, pelvis, muslos, piernas).

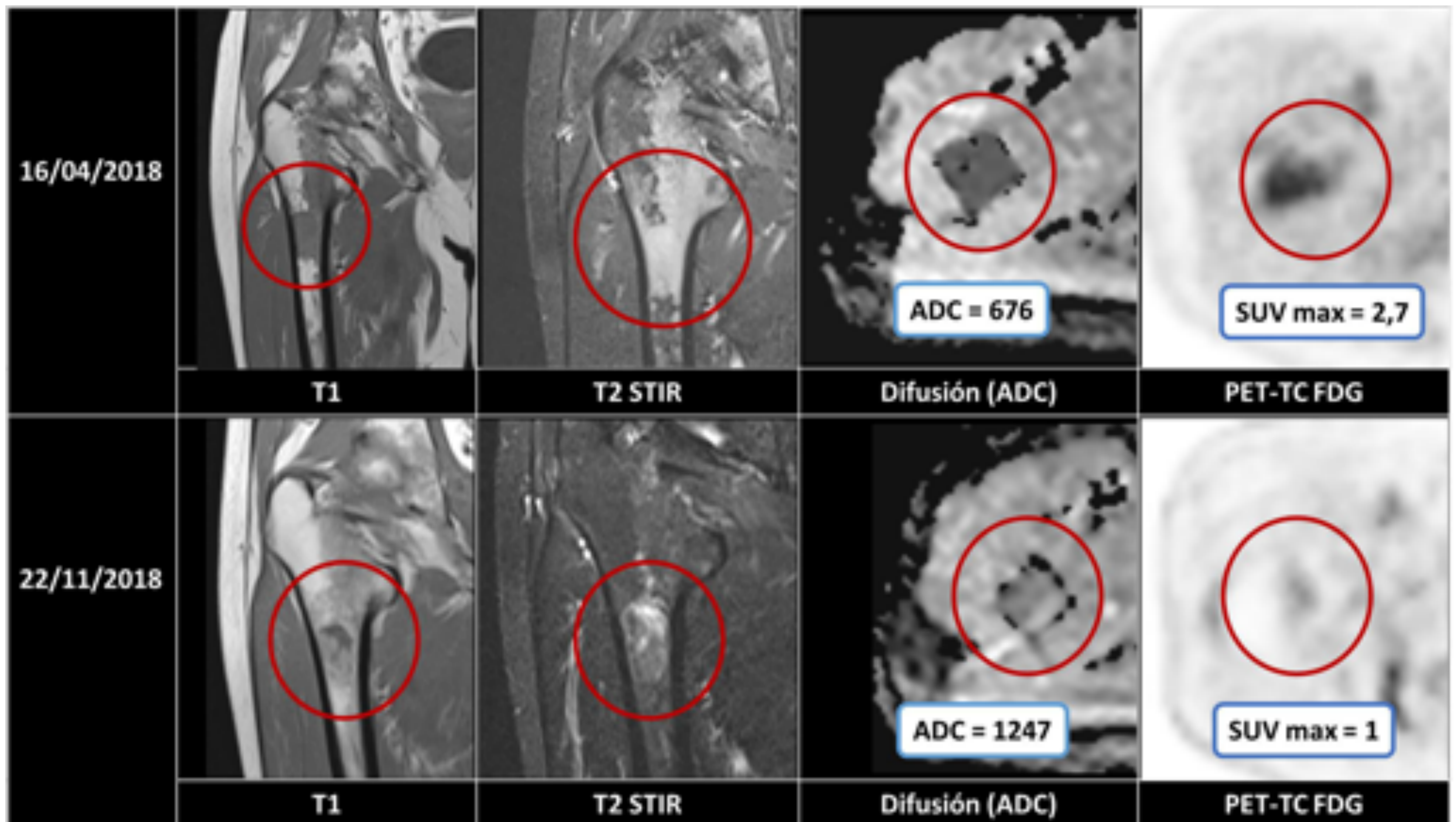
PET-TC

Se empleó un equipo de 64 coronas. La administración del FDG se realizó una hora antes del estudio.

