

RM de cuerpo entero con difusión en el diagnóstico, estadiaje y monitorización del Mieloma múltiple

Celia Lizi Oramas Requejo, Elda Balliu Collgrós, Isabel Pelaez Hernández, Montserrat Negre Buso, Yolanda González Montes, Salvador Pedraza Gutiérrez

Hospital Universitario Dr Josep Trueta de Girona



OBJETIVOS

- Revisar los hallazgos radiológicos de la RM de todo el cuerpo con difusión (WBMRI-DWI) en pacientes con mieloma múltiple (MM), en su diagnóstico y seguimiento.
- Justificar el uso de WBMRI-DWI en el manejo del mieloma múltiple.

Introducción

Durante la última década el manejo y tratamiento del Mieloma Múltiple ha cambiado sustancialmente con la introducción de **nuevos fármacos eficaces que han mejorado en gran medida las tasas y grados de respuesta** en esta enfermedad.

El Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (**IMWG**, International Myeloma Working Group), publicó en sus **guías del 2015** en el Journal of Clinical Oncology el **uso de la resonancia magnética (RM)** en el mieloma. Las guías de la IMWG recomiendan que a **todos los pacientes con mieloma asintomático / indolente o con plasmocitoma** se les realice una RM de cuerpo entero, o que en caso de no ser posible por no estar disponible, una RM de columna vertebral y pélvica.

Esta recomendación está en sintonía con los "**Nuevos criterios diagnósticos**" de la IMWG para el mieloma, publicados en noviembre 2014 en The Lancet Oncology , en los que se considera la presencia de más de una **lesión focal (de > de 5 mm) por RM** como **base para considerar iniciar la terapia completa anti-mieloma**.

Los criterios actualizados para el diagnóstico del mieloma representan un cambio en el enfoque del mismo y tienen un impacto considerable en el tratamiento de la enfermedad.

Durante décadas, el diagnóstico del mieloma múltiple, y por lo tanto su tratamiento, ha requerido la presencia de lesiones en los órganos diana, conocidos como criterios CRAB (aumento de los niveles de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas destructivas)

Los nuevos criterios diagnósticos permiten el tratamiento de pacientes que tienen un riesgo alto de progresión a la enfermedad sintomática y por tanto se beneficiarán claramente de la terapia y potencialmente aumentan su supervivencia, de ser tratados antes de que ocurra un daño corporal grave (que era esencial para el diagnóstico y tratamiento según los criterios anteriores).

Estos criterios revisados / actualizados del IMWG **incluyen**, además de las características clásicas de CRAB, tres eventos que definen el mieloma (**myeloma defining events, MDE**). La presencia de al menos uno de estos marcadores se considera suficiente para el diagnóstico de MM sintomático, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas o las características de CRAB.

Se ha demostrado que cada uno de estos marcadores (MDE) está **asociado con un riesgo de aproximadamente un 80% o más de desarrollar daño en los órganos** relacionados con el mieloma **en un plazo de dos años**.

Nueva definición de mieloma múltiple activo / sintomático:

➔ $\geq 10\%$ de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea o biopsia de plasmocitoma óseo o extramedular y uno o más de los siguientes criterios de **CRAB** y eventos que definen el mieloma (**MDE**):

1. CRAB: Evidencia de daño a un órgano diana que puede atribuirse al desorden proliferativo de la célula plasmática subyacente, específicamente:

* **Hipercalcemia:** calcio en suero $> 0.25 \text{ mmol / L}$ ($> 1 \text{ mg / dL}$) mayor que el límite superior de normalidad o $> 2.75 \text{ mmol / L}$ ($> 11 \text{ mg / dl}$)

* **Insuficiencia renal:** aclaramiento de creatinina $< 40 \text{ ml por minuto}$ o creatinina sérica $> 177 \mu\text{mol / L}$ ($> 2 \text{ mg / dl}$)

* **Anemia:** hemoglobina $> 20 \text{ g / l}$ por debajo del límite inferior de la normalidad, o un valor de hemoglobina $< 100 \text{ g / l}$.

* **Lesiones óseas:** una o más lesiones osteolíticas en la serie ósea (o también en TC o PET-CT). Si la médula ósea tiene $< 10\%$ de células plasmáticas monoclonales, se requiere más de una lesión ósea para distinguirla del plasmocitoma solitario (con mínima afectación de la médula ósea).

