



ACTUALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL ESTUDIO INICIAL Y SEGUIMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Elixabete Pastor Ausín¹, Begoña Sancho
Garaizabal¹, Iñigo Vicente Olabarría²,
Estibaliz Montejo Rodrigo¹, Mari Jose Ereño Ealo¹

¹Hospital de Galdakao-Usansolo, Vizcaya

²Osatek Galdakao, Vizcaya.



Objetivo docente

- Los recientes avances en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) han incrementado la necesidad de un diagnóstico por imagen más preciso.
- En la actualidad el objetivo terapéutico es conseguir una enfermedad mínima residual (-) + imagen (-) mantenida, por lo que la detección de lesiones óseas es crucial en el pronóstico y la decisión terapéutica.
- Revisamos las técnicas diagnósticas disponibles en el manejo actual del mieloma, tanto en el estudio inicial como en el seguimiento.



Revisión

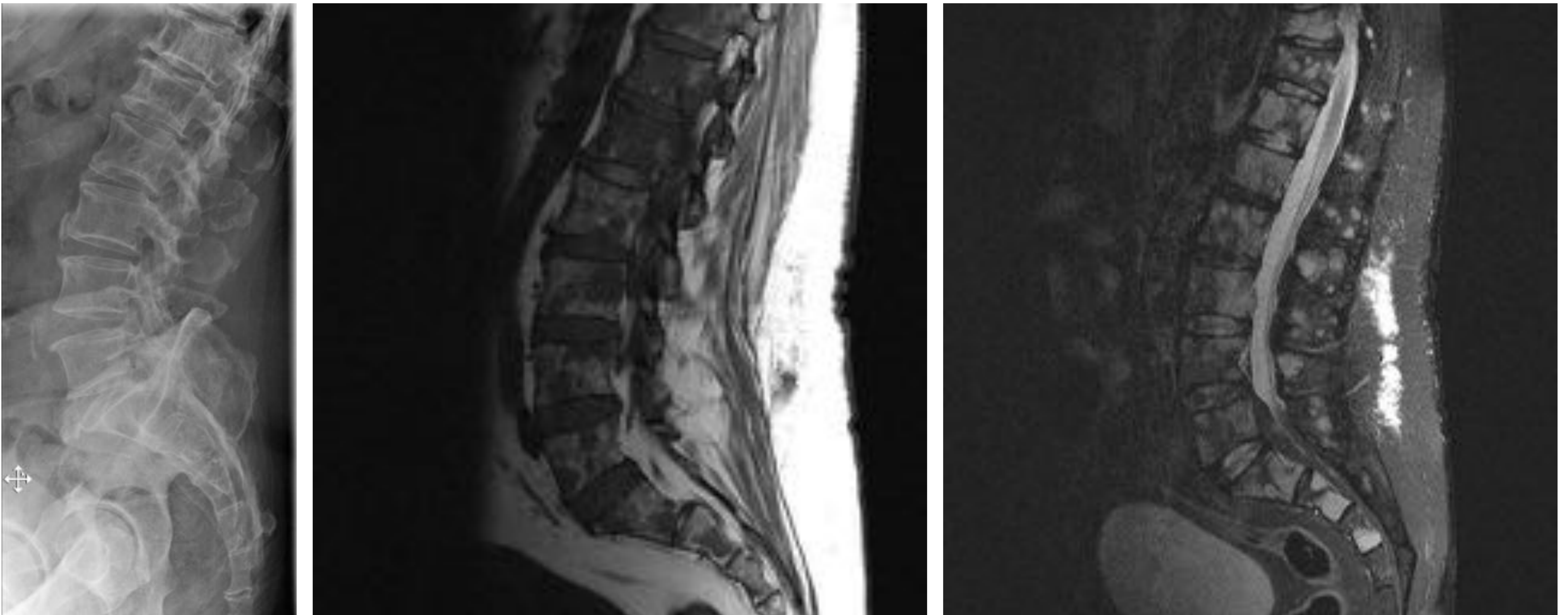
- El mieloma múltiple (MM) está causado por la infiltración y proliferación de células plasmáticas monoclonales, sobre todo en médula ósea.
- Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente después del linfoma.
- El 80-90% de los pacientes con MM van a desarrollar afectación ósea (1), y en un 60% de los casos lo van a hacer de una forma focal o parcheada (2).
- Las áreas más comúnmente afectadas son el esqueleto axial, incluyendo la columna vertebral (49%), cráneo (35%), pelvis (34%), y costillas (33%), y la metáfisis proximal de los huesos largos, especialmente fémures y húmeros (3).



Técnicas diagnósticas. Estudio inicial

Serie ósea:

- Fue la técnica de referencia para la evaluación del MM en la última década.
- Baja sensibilidad, ya que se necesita una destrucción ósea del 30-50% para detectar la lesión (Fig. 1 y 2). Por tanto, el 30-70% de los resultados son falsos negativos (4).
- *Hallazgos radiológicos:* lesiones líticas con erosión endóstica de la cortical, áreas moteadas múltiples, osteopenia difusa y fracturas patológicas u osteoporóticas.
- No está indicada salvo que sea la única opción disponible.

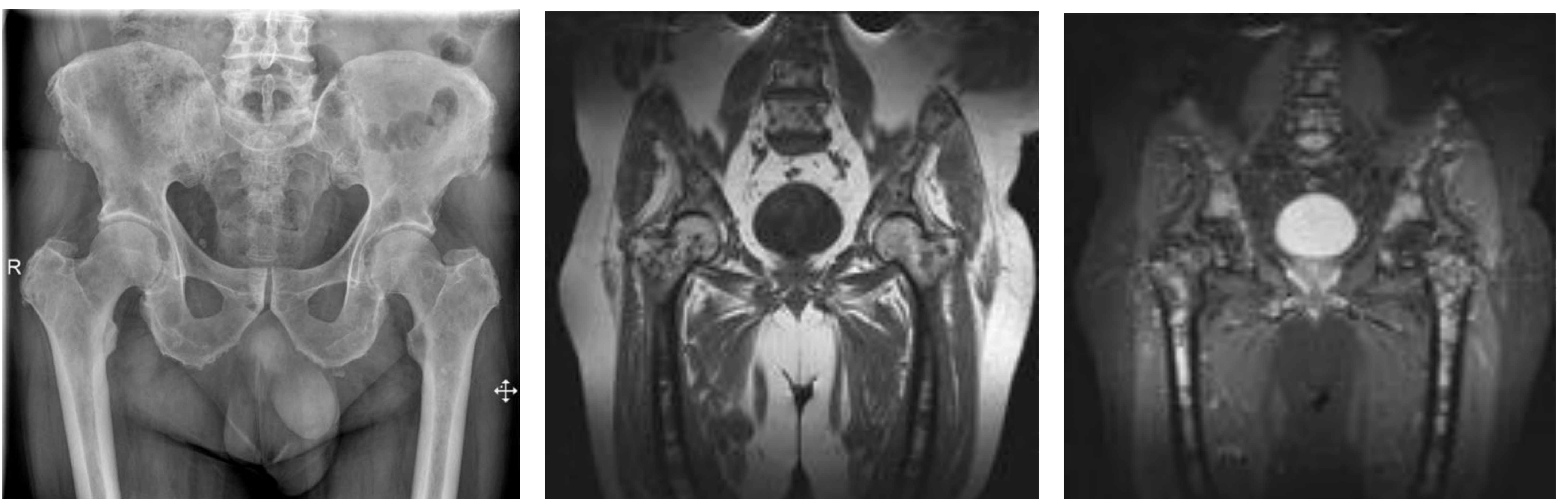


a.

b.

c.

Figura 1. Hombre de 70 años con recidiva de MM. Rx de columna lumbar lateral (a), RM de columna lumbar sagital T1 (b) y STIR (c). Aunque en la radiografía se aprecian áreas radiolúcidas en los cuerpos vertebrales (a), en las imágenes de RM se aprecia una afectación mucho más extensa y difusa (b y c).



a.

b.

c.

Figura 2. Mismo paciente que en 1. Rx de pelvis AP (a), RM de pelvis coronal T1 (b) y STIR (c). En las imágenes de RM se aprecian muchas más lesiones en pelvis y diáfisis proximales de los fémures (b y c) que en la radiografía (a).



TC corporal de baja dosis:

- Puede detectar lesiones con menos del 5% de destrucción hueso trabecular (5,6).
- Sensibilidad del 69.6% y especificidad del 90.9%, con la RM como referencia (7).
- Más sensible que la radiografía para detectar lesiones extramedulares y áreas inestables con elevado riesgo de fractura (4).
- Rápida y fácil de realizar.
- Misma radiación que la serie ósea (8).
- *Hallazgos radiológicos* (Fig. 3): lesiones líticas, osteopenia difusa, erosión endóstica, fracturas patológicas y osteoporóticas, interrupción cortical y afectación extramedular. Además, sobre todo en huesos largos, lesiones hiperdensas en médula ósea con la ventana de partes blandas, sin osteolisis significativa (Fig.4).

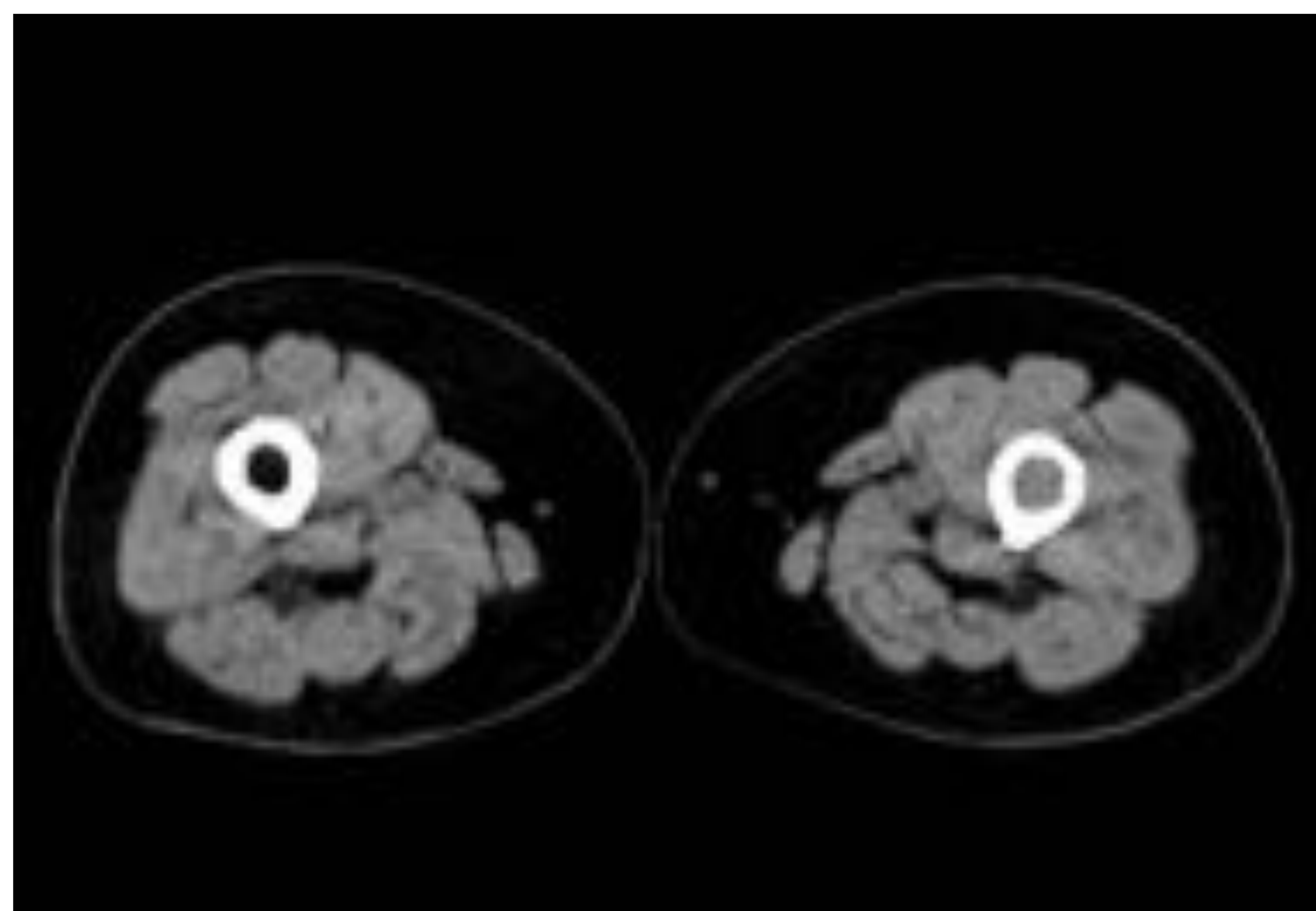
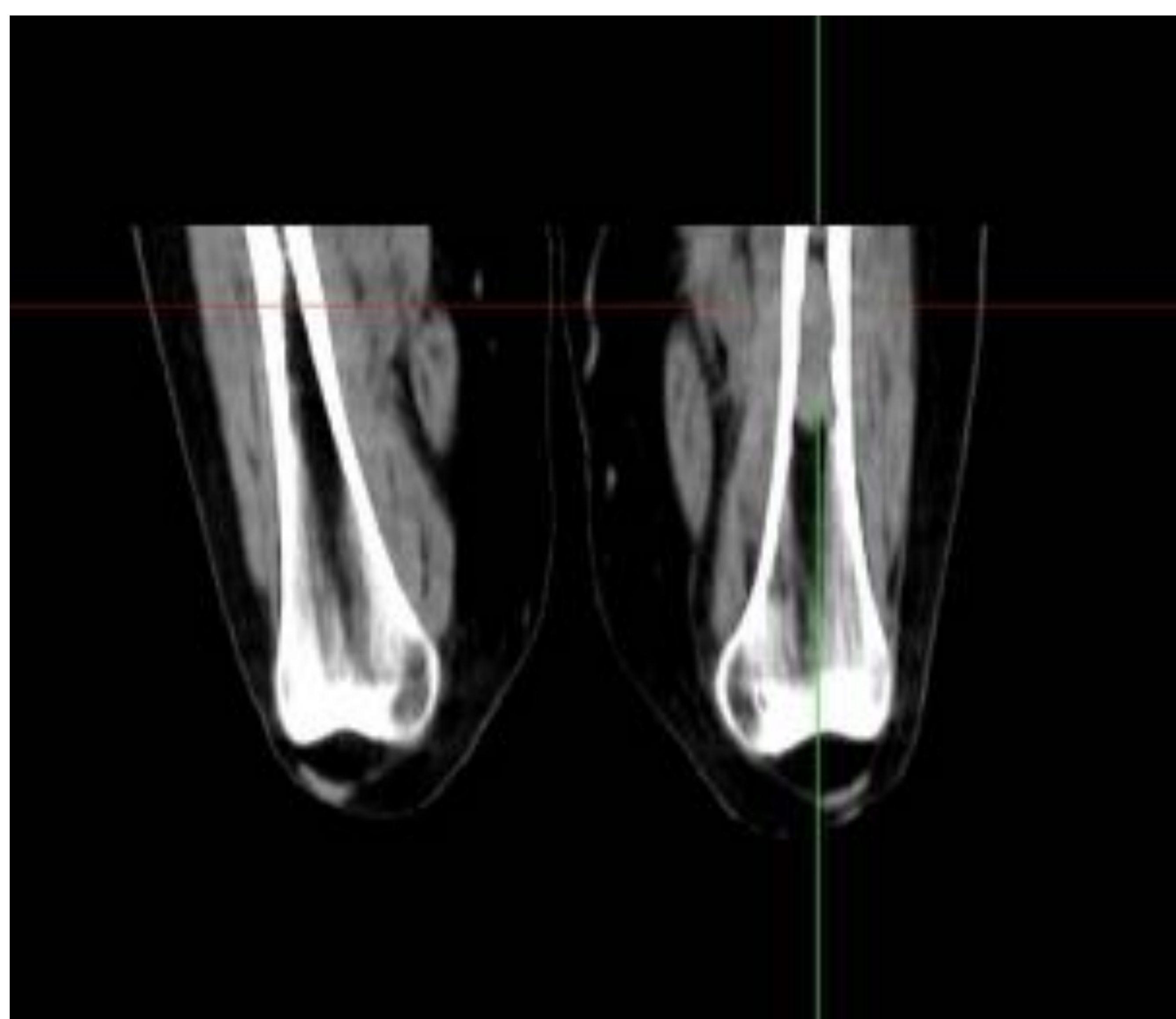