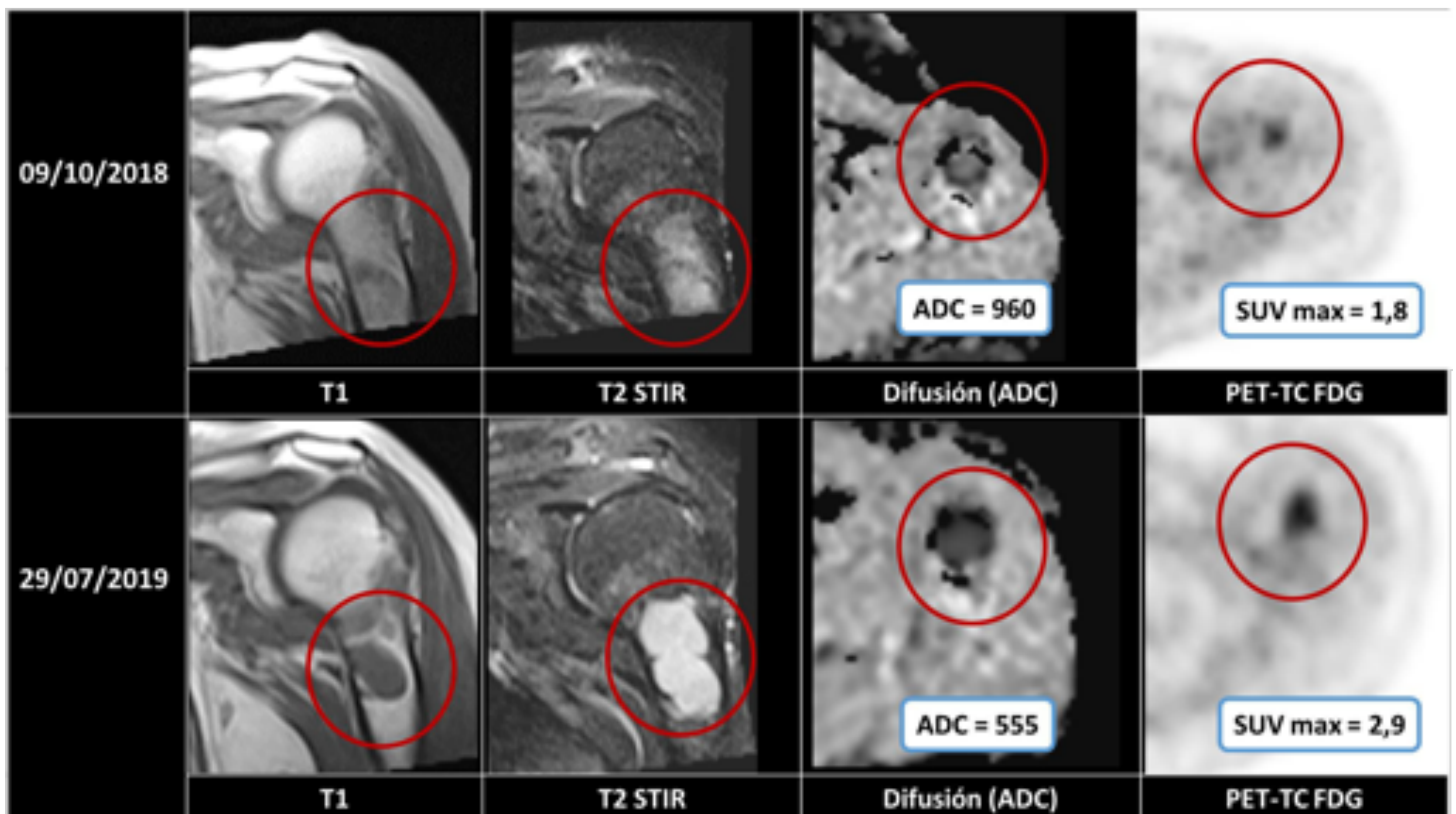
Material y métodos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- 1) Para estudiar la **correlación** entre los valor medio de **ADC y el SUVmax** de las lesiones se empleó el *coeficiente de correlación de Spearman*.
- 2) Para valorar si hay **diferencias en el valor medio de ADC y SUVmax** en las lesiones de pacientes clasificados como respondedores en comparación con los no respondedores según los criterios del IMWG, se realizó un *test de la U de Mann-Whitney*.
- 3) Se calculó la **sensibilidad, especificidad y valores predictivos** de los criterios MY-RADS e IMPETUS tomando los criterios del IMWG como referencia.
- 4) Se comparó el valor medio de **ADC y el SUVmax** de las lesiones **antes y después del tratamiento** mediante *el test de Wilcoxon*, en las categorías de **respuesta y no respuesta** según los criterios del IMWG.