2. MDEs: Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad (Myeloma defining events):

* 60% o más de células plasmáticas monoclonales en el examen de la médula ósea

* Ratio de suero afectado / no afectado de cadenas ligeras libres que sea de 100 o superior, siempre que el nivel absoluto de la cadena ligera sea al menos de 100 mg / L.

* **Más de una lesión focal en la RM de 5 mm o de mayor tamaño.**

El uso apropiado de las técnicas de imagen es esencial para:

1. Determinar la extensión de la enfermedad a nivel intramedular y extramedular
2. Identificar y caracterizar las complicaciones esqueléticas derivadas de MM
3. Evaluar la progresión de la enfermedad

Diversas técnicas de imagen se utilizan para aclarar si existe la presencia de enfermedad ósea y de partes blandas en el diagnóstico y tratamiento de mieloma: radiografía convencional, tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (RM) y medicina nuclear (MN). Las guías del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma proporcionan recomendaciones para el uso de cada una de las tecnologías. **El uso adecuado de estas tecnologías para cada paciente debe individualizarse y discutir directamente entre el médico referente y el radiólogo.**

Detalles de procedimiento:

Realizamos WBMRI-DWI para pacientes con MM desde finales de 2015 (n = 88) hasta la actualidad.

El **protocolo utilizado** de **WBMRI-DWI** en el MM es el siguiente:

- T1 y STIR coronal de todo el cuerpo
- T1 Sagital de columna vertebral total
- Axial T2 Ssh
- Secuencia de difusión de todo el cuerpo (B = 0 y b = 1000) con reconstrucción ADC
- Thrive axial (SP) post-gadolinio (gradiente)

El tiempo de adquisición es de aproximadamente 50 minutos.

Realizamos la **secuencia de Difusión** porque **aumenta la sensibilidad de la prueba y parece muy útil en el control evolutivo de la enfermedad de la médula ósea (proporcionando información cualitativa y cuantitativa).**

Hemos observado que también es **útil en la detección del patrón combinado**, donde las secuencias convencionales muestran dificultades para detectar lesiones focales en una afectación difusa de la médula ósea.

Indicaciones / utilidad de la resonancia magnética en el mieloma múltiple

Las pautas de la IMWG recomiendan realizar WBMRI o RM de columna y pelvis (si WBMRI no está disponible) al menos a **todos los pacientes con:**

- MM asintomático / indolente
- Plasmocitoma

Esto se debe a los nuevos criterios de diagnóstico del IMWG para el mieloma, que indican que **la identificación de una lesión focal por MRI mayor de 5 mm es una de las condiciones que deben considerarse para iniciar la terapia anti-mieloma.** Por lo tanto, si el paciente presenta más de una lesión focal con un diámetro mayor a 5 mm, se considera que tiene una enfermedad sintomática y requiere terapia.

En casos de lesiones pequeñas no específicas, se debe realizar una segunda RM para evaluar la evolución a los 3-6 meses, si hay progresión, el paciente debe tratarse como un mieloma sintomático.

La RM tiene una mayor sensibilidad en la detección temprana de la infiltración de médula ósea por las células de mieloma en comparación con otras técnicas radiológicas. Detecta la afectación de la médula ósea mucho antes de que ocurra la destrucción ósea y sin exposición a la radiación.

En pacientes que han sido diagnosticados de MM sintomático según los criterios de CRAB, la MRI proporciona información pronóstica, pero no cambia el tratamiento. Por este motivo, no sería necesario que se llevaran a cabo en estos pacientes, aunque también es útil tanto para evaluar el pronóstico como para realizar el control evolutivo y determinar la posible respuesta al tratamiento.

Patrones de afectación de la médula ósea en el mieloma múltiple

1. Aspecto normal de la médula ósea (*Fig. 1,2 y 3*)
2. Lesiones focales (*Fig. 4 y 5*)
3. Infiltración difusa (*Fig. 6*)
4. Combinado o mixto (infiltración difusa y focal) (*Fig. 7,8 y 9*)
5. Sal pimienta con afectación heterogénea de la médula ósea con la inserción de islotes adiposos (*Fig. 10*).



Figura 1: Paciente masculino de 62 años con diagnóstico de MM. T1 sagital sin lesiones focales o afectación difusa de la médula ósea. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.



Figura 2: Paciente masculino de 62 años con diagnóstico de MM. Coronal STIR sin lesiones focales ni afectación difusa de la médula ósea. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.