a.



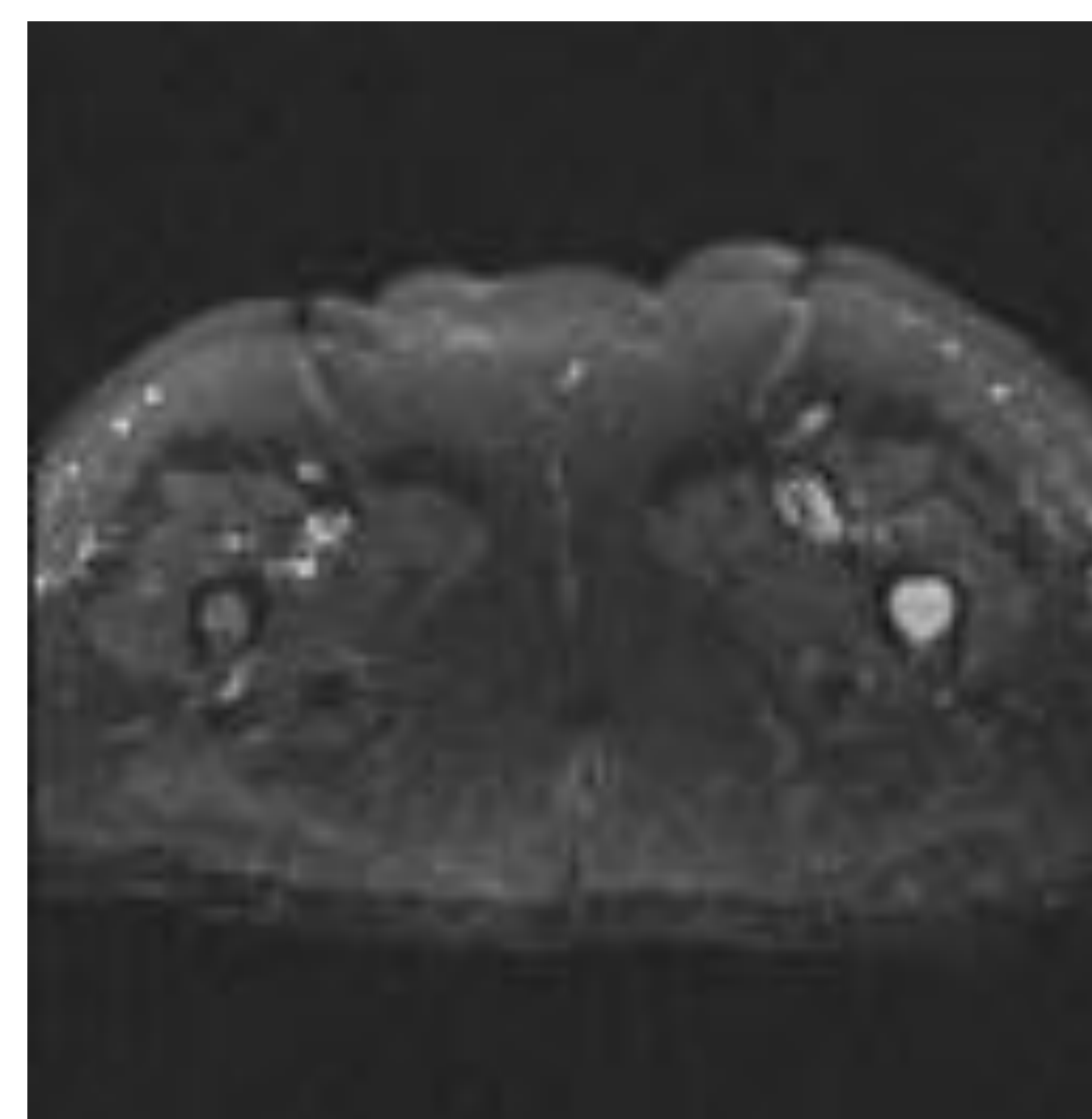
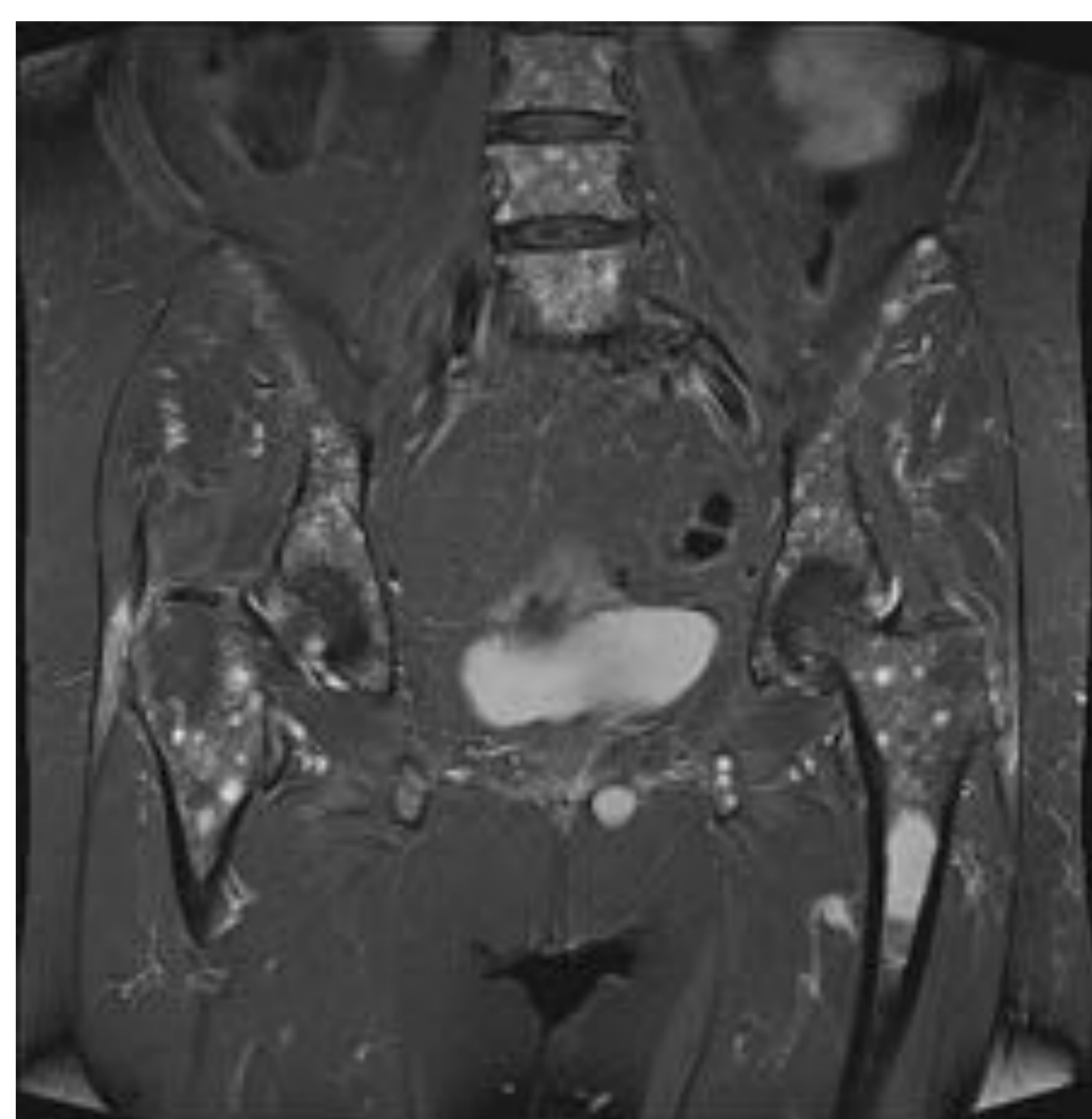
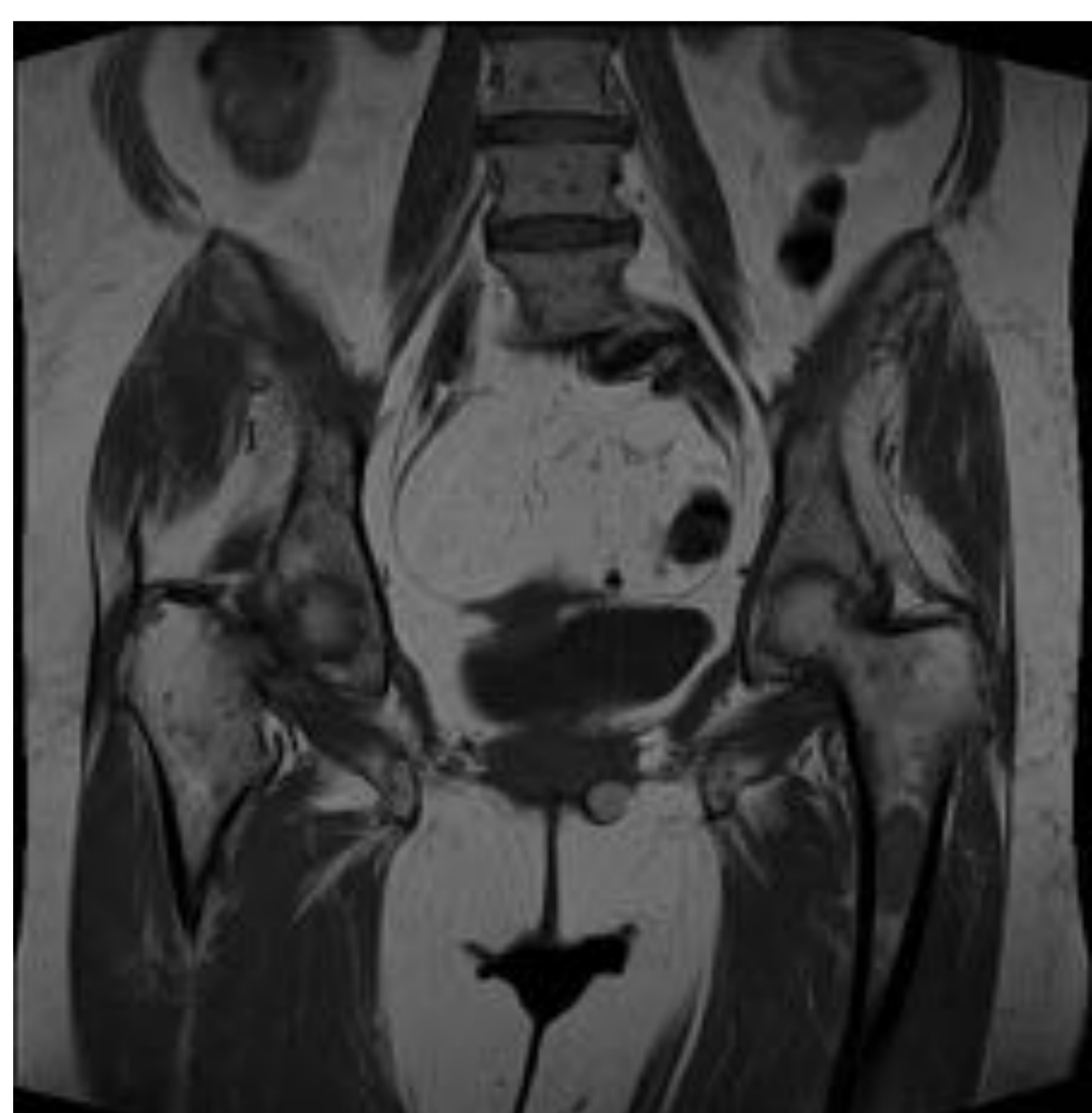
b.

Figura 3. Paciente de 65 años recién diagnosticada de MM de cadenas ligeras lambda ISS III, con signos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia). Estudio previo a inicio de tratamiento quimioterápico. Reconstrucción coronal (a) y sagital (b) de las imágenes del TC corporal baja dosis mostrando múltiples lesiones líticas (flechas) en pelvis, columna, esternón y cráneo.



a.

b.



c.

d.

e.