Varón de 63 años con mieloma múltiple IgG Kappa y una lesión en el fémur derecho. 7 meses presenta una muy buena respuesta parcial al tratamiento. En la RM se observa un incremento en la señal y en el valor del ADC. En el PET, se aprecia un descenso del SUV max.



Mujer de 64 años con mieloma múltiple IgG Kappa y una lesión en el húmero izquierdo. 10 meses presenta progresión de su enfermedad. En la RM se observa una disminución de la señal y del valor del ADC. En el PET, se aprecia un aumento del SUV max.

Resultados

1) Características de la muestra

Sexo

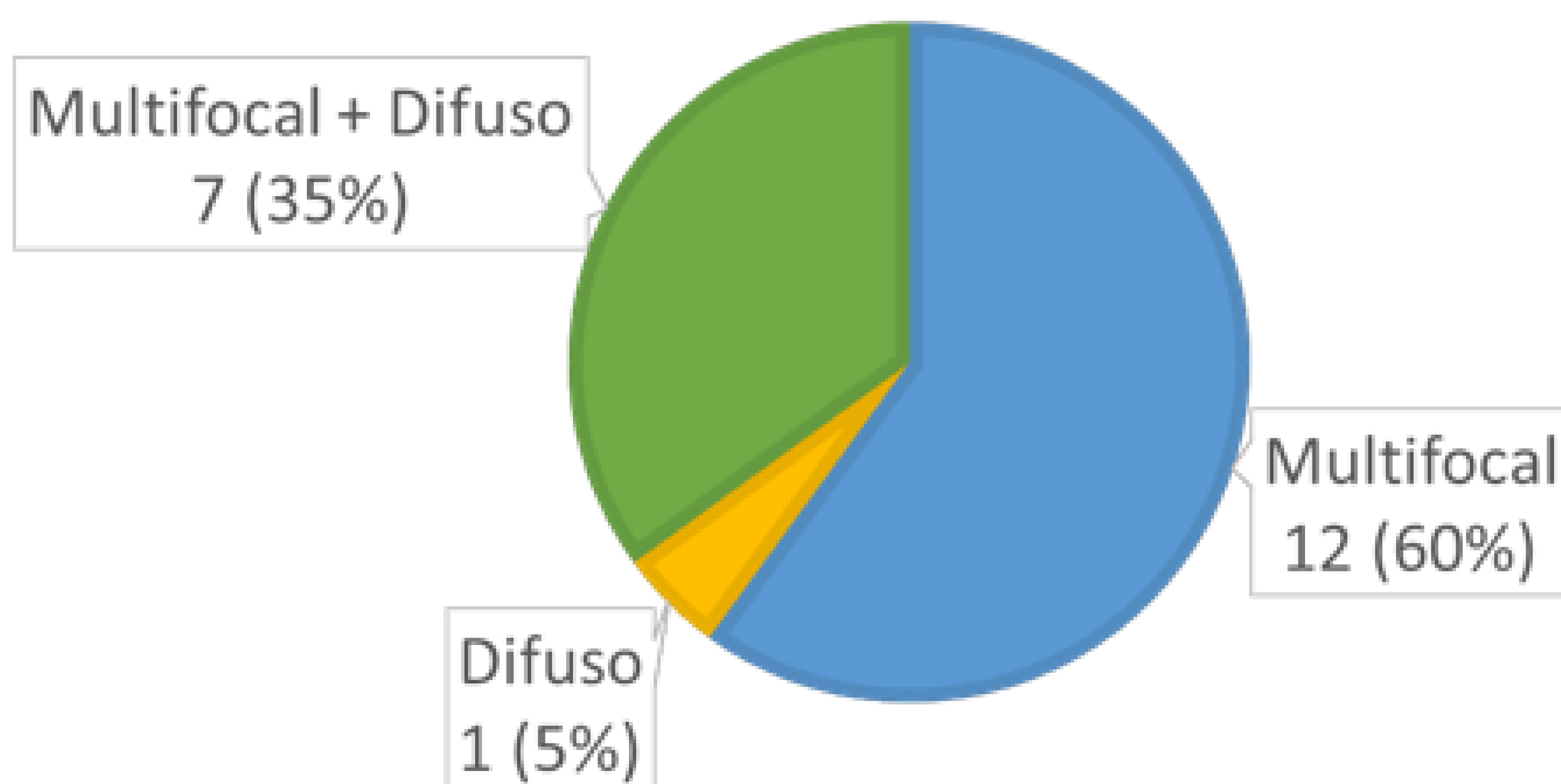
- 11 Hombres (55%)
- 9 Mujeres (45%)