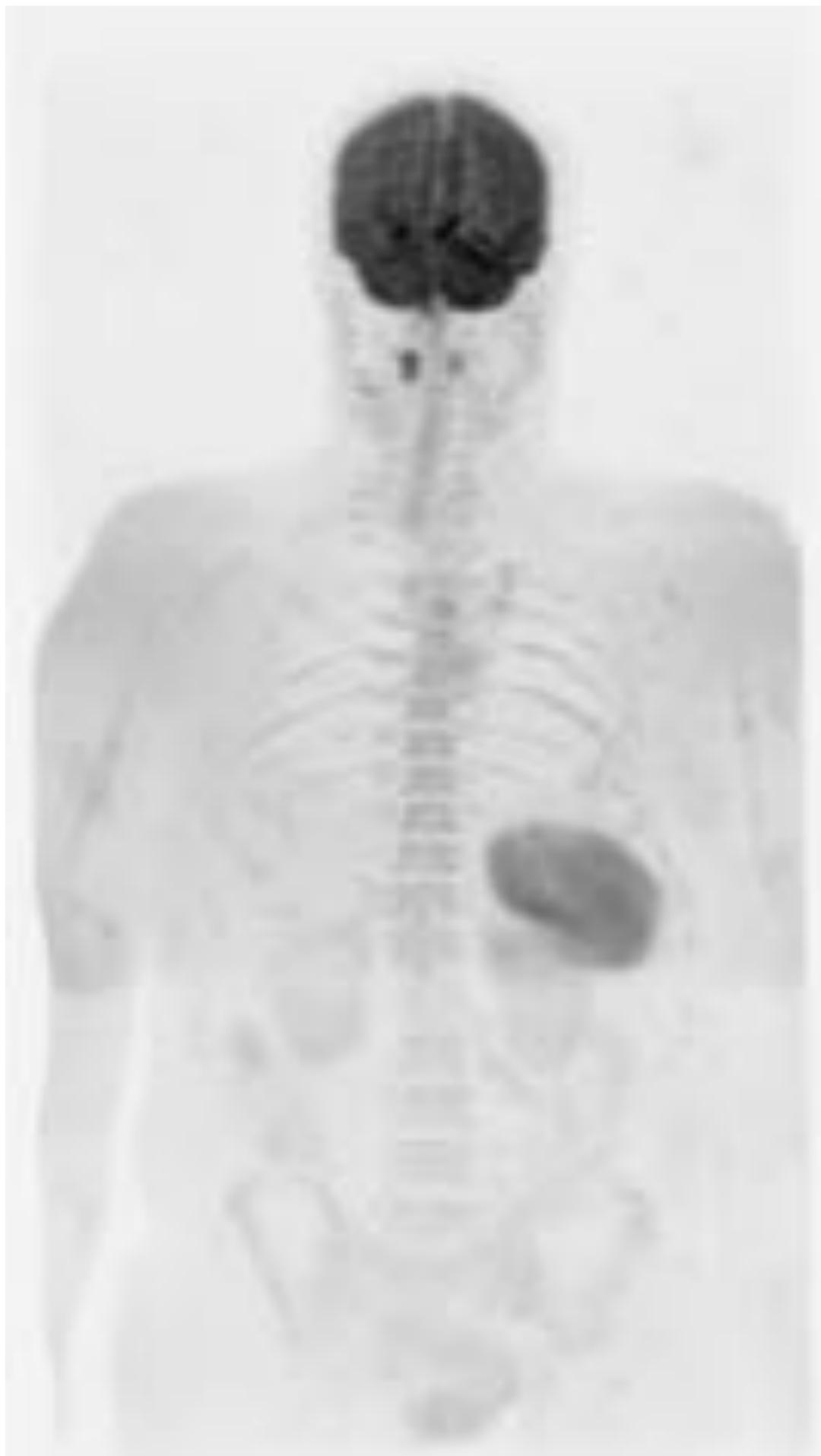


Figura 3: Paciente masculino de 62 años con diagnóstico de MM. Reconstrucción MIP (inversa) de la secuencia de difusión sin lesiones focales o afectación difusa de la médula ósea. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.



Figura 4 : Paciente de 43 años diagnosticado de mieloma múltiple. Estudio de extensión. T1 sagital que muestra lesiones focales en D3 y D7. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.