Figura 4. Mujer de 82 años con probable mieloma múltiple IG A lambda en estudio. Reconstrucción coronal (a) e imagen axial (b) de TC corporal baja dosis muestra sustitución de la grasa diafisaria medular por densidad de partes blandas sobre todo en fémur izquierdo con la ventana de partes blandas. En RM axial posterior (c, d y e), los hallazgos en imágenes en coronal T1 (c), coronal STIR (d) y axial STIR (e) confirman múltiples lesiones en columna y pelvis, así como en metáfisis proximal y diáfisis de ambos fémures.



▪ Buen VPP (94.1%), cuando detecta lesiones osteolíticas, confirmando el diagnóstico de MM, pero peor VPN (58.8%) (7). Por tanto si la TC es negativa, se requiere una RM de cuerpo entero para excluir lesiones y confirmar el diagnóstico de mieloma quiescente, o detectar lesiones desapercibidas por el TC para el diagnóstico de MM (9,10) (Tabla 1).

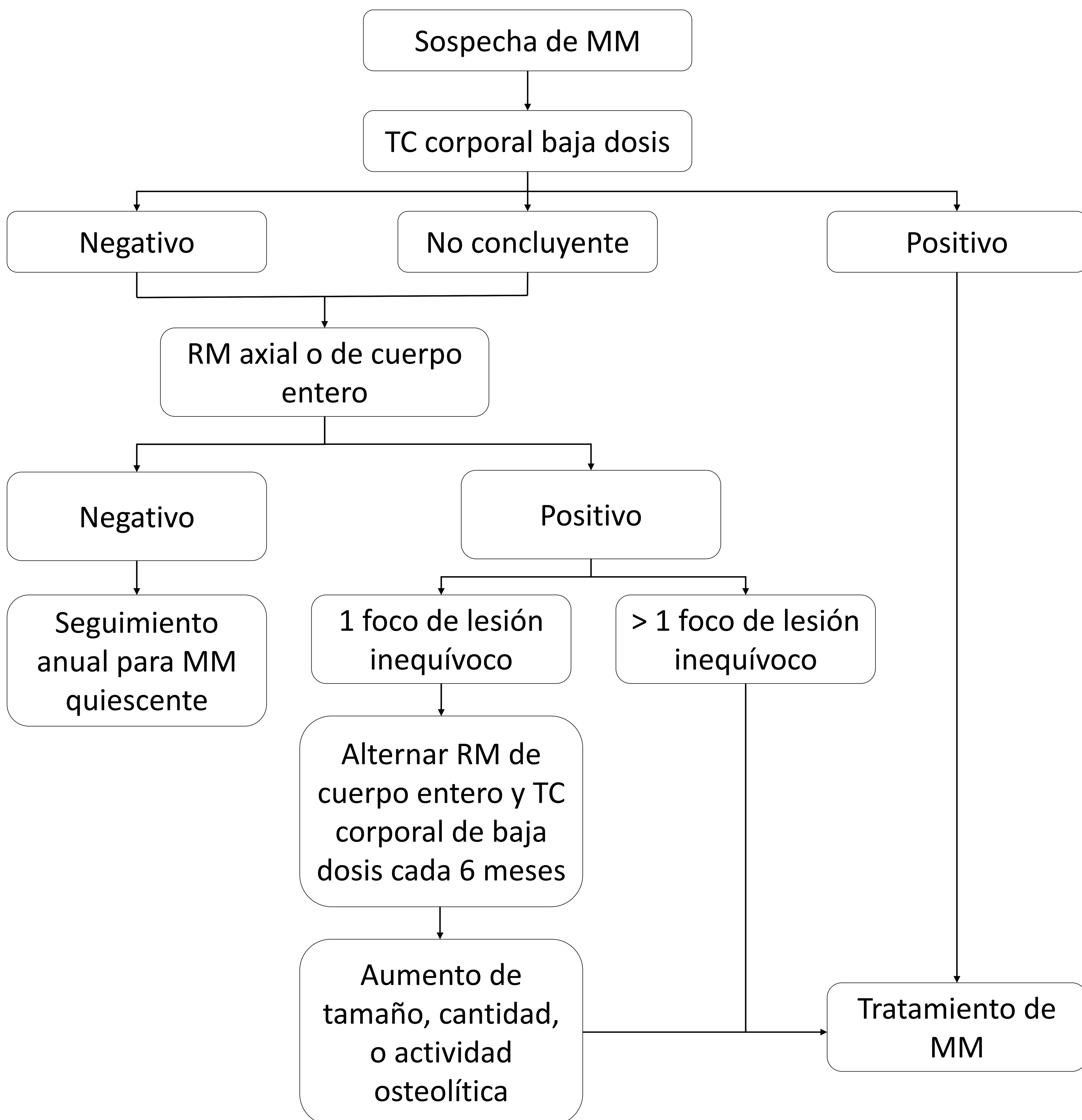


Tabla 1. Algoritmo de diagnóstico para pacientes con mieloma múltiple en el diagnóstico inicial (10).



RM de cuerpo entero:

- La mejor técnica para evaluar la infiltración de médula ósea antes de que se destruya el tejido óseo mineralizado (2).
- Sensibilidad del 68 al 100% y especificidad del 83 al 100% (11). Incluso más sensible que el PET/CT, aunque según algunos estudios, menos específico tras tratamiento (probablemente por los FP en RM postratamiento mientras que en PET los cambios en la avidéz por FDG ocurren antes).
- Técnica de elección para evaluar las complicaciones y/o compresión medular y para diferenciar las fracturas patológicas de las osteoporóticas (12).
- Técnica de referencia para detectar afectación de MO en el MM y para excluir lesiones óseas en el mieloma quiescente (10).
- RM de columna vertebral y pelvis detecta aproximadamente el 90% de las lesiones focales del MM (12).
- *Hallazgos por imagen:* lesiones hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y STIR, hiperintensas en DW y realce tras contraste (13) (Fig. 5). Las lesiones extramedulares muestran similares características de señal en RM (Fig. 6).

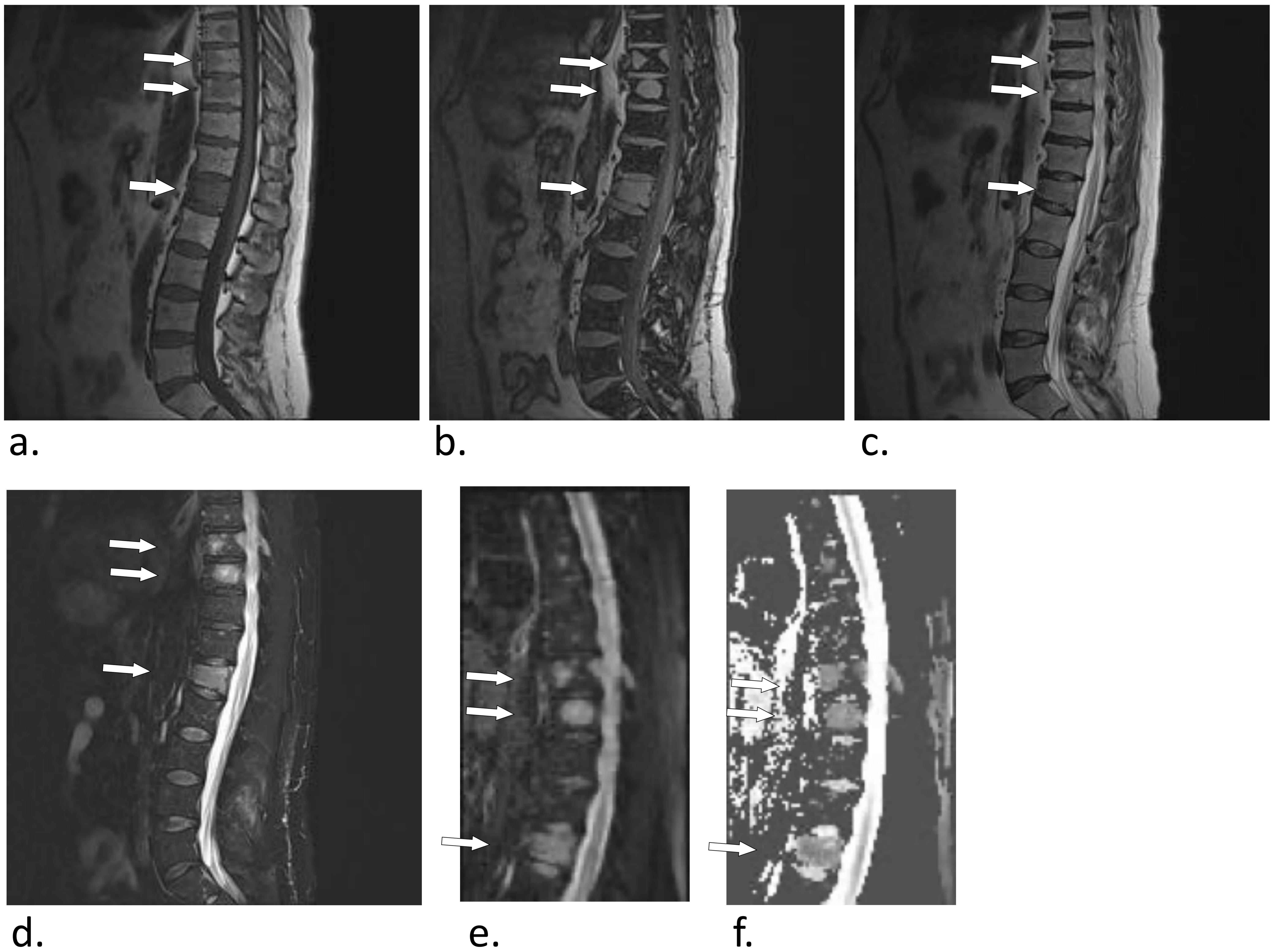
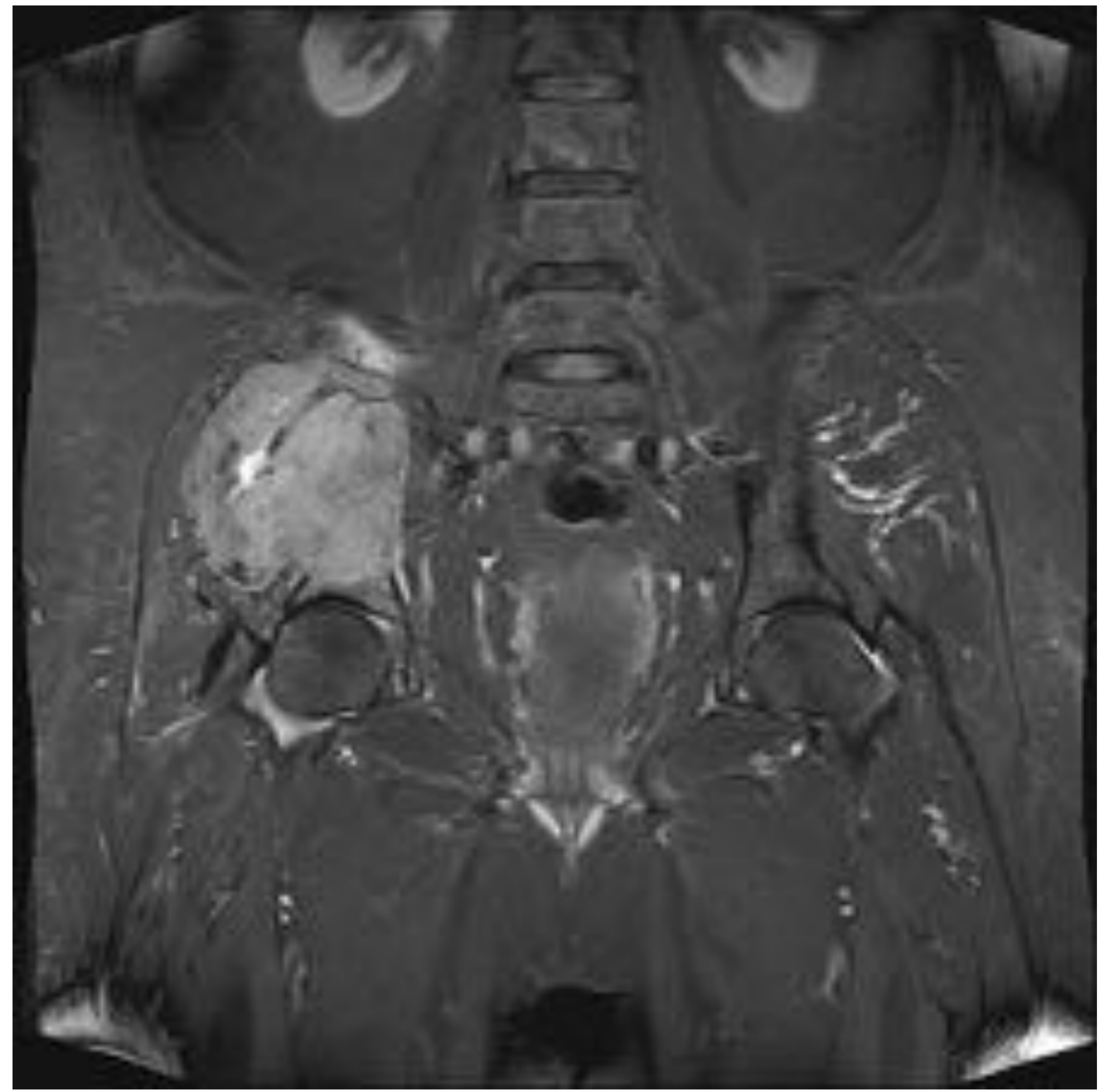