Edad

Media: 60,6 años

Rango: 48-76

Patrón de infiltración de médula ósea



2) Correlación entre el ADC medio Y SUVmax

El coeficiente de correlación se Spearman fue de **-0,686** con un valor **p < 0,01**, lo que indica una **correlación negativa, buena y significativa**.

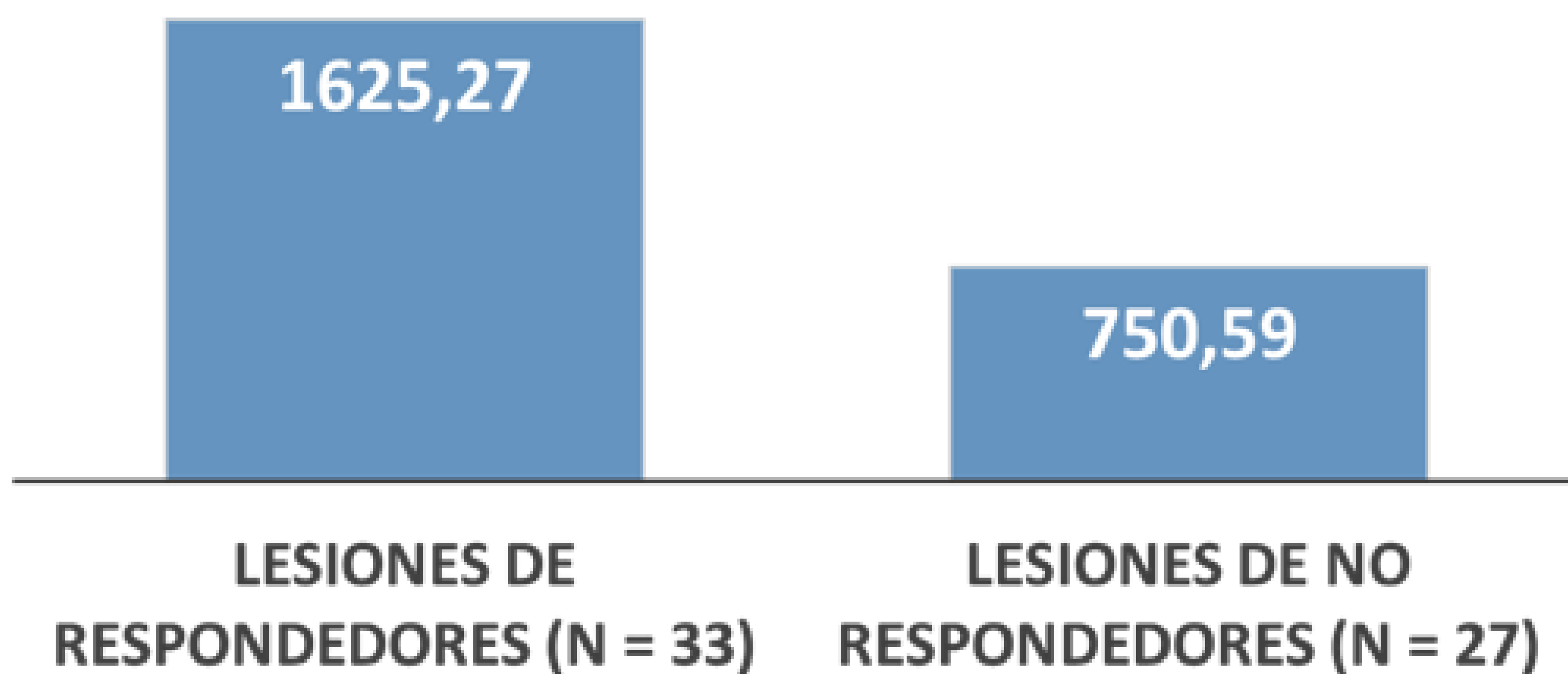
Resultados

3) Comparación del ADC medio y SUVmax de lesiones de respondedores vs no respondedores

11 pacientes respondieron al tratamiento (33 lesiones) y 9 pacientes no respondieron o progresaron (27 lesiones).

Hubo diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los valores de ADC medio y de SUVmax de las lesiones de pacientes en respuesta al tratamiento comparado con la de los pacientes que no respondieron al tratamiento.

ADC



SUVmax

Resultados

4) Valoración de la respuesta al tratamiento

Los criterios de respuesta MY-RADS para la RM arrojaron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 90,9%, 77,8%, 83,3% y 87,5%, respectivamente, tomando los criterios de respuesta clínicos del IMWG como estándar de referencia.

Por otro lado, para los criterios de respuesta IMPETUS para el PET-TC 18F-FDG la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de 100%, 78,6%, 66,7% y 100%, respectivamente, tomando los criterios de respuesta del IMWG como estándar referencia.

	ADC inicial	ADC final	p	SUVmax inicial	SUVmax final	p
Lesiones de <u>respondedores</u> (n = 33)	663,73	1625,27	0,000	4,86	2,12	0,000
Lesiones de <u>no</u> <u>respondedores</u> (n = 27)	643,19	750,59	0,746	5,27	5,57	0,789

Finalmente, se comparó el valor de ADC medio y SUVmax de las lesiones antes y después del tratamiento. Hubo diferencias significativas en las lesiones de pacientes en respuesta, pero no en aquellos que no respondieron al tratamiento.

Conclusiones

- Los criterios de respuesta **MY-RADS**, que incluyen los hallazgos en las **secuencias de difusión**, arrojan una **buena sensibilidad, especificidad y valores predictivos** respecto a los criterios clínicos del IMWG, y similares a los criterios IMPETUS del PET-TC ^{18}F -FDG,
- Existe una **correlación buena, negativa y significativa** entre el **ADC medio y SUVmax** de las lesiones óseas por MM.



Bibliografía

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
2. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA. The Role of Imaging in the Treatment of Patients with Multiple Myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e407-17. doi: 10.1200/EDBK_159074.
3. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302-e312. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2
4. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, 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. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):e206-e217. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
5. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
6. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Moulopoulos LA, Collins et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology.* 2019;291(1):5-13. doi: 10.1148/radiol.2019181949.
7. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI--a new view of myeloma. *Br J Haematol.* 2015;171(1):29-37. doi: 10.1111/bjh.13509.
8. Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 May;45(5):712-719. doi: 10.1007/s00259-017-3909-8.