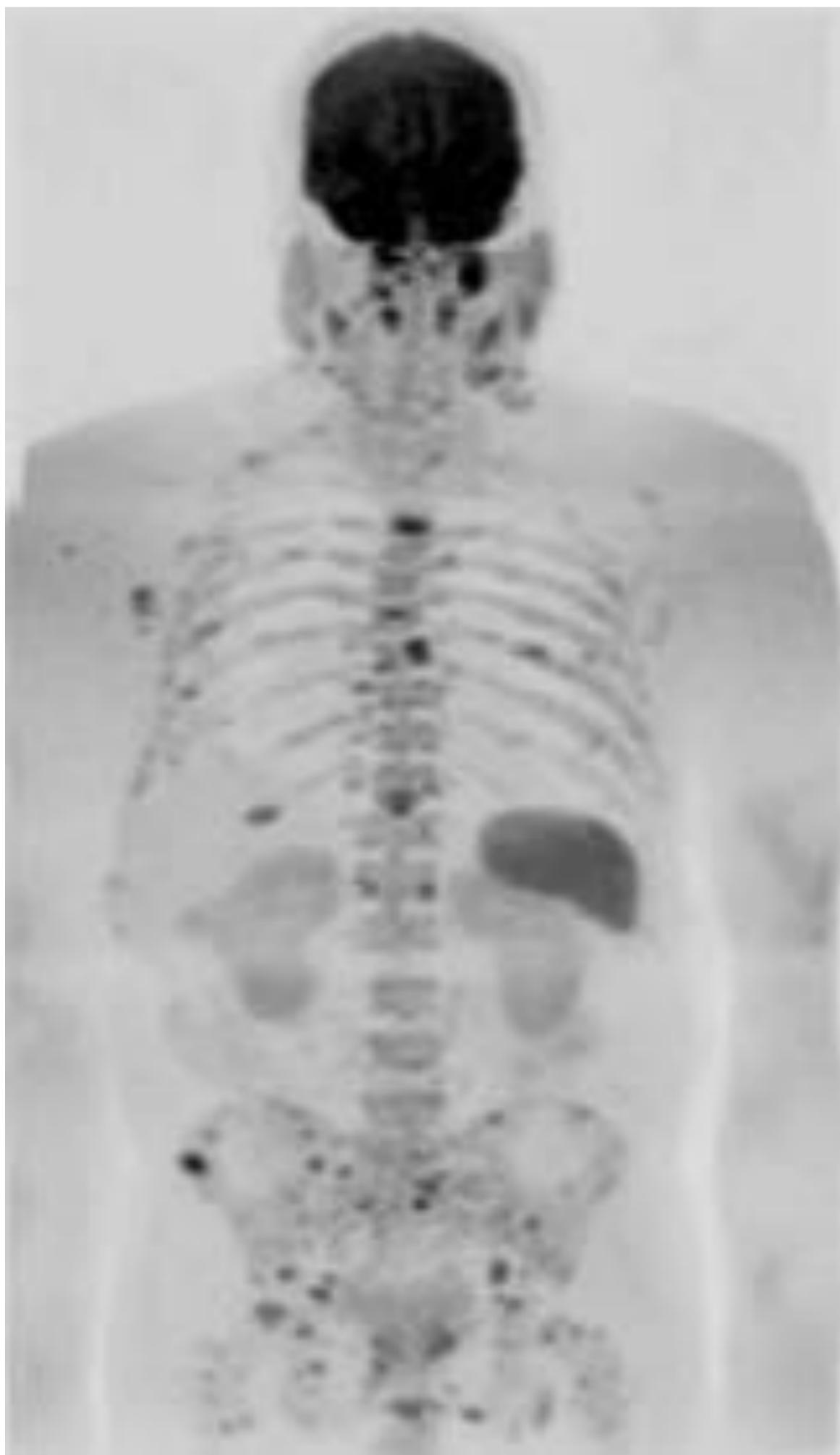


Figura 5 : Paciente de 43 años diagnosticado de MM con lesiones focales. Reconstrucción MIP (inversa) de la secuencia de difusión que muestra múltiples lesiones focales en columna, pelvis, costillas y fémures. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.



Figura 6: Paciente femenina de 78 años diagnosticada de MM. T1 sagital total spine que muestra hipointensidad de la señal de los cuerpos vertebrales consistente con patrón de infiltración difuso. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.



Figura 7: Paciente de 57 años con dolor y masa esternal. Estudio de extensión que muestra afectación difusa de la médula ósea con lesiones focales en esternón y pelvis(patrón mixto). Sagital T1 que muestra infiltración difusa de médula ósea. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.