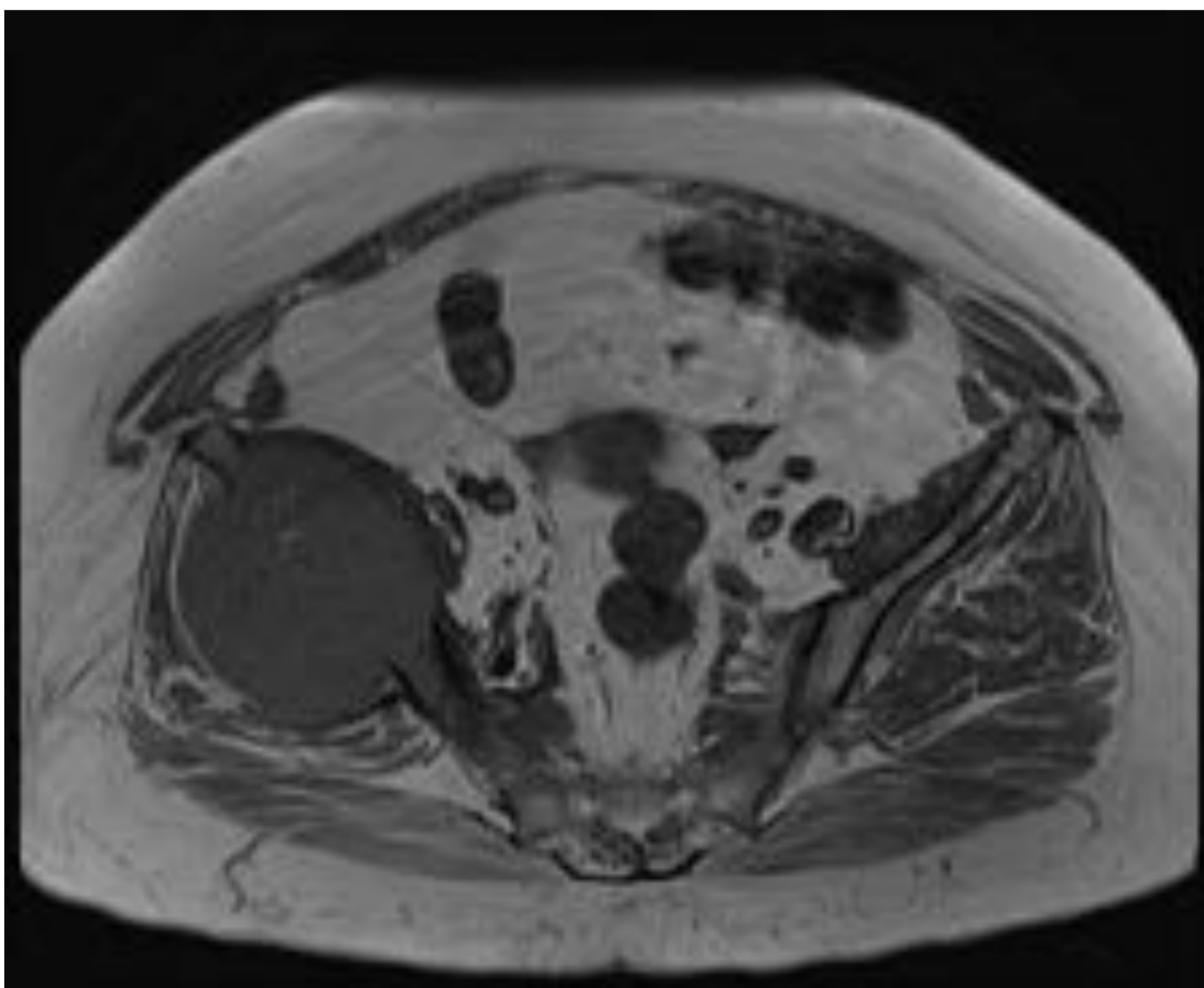
Figura 5. Varón de 51 años con molestias en columna lumbar, observándose banda clonal IgG kappa en el proteinograma. Imágenes de RM en sagital T1 (a) muestra lesiones hipointensas en T9, 10 y L1 (flechas), cuya señal no cae en T1 fuera de fase (b), y que se muestran isointensas en T2 (c) e hiperintensas en STIR (d). La imagen en sagital DW (e) las lesiones en dichos cuerpos vertebrales se visualizan hiperintensas, y en el mapa ADC (f), la señal es más baja, pero no tanto como la médula ósea normal.



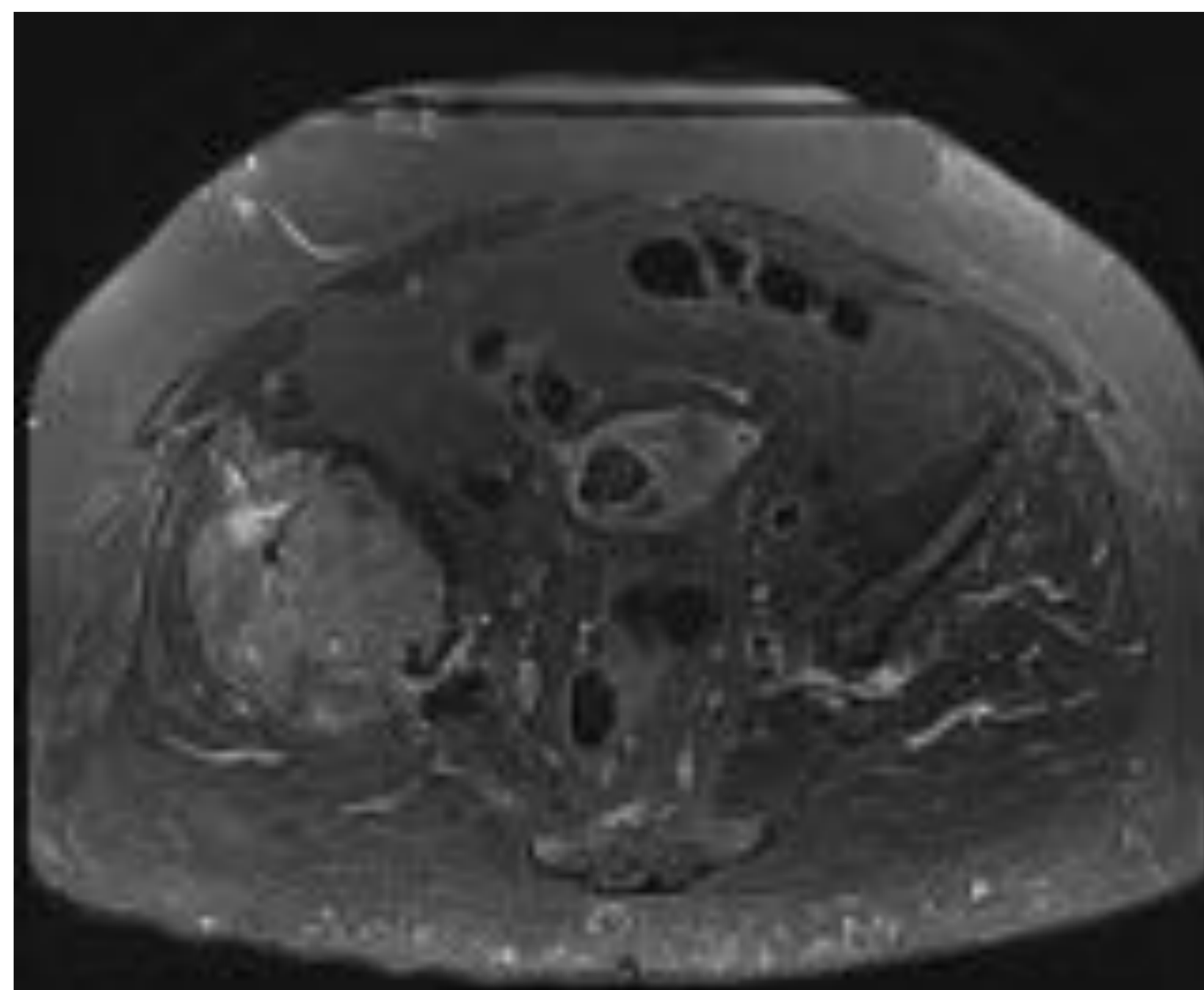
a.



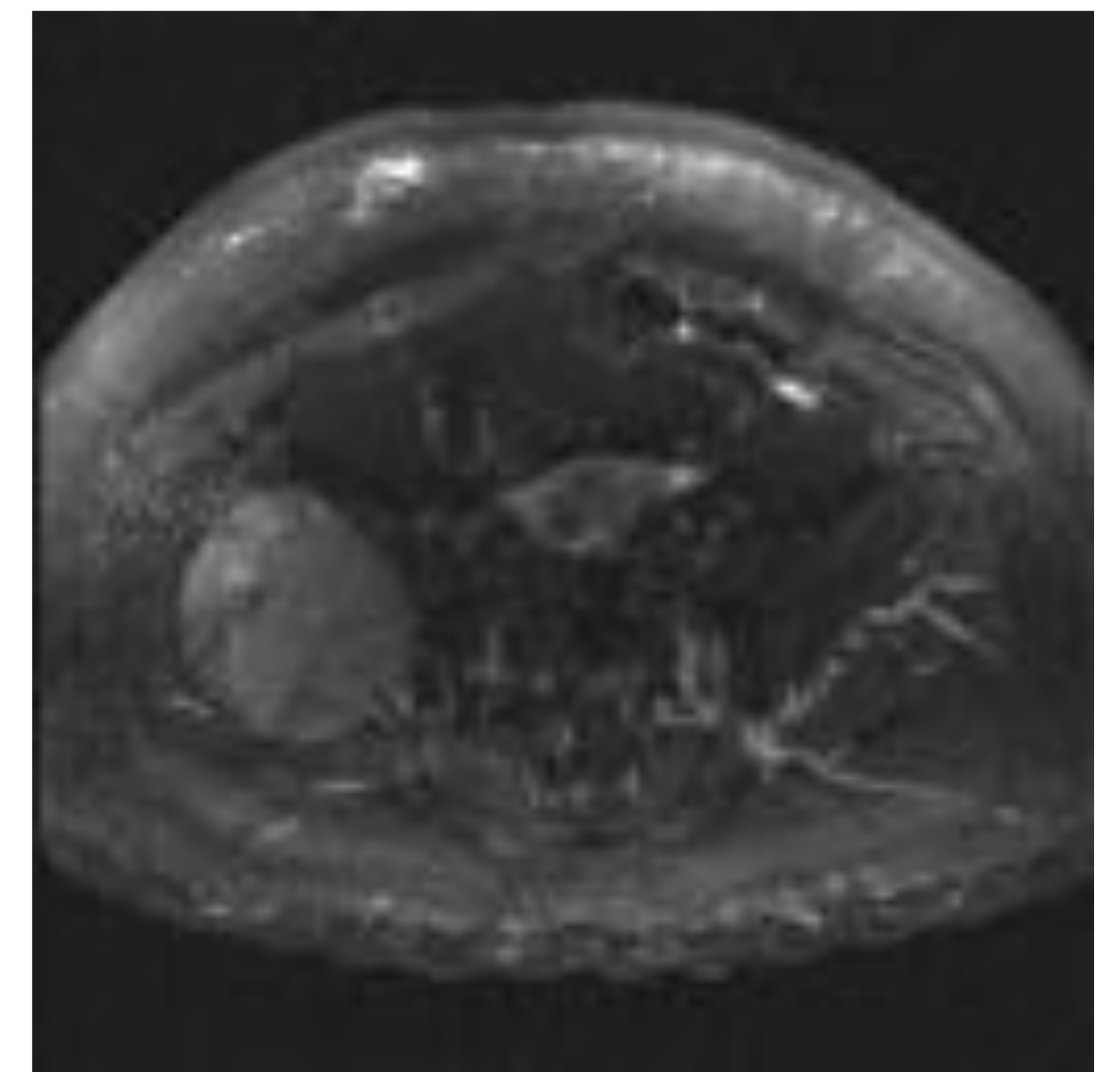
b.



c.



d.



e.

Figura 6. Mujer de 67 años con dolor en región lumbar derecha. Deterioro de la función renal e hipercalcemia. Imágenes de RM en coronal T1 (a), coronal STIR (b), axial T1 (c), axial STIR (d) y axial DW (e). Masa de partes blandas en pala ilíaca derecha de aproximadamente 9 cm, con destrucción ósea. Presenta unos límites relativamente netos y un aspecto sólido. Se confirma el diagnóstico de mieloma múltiple de cadenas ligeras kappa, estadio IVB.



- Hay 5 patrones de infiltración de MO (14):
 - 1.Normal
 - 2.Afectación difusa
 - 3.Afectación focal
 - 4.Mixta difusa y focal
 - 5.Parcheada o en sal y pimienta (Fig. 7)

- Como la MO está compuesta de aproximadamente el 40% de grasa, una secuencia en fase y fuera de fase puede ser usada para diferenciar la médula ósea roja normal de condiciones patológicas (15). Una caída de la señal menor del 20% en fuera de fase es más probable que represente un proceso infiltrativo que una reconversión de MO roja o edema de MO.

- DW (16): cualquier proceso patológico que reemplace la médula ósea normal aparece como área de aumento de difusión (con aumento de valores ADC) comparado con la restricción de la difusión de la médula ósea normal (que tiene valores ADC muy bajos). Es la técnica más sensible para detectar lesiones óseas, aunque carece de especificidad.

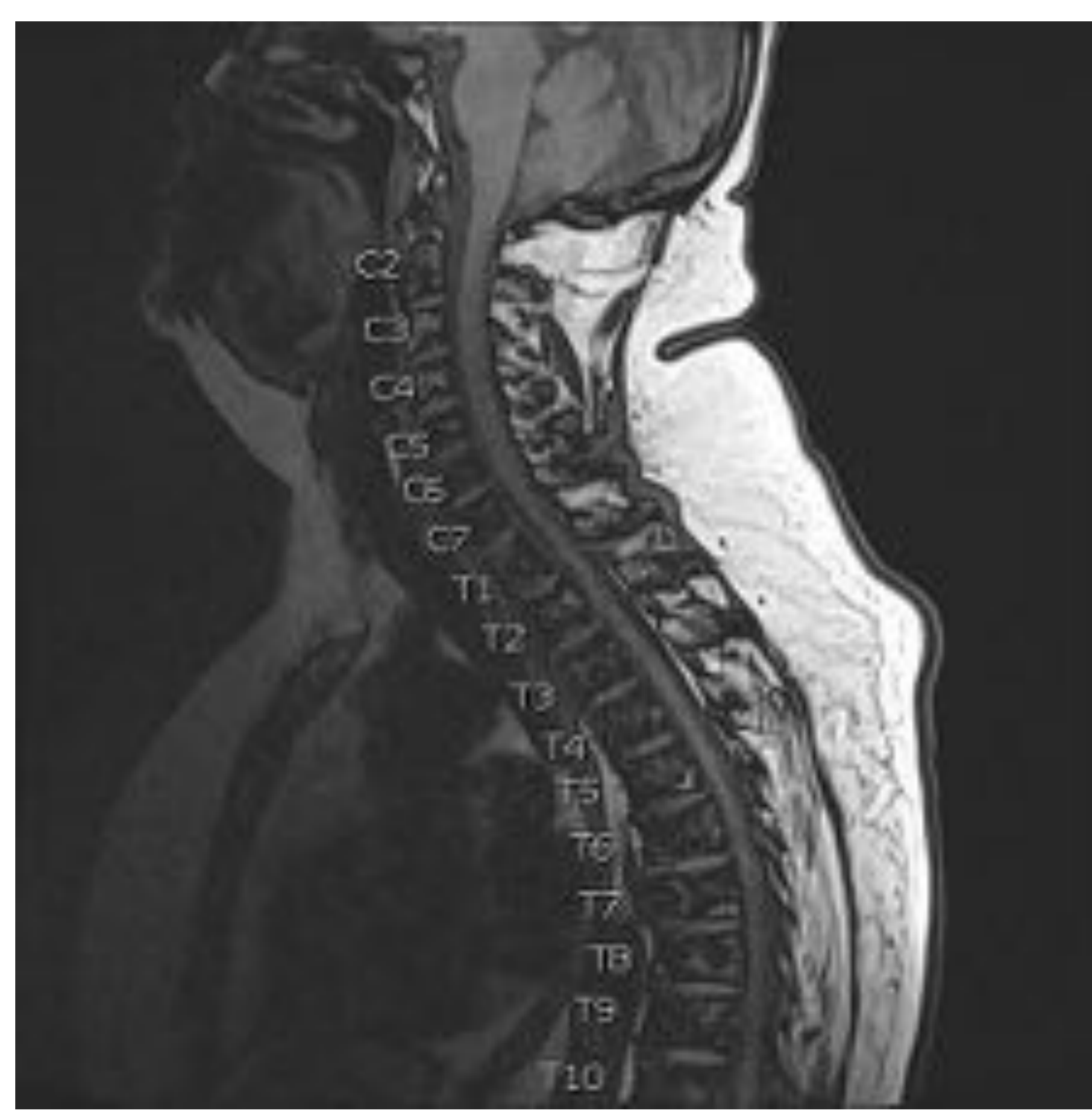
- Perfusión (13): la infiltración por mieloma se caracteriza típicamente por curvas tipo 4 y menos frecuentemente por curvas tipo 3 y 5.



- Es la técnica de referencia para detectar afectación de MO en el MM y excluir lesiones óseas y confirmar el diagnóstico de mieloma quiescente, o bien para hallar lesiones indetectables con TC de baja dosis y elevar el diagnóstico a MM (9,10).



a.



b.



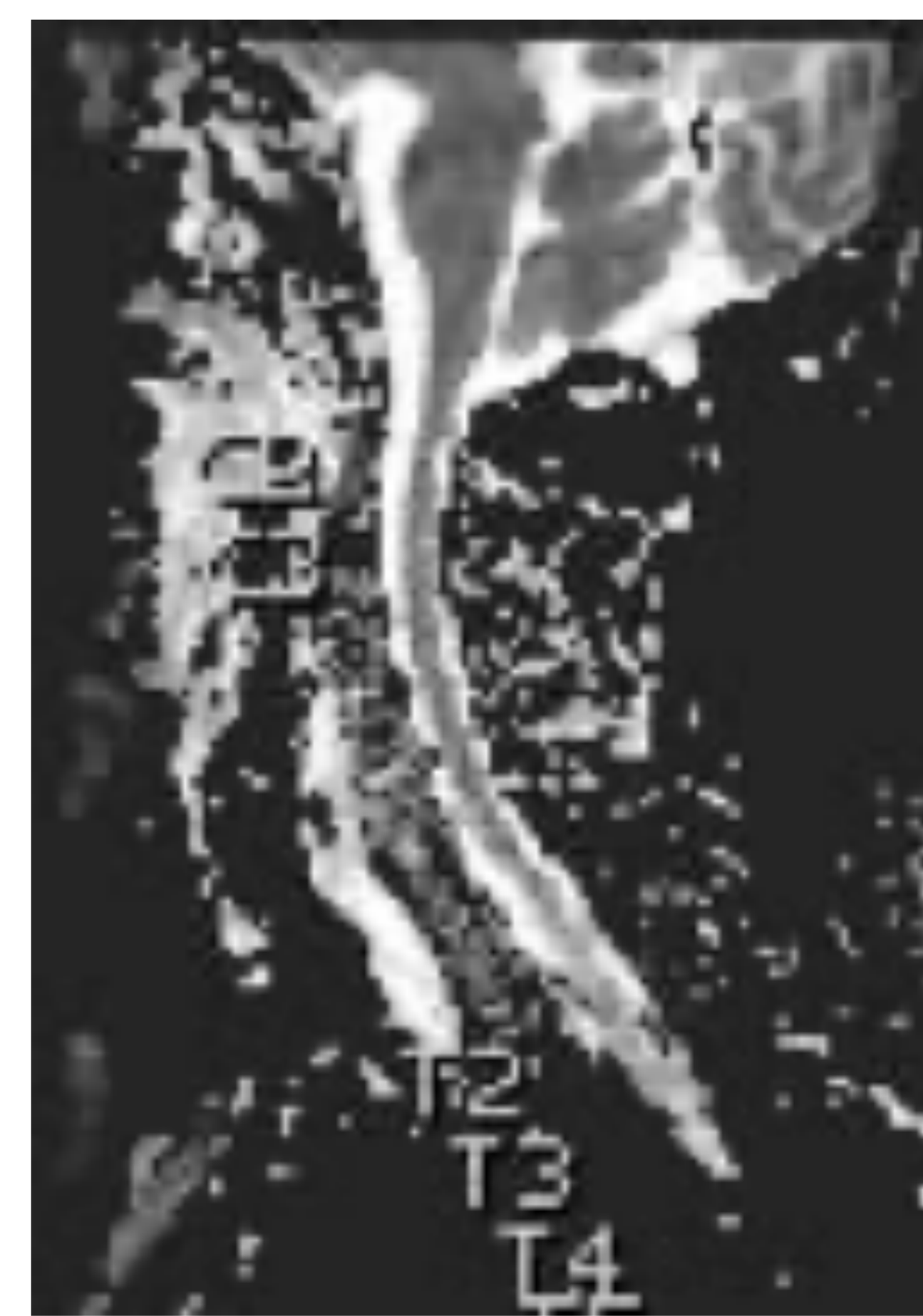
c.



d.



e.



f.

Fig. 7. Misma paciente de la figura 6. Imágenes de RM de columna cervical en sagital T1 (a), T1 fuera de fase (b), T2(c), STIR (d), DW (e) y ADC (f). Existen milimétricos focos de alteración de señal dispersos en diferentes cuerpos vertebrales, difíciles de caracterizar por su pequeño tamaño, con aumento de la señal en difusión, y por tanto, compatibles con afectación variegada por mieloma múltiple.



PET/TC:

- Sensibilidad del 59 al 100% y especificidad del 75 al 82% para la detección de afectación ósea antes del tratamiento (11,17).
- *Hallazgos radiológicos* (Fig. 8):
 1. Áreas focales de captación aumentada de radiotrazador con o sin lesión lítica subyacente en TC ($SUV_{max} \geq 2.5$ en lesiones osteolíticas en TC $>1\text{cm}$ o >1.5 en lesiones $\leq 1\text{cm}$).
 2. Captación aumentada de radiotrazador de forma difusa con $SUV_{max} \geq$ que el bazo.
- El IMWG recomienda el uso de PET/TC para distinguir MM de mieloma quiescente si la RM no está disponible (10,18).
- En un estudio prospectivo se vio que en un 30% de los pacientes, el PET/TC fue normal en áreas donde la RM detectó una afectación de MO, sobre todo del tipo de afectación difusa (19). (Fig. 9)
- Puede haber FP por otras causas que incrementen el metabolismo celular como inflamación, infección, áreas postquirúrgicas o de biopsia, fracturas, etc. (18,20).

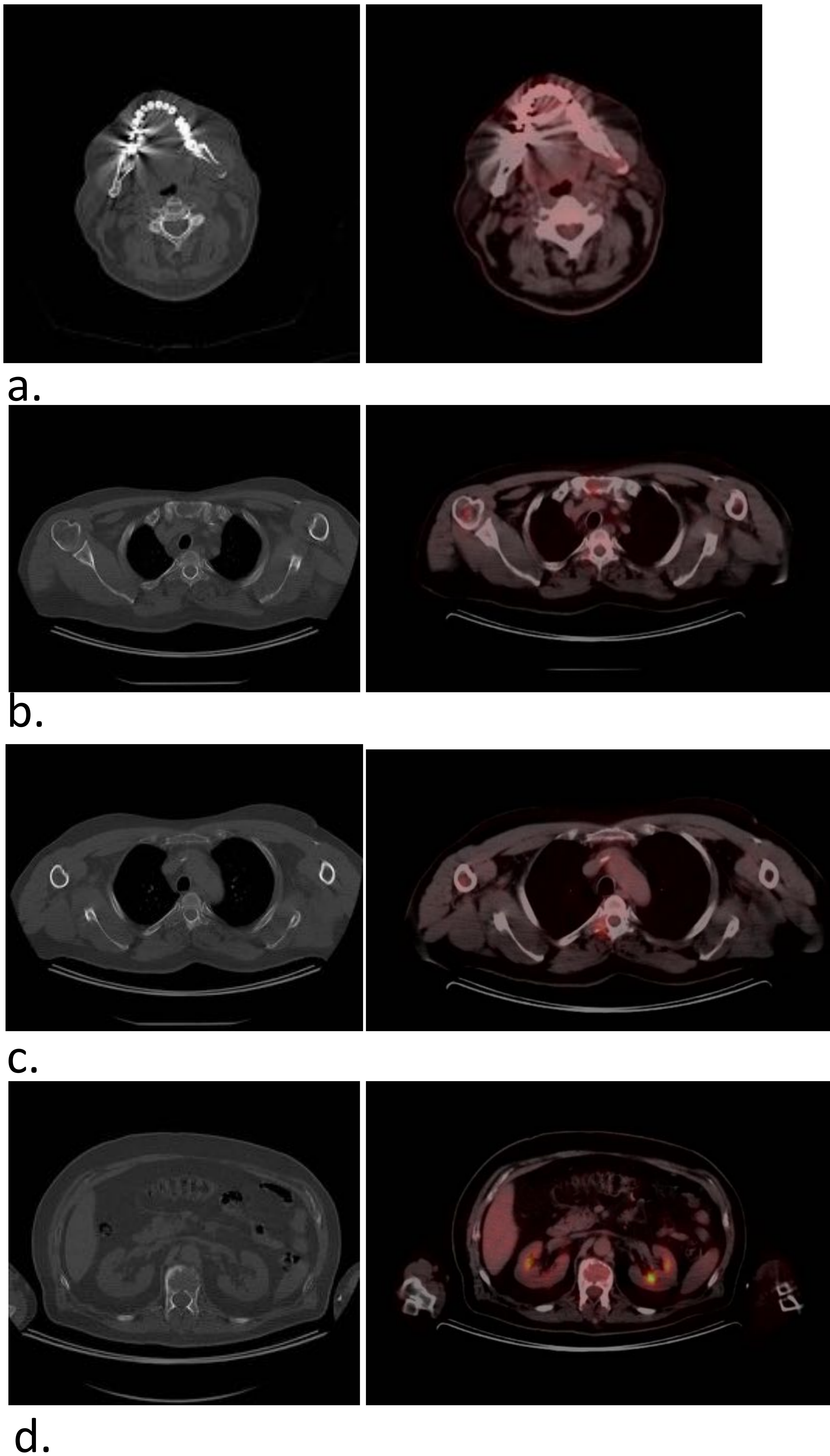


Fig. 8. Varón de 51 años con dolor lumbar, detectándose múltiples lesiones líticas en TC basal. (a-d) Imágenes axiales de PET/TC a diferentes alturas mostrando lesiones con captación aumentada de radiotrazador en rama vertical de mandíbula izquierda, SUV_{max} 4,3 (a), cabeza humeral y manubrio esternal, SUV_{max} 5,1 y 4,6 respectivamente (b), elementos posteriores de D4, SUV_{max} 5,5 (c), y cuerpo vertebral L1, SUV_{max} 5,1(d). Se confirma diagnóstico de mieloma múltiple Ig G kappa, estadio IIIA.