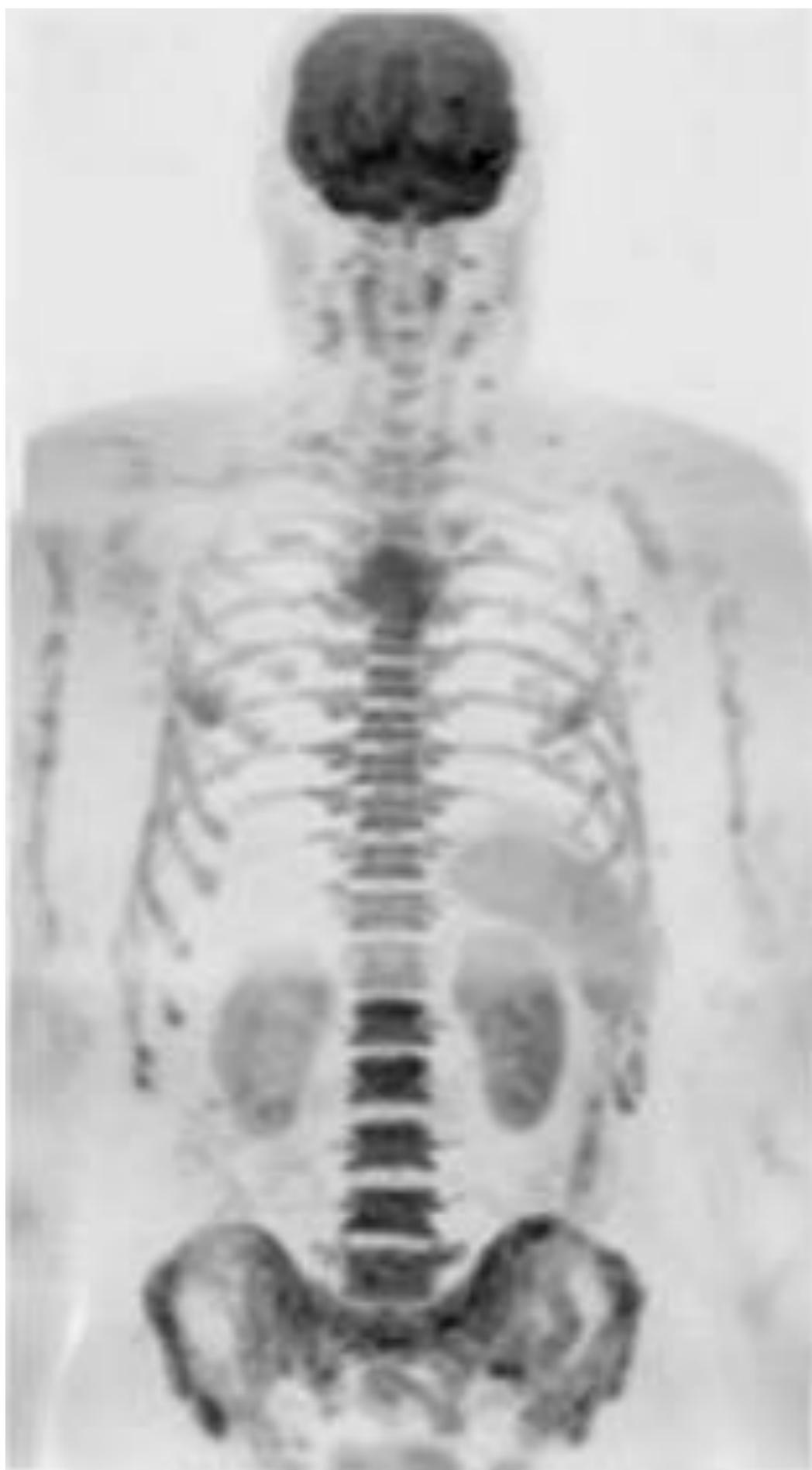


Figura 8: Paciente de 57 años con dolor y masa esternal. Estudio de extensión que muestra afectación difusa de la médula ósea con lesiones focales en esternón y pelvis(patrón mixto). Reconstrucción MIP de secuencia de difusión que muestra infiltración difusa de médula ósea con lesiones focales en esternón y pelvis. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España