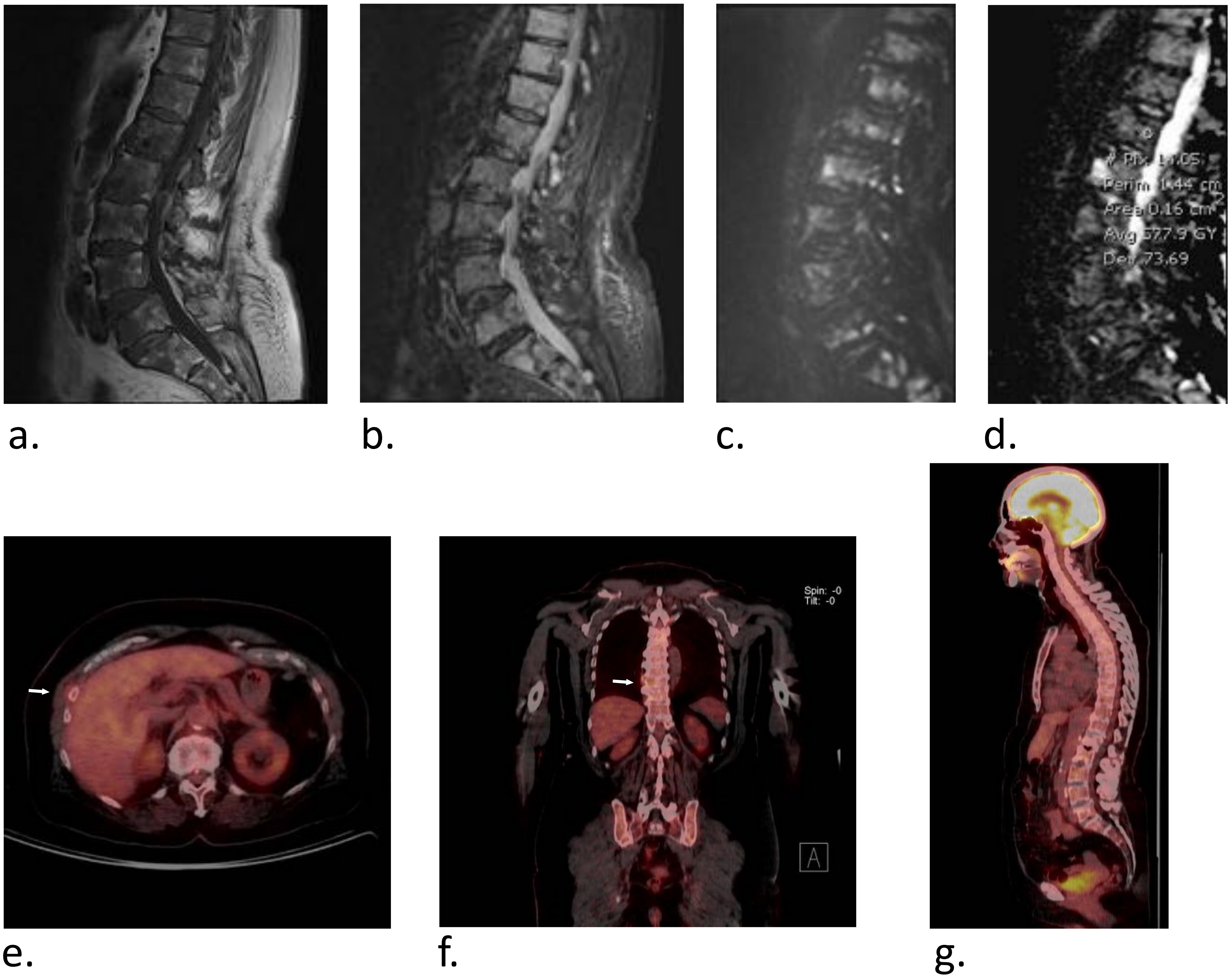


Figura 9. Mujer de 75 años ingresada por lumbalgia subaguda a estudio. En proteinograma componente monoclonal Ig A de 1.35 g/dl con inmunoparesia, calcio y función renal normal. Imágenes de RM de columna lumbar sagital T1 (a), STIR (b), DW (c) y ADC (d). Afectación parcheada y generalizada de la médula ósea de los cuerpos vertebrales lumbares y sus elementos posteriores. Las lesiones restringen la difusión (ADC entre 570 y 679 $\times 10^{-3}$ mm²/s). Imágenes de fusión PET/TC en axial (e), coronal (f) y sagital (g) que muestran muy leves captaciones en 8^a costilla derecha (flecha en e) y T10 (flecha en f) de dudoso valor patológico. En estudio medular se confirma infiltración de un 40% de células plasmáticas por citología.



▪ En cambio, pueden darse FN por hiperglucemia, terapia con altas dosis de esteroides y alteración genética con baja expresión de la enzima hexoquinasa-2 (presente en aproximadamente el 11% de los pacientes con MM) (21). (Fig. 10)

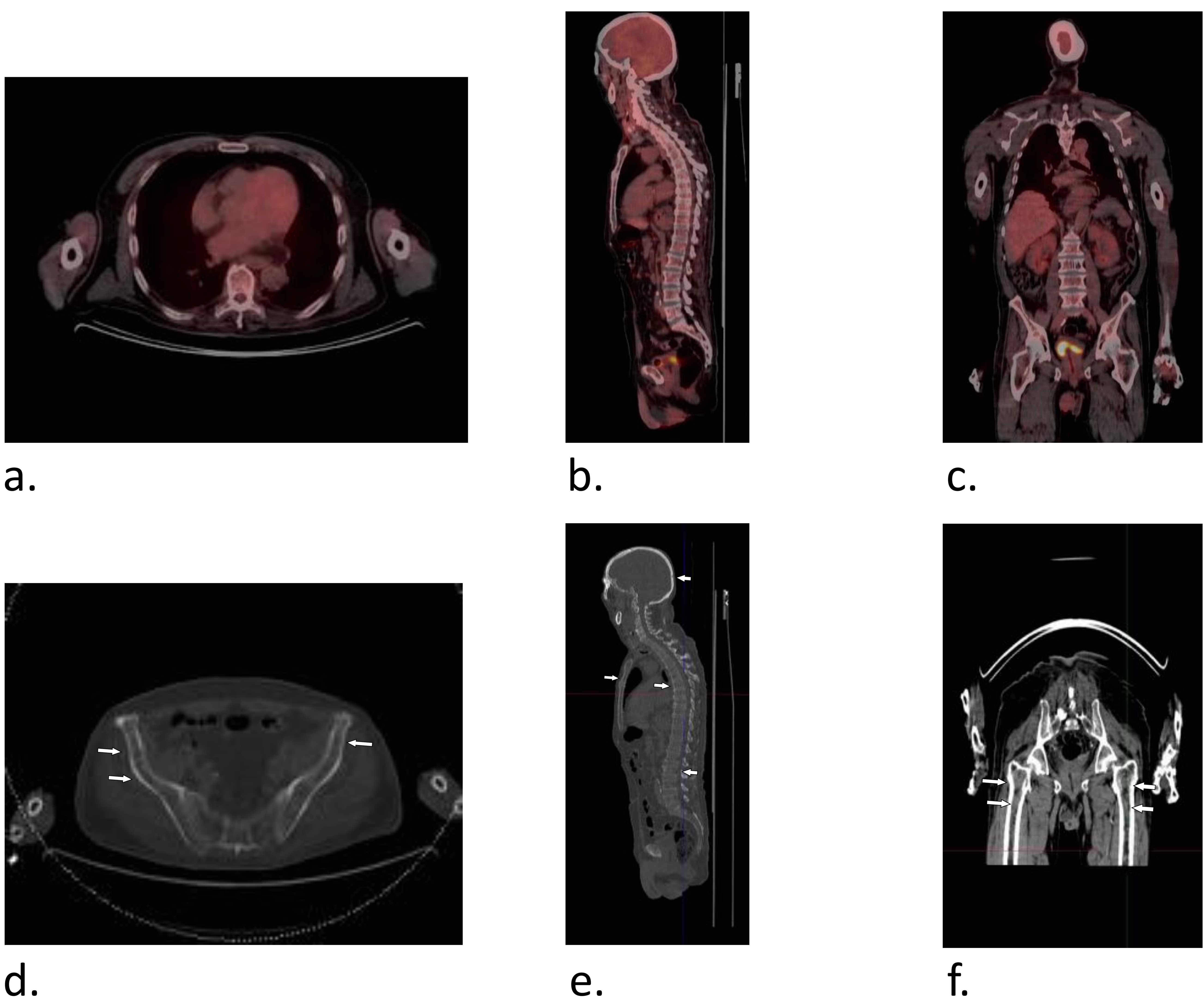


Fig. 10. Varón de 76 años con dolores óseos generalizados, insuficiencia renal leve, hipercalcemia, anemia y banda monoclonal. Imágenes de fusión PET/TC en axial (a), sagital (b) y coronal (c) no muestran hipercaptaciones óseas. Imágenes de TC del mismo estudio en axial (d), sagital (e) y coronal (f), muestran lesiones líticas en pelvis (flechas en d), cráneo, esternón y columna (flechas en e) y aumento de densidad de la grasa endomedular de diáfisis femorales (flechas en f). Se confirma mieloma múltiple en paciente con descompensación hiperglucémica secundaria a corticoides.



Respuesta al tratamiento y enfermedad mínima residual

- Dado las altas tasas de respuesta completa en los pacientes tratados con las terapias recientemente introducidas, se han creado nuevas categorías de respuesta más profundas. Con las nuevas técnicas disponibles más sensibles, los investigadores han detectado enfermedad residual que no era detectada en una gran proporción de pacientes con los métodos tradicionales (22).
- En los pacientes con RC estricta, la enfermedad mínima residual (EMR) puede definirse como ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes por citometría de flujo con una sensibilidad mínima de 3×10^6 células nucleadas.
- Los pacientes con EMR negativa pueden tener lesiones metabólicamente activas en el PET/TC, con peor pronóstico que aquellos con imagen negativa (22). Por tanto, el objetivo terapéutico debe ser la EMR (-) + imagen (-).



PET/TC:

- Los cambios en la avidéz por FDG ocurren antes que las modificaciones estructurales vistas en TC y RM convencional. Por tanto, PET/TC es la mejor técnica de evaluación postratamiento según los resultados de varios estudios y el IMWG (10,18).
- Un estudio de PET/TC negativo se correlaciona con una buena respuesta al tratamiento (Fig. 11).
- La tabla 2 muestra un algoritmo de imagen para el seguimiento y evaluación de la respuesta.

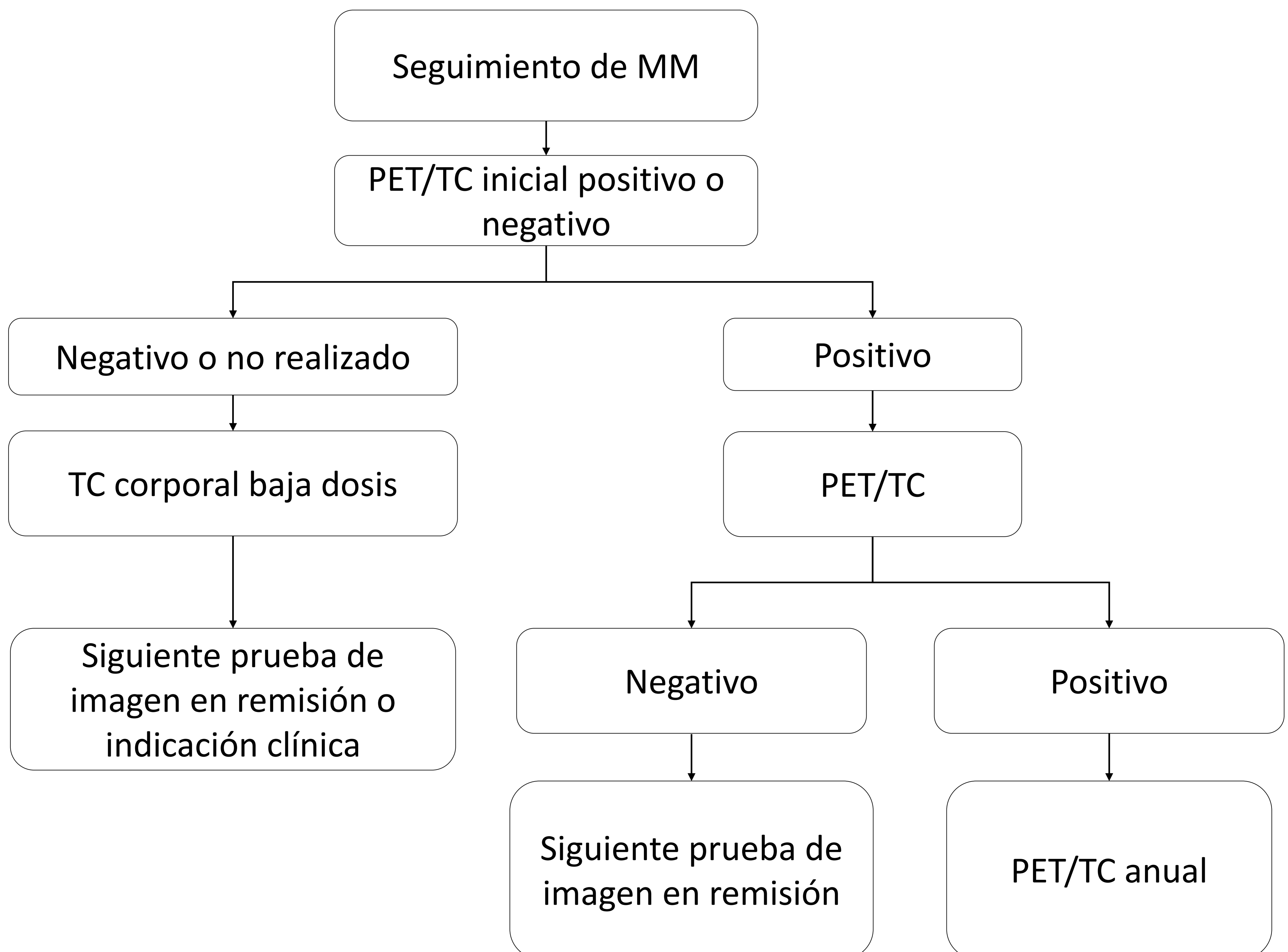
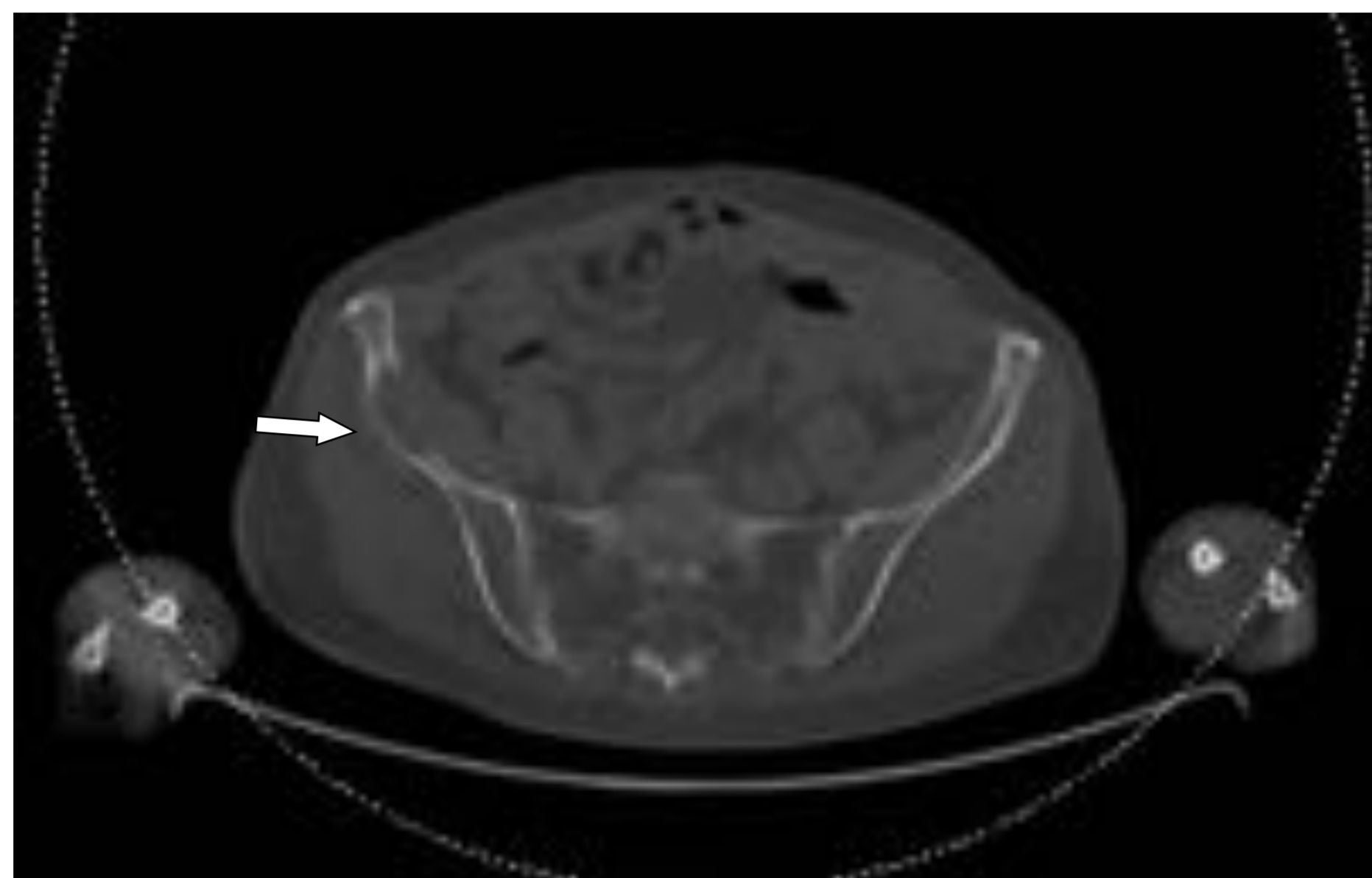
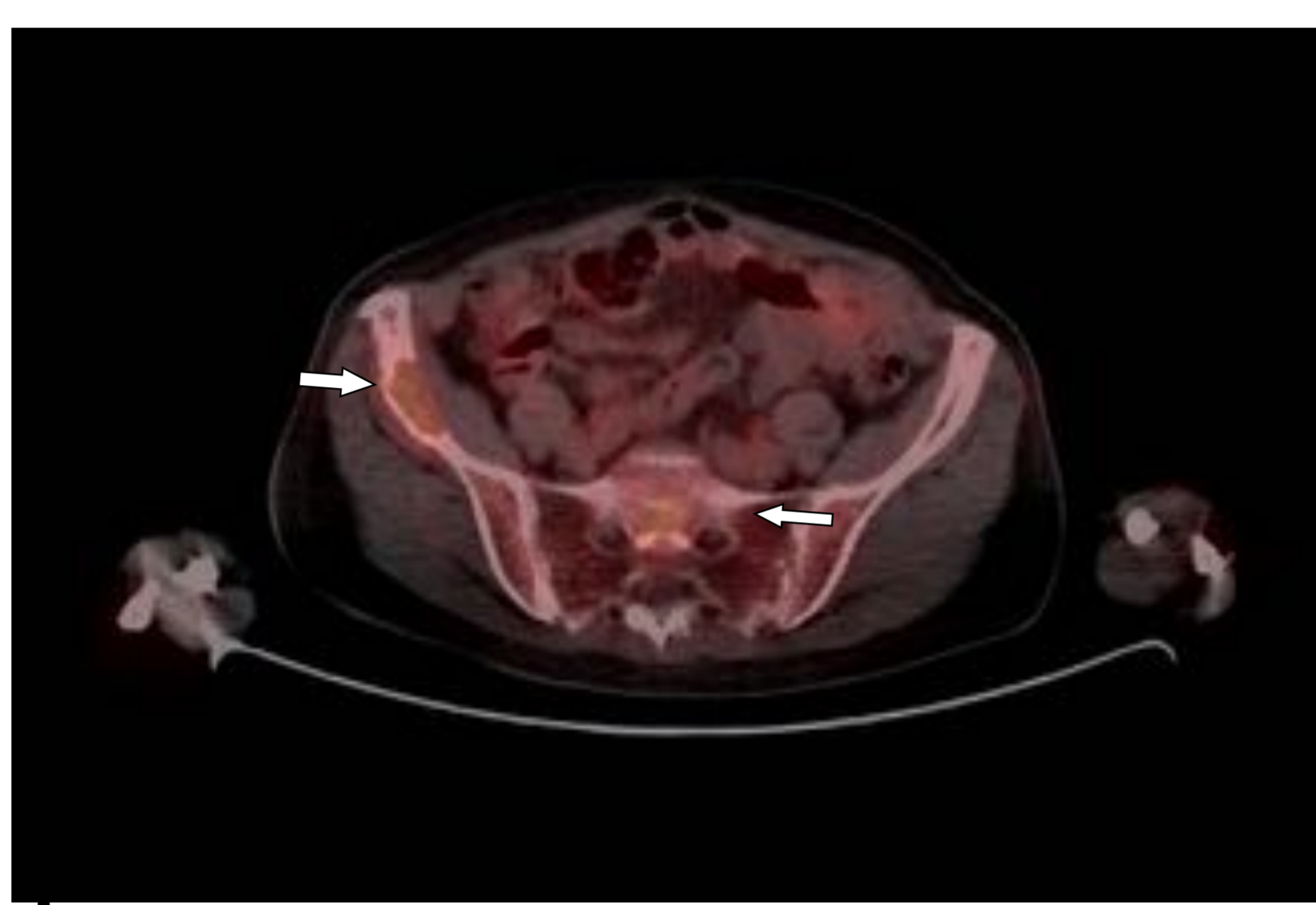


Tabla 2. Algoritmo de diagnóstico durante el seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento (10).



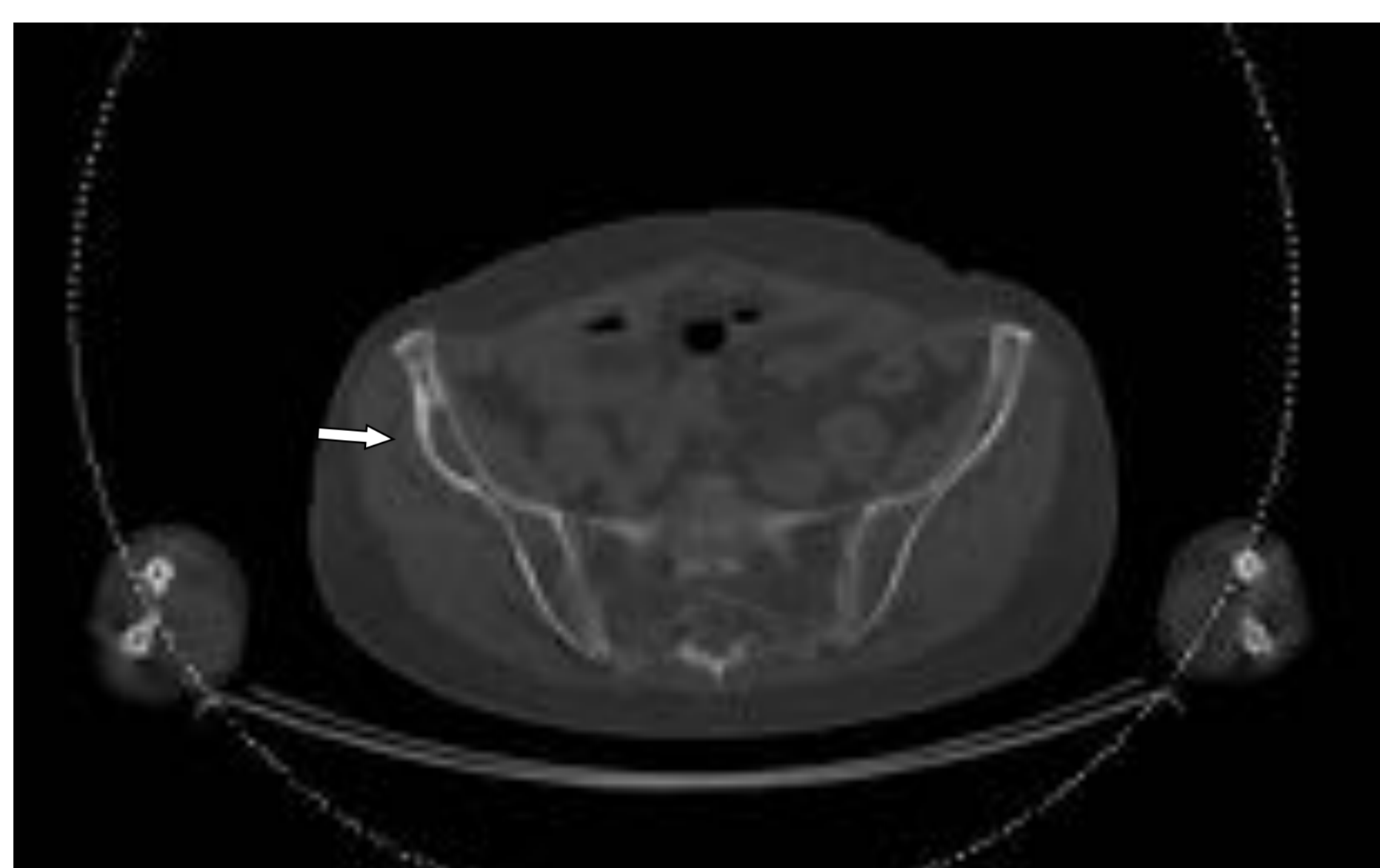
a.



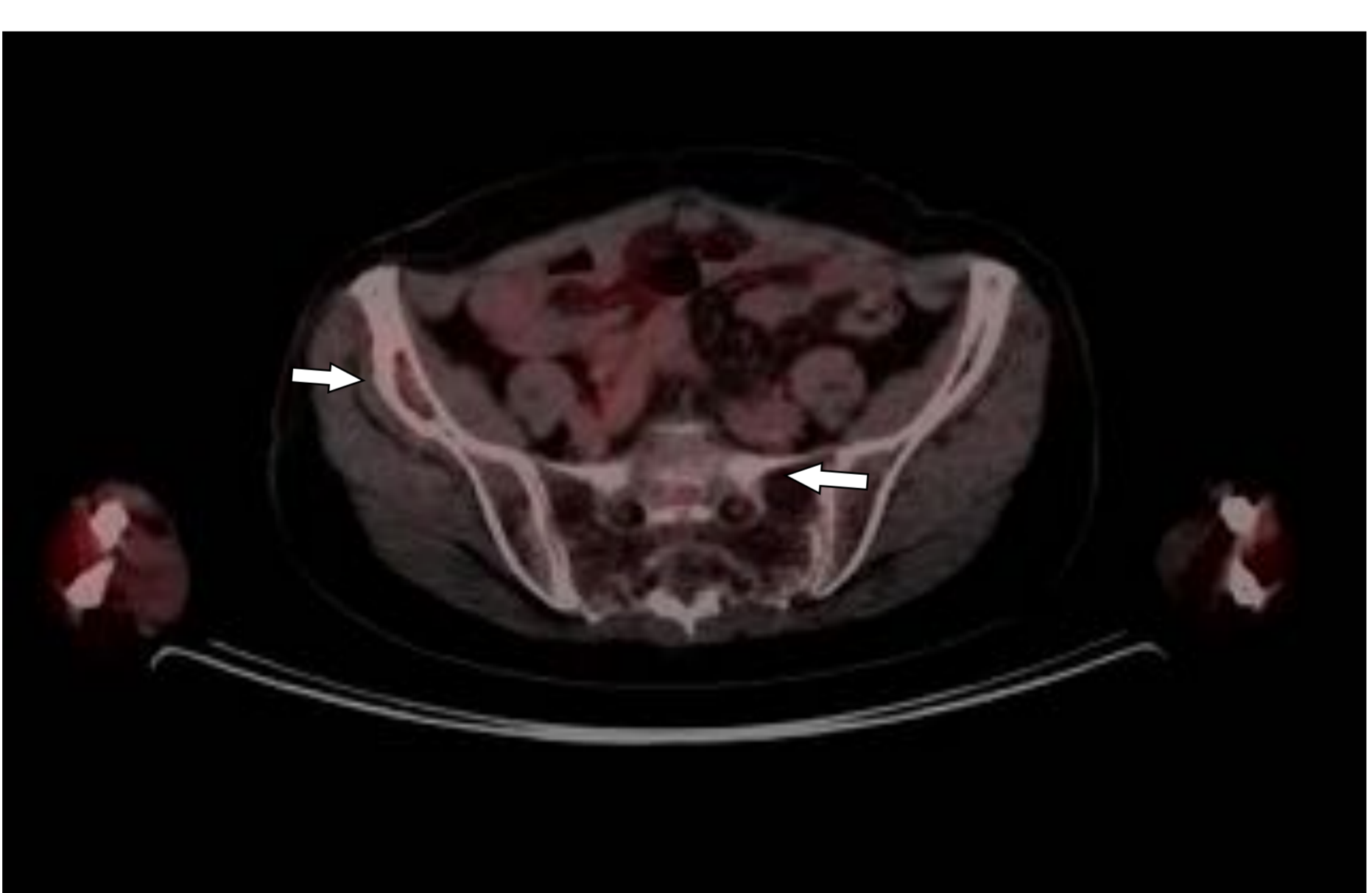
b.



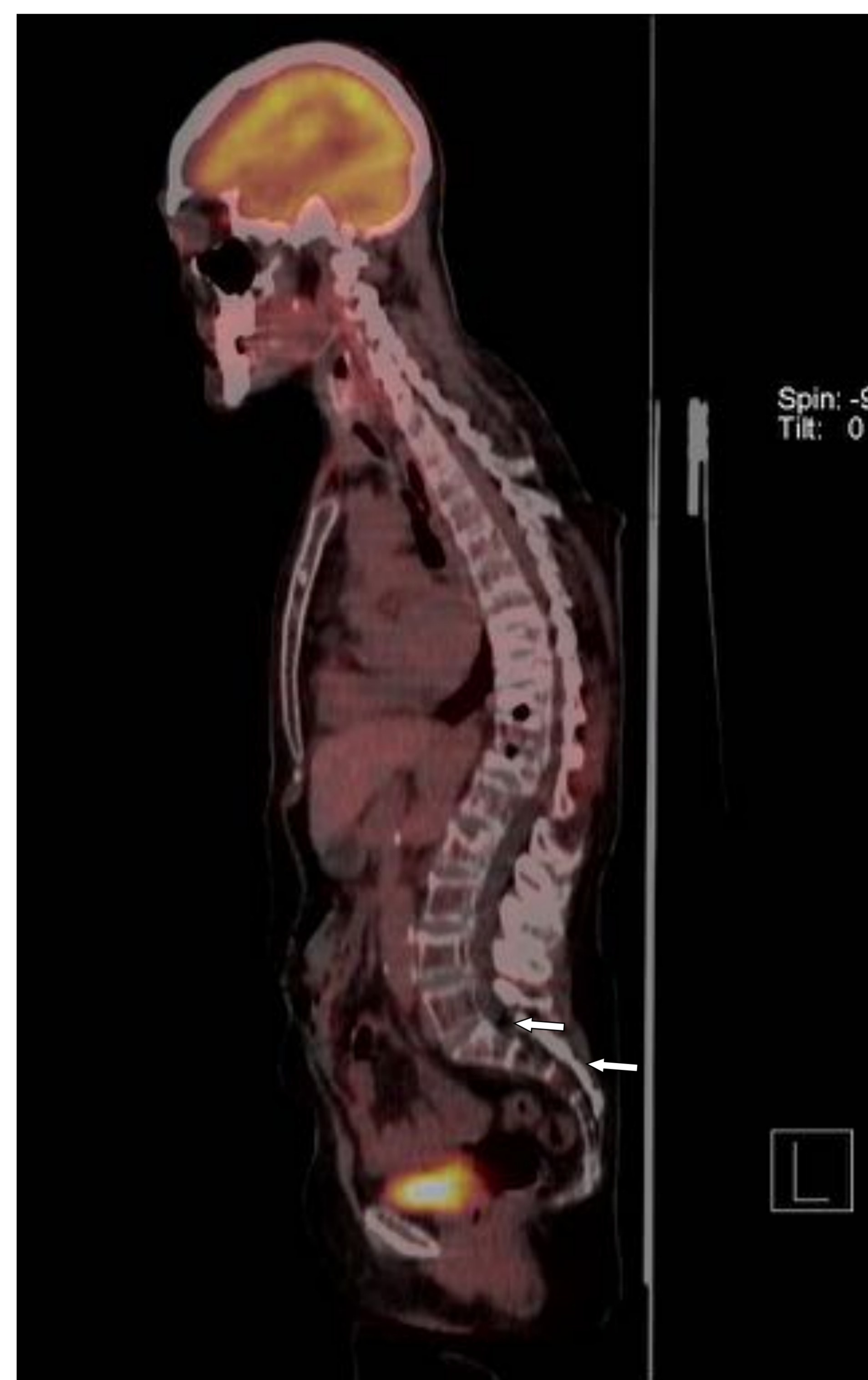
e.



c.



d.



f.

Figura 11. Mieloma múltiple de cadenas ligeras lambda que ha alcanzado una remisión completa con EMR (-) tras primer autotransplante de médula ósea. Imágenes de TC axial (a), fusión PET/TC axial (b) y sagital (e) pretratamiento muestran lesiones en la pala iliaca derecha, S1 y S3 (flechas en a, b y e). Imágenes de TC axial (c), fusión PET/TC axial (d) y sagital (f) postratamiento, muestran una reducción de la captación de FDG de las lesiones en pala iliaca y sacro (flechas en d,f), y margen escleroso en TC postratamiento (flecha en c).



RM de cuerpo entero:

- La completa desaparición de las lesiones y el cambio de un patrón difuso a uno normal de MO son signos de RC (23,24).
- Las dudas surgen cuando hay estabilidad de las lesiones en número, tamaño y patrón de afectación de MO, ya que pueden ser lesiones metabólicamente inactivas.
- Tempranamente tras el tratamiento, dada la necrosis celular y el edema, ocurre una elevación de la intensidad de señal en T2, DW y mapas ADC (13,24). Después disminuye la señal T2 y el ADC tras la recuperación de la MO roja. Algunos estudios (25) muestran que los valores de ADC fueron significativamente más altos en los que responden profundamente al tratamiento (Fig. 12).
- Además en la RM dinámica con contraste existe una disminución de la vascularización de la MO tras tratamiento efectivo. Los pacientes con RC presentan curvas tipo 1 y 2, mientras que las curvas tipo 3 a 5 indican enfermedad activa (13).



- Aunque el PET/TC continua siendo el estándar de referencia para evaluar la respuesta terapéutica, diversos estudios sugieren que la difusión y los estudios dinámicos con contraste podrían ser usados para definir la respuesta a terapia por MM.

TC corporal baja dosis y Rx:

- Las modificaciones por la respuesta al tratamiento aparecen tarde o están ausentes, incluso en pacientes en RC (9).
- Algunas lesiones nunca curan, pero también pueden mostrar margen esclerótico (10).

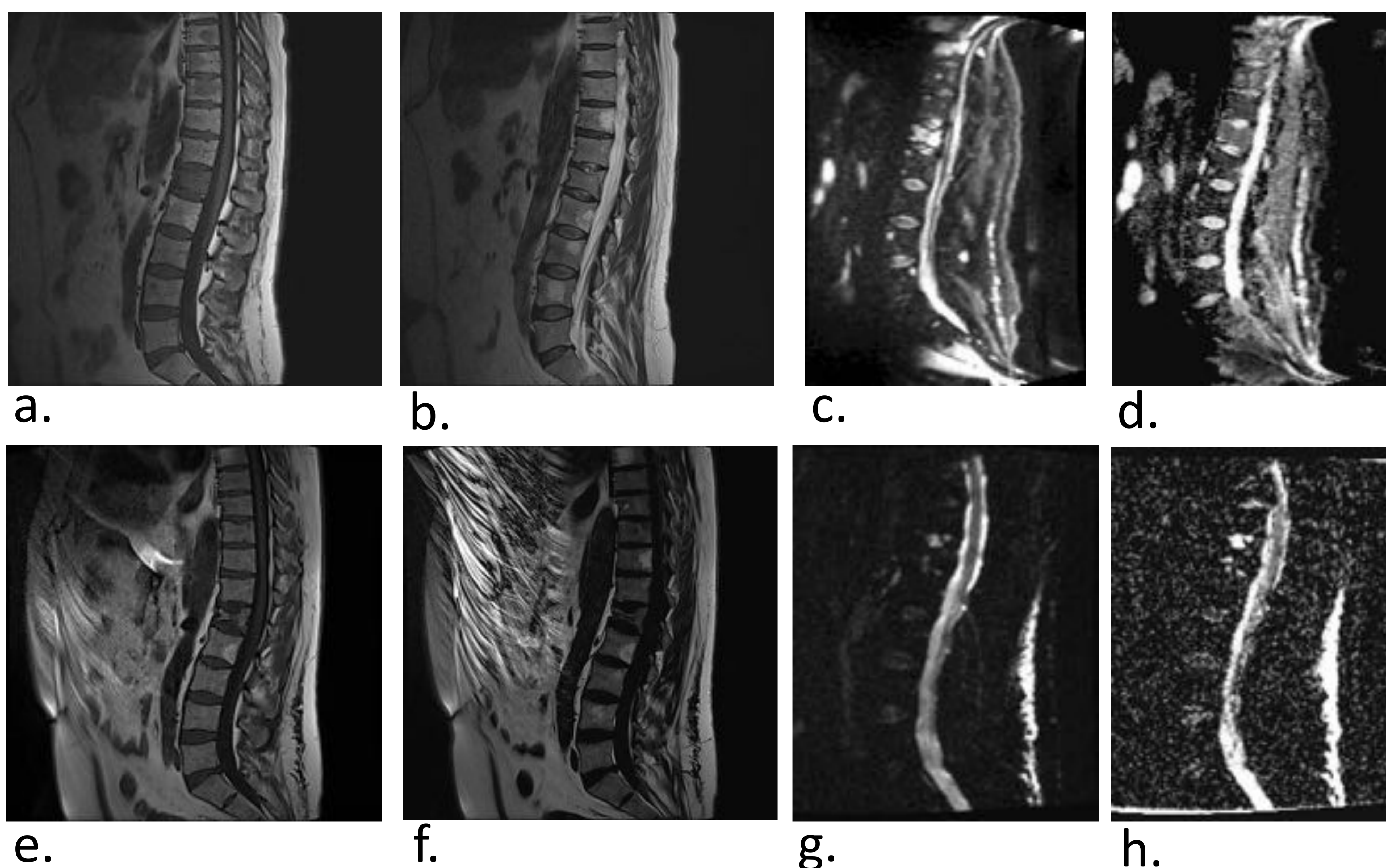


Figura 12. Varón de 52 años con mieloma múltiple Ig G kappa. Imágenes de RM en sagital T1 (a), T2 (b) DW (c), ADC (d) obtenidas antes del tratamiento, muestran múltiples lesiones en columna lumbar (flechas en a) que muestran restricción de la difusión. Imágenes de RM correspondientes (e-h) obtenidas tras quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea muestran buena respuesta al tratamiento con normalización de la señal de médula ósea en T1 (e), DW (g) y disminución del ADC (h). Hemangiomas en T7, T11, L2, L3 y L4.



Conclusiones

- Debido a las nuevas terapias disponibles que han aumentado la supervivencia del paciente, la identificación de biomarcadores que pueden ser usados para identificar a los pacientes en alto riesgo de progresión a enfermedad activa, y los avances en laboratorio y técnicas de imagen, los criterios diagnósticos han sido revisados.
- En este escenario, los radiólogos tienen un importante papel, y los hallazgos por imagen se han convertido en esenciales para el diagnóstico, seguimiento y estudio de las complicaciones del MM.
- Cada técnica de imagen, exceptuando la serie ósea, casi abandonada, tiene sus indicaciones en las distintas situaciones de la enfermedad. La TC corporal de baja dosis es una técnica de razonable coste-beneficio para el diagnóstico inicial. La RM es la técnica más sensible para la detección de la afectación ósea. La PET/TC es la mejor herramienta para la valoración postratamiento.
- Por lo tanto, los radiólogos deben conocer las aplicaciones de cada técnica de imagen, las ventajas y desventajas de cada una de ellas y las guías para la evaluación de la respuesta al tratamiento.



Bibliografía

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
2. Hillengass J, Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging “early myeloma”. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1355–63.
3. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *J Bone Oncol* 2013;2(2):59–69.
4. Ippolito D, Besostri V, Bonaffini PA, Rossini F, Di Lelio A, Sironi S. Diagnostic value of whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM). *Eur J Radiol* 2013;82(12):2322–2327.
5. Amos B, Agarwal A, Kanekar S. Imaging of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(4):843–865.
6. Chrzan R, Jurczynszyn A, Urbanik A. Whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in assessment of patients with multiple myeloma: pilot study and standard imaging protocol suggestion. *Pol J Radiol* 2017;82:356–363.
7. Kosmala A, Weng AM, Heidemeier A, et al. Multiple myeloma and dual-energy CT: diagnostic accuracy of virtual noncalcium technique for detection of bone marrow infiltration of the spine and pelvis. *Radiology* 2018;286(1):205–213.
8. Lambert L, Ourednicek P, Meckova Z, Gavelli G, Straub J, Spicka I. Whole-body low-dose computed tomography in multiple myeloma staging: superior diagnostic performance in the detection of bone lesions, vertebral compression fractures, rib fractures and extraskelatal findings compared to radiography with similar radiation exposure. *Oncol Lett* 2017;13(4):2490–2494.
9. Ormond A, Carneiro B, Pastore D, et al. Whole-Body Imaging of Multiple Myeloma: Diagnostic Criteria. *Radiographics* 2019;39:1082-1087.
10. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International mieloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:e306-308.
11. Cascini GL, Falcone C, Console D, et al. Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. *Radiol Med (Torino)* 2013;118(6):930–948.
12. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple mieloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015;33(6):657-664. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Verstraete KL. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2013;82(9):1444–1452.
13. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging* 2016;7(4):553–569.
14. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005;55(1):56–63.
15. Navarro SM, Matcuk GR, Patel DB, et al. Musculoskeletal imaging findings of hematologic malignancies. *RadioGraphics* 2017;37(3):881–900.



Bibliografía

16. 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 patient with multiple myeloma. *Radiology* 2017;282(2):484-493.
17. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(4):980–986.
18. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-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;18(4):e206–e217.
19. 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(1):50–55.
20. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014;83(12):2203–2223.
21. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017;130(1):30–34.
22. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–e346.
23. Lecouvet FE, Larbi A, Pasoglou V, et al. MRI for response assessment in metastatic bone disease. *Eur Radiol* 2013;23(7):1986–1997.
24. Dutoit JC, Verstraete KL. Whole-body MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, and diffusion-weighted imaging for the staging of multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2017;46(6):733-750.
25. Wu C, Huang J, Xu WB, et al. Discriminating depth of response to therapy in multiple myeloma using whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient: preliminary results from a single-center study. *Acad Radiol* 2018;25(7):904–914.