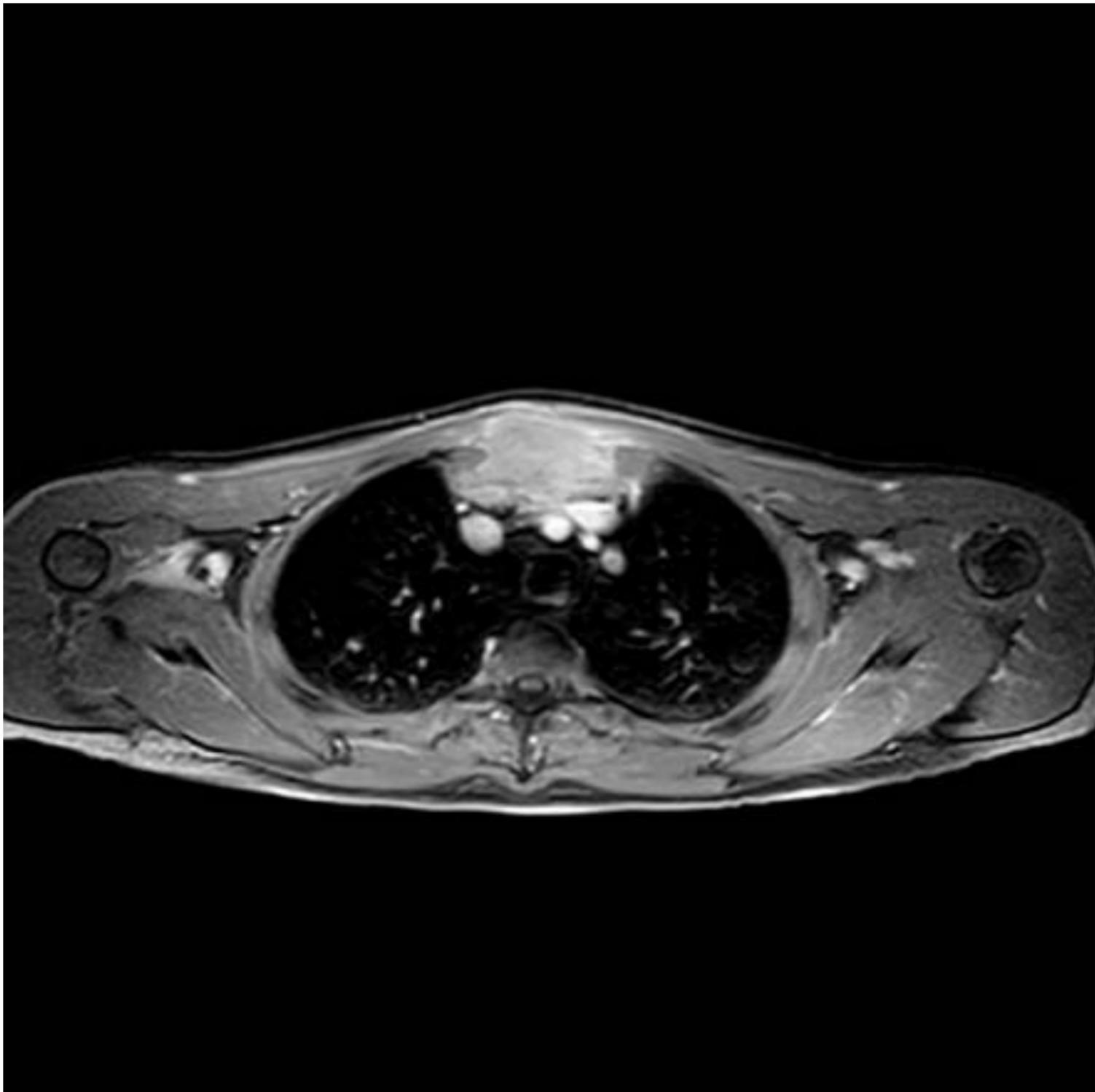


Figura 9: Paciente de 57 años con dolor y masa esternal. Estudio de extensión que muestra afectación difusa de la médula ósea con lesiones focales en esternón y pelvis(patrón mixto). T1 axial con contraste. Masa esternal que realza tras la administración de contraste. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta. Girona.



Figura 10: Paciente de 76 años con diagnóstico de MM. T1 sagital. Patrón en sal y pimienta. Departamento de Radiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España.

El sistema de estadificación Durie-Salmon PLUS usa el número de lesiones focales (patrón de lesiones focales o patrón combinado) y no usa los patrones difusos o de sal y pimienta.

La carga tumoral baja generalmente se asocia con un patrón normal de la médula ósea y **una carga tumoral alta se asocia con un patrón difuso**, por lo que los patrones **pueden determinar el pronóstico**. Además, los pacientes con un patrón difuso tienen menor supervivencia que otros pacientes, porque están asociados con un aumento de la angiogénesis y características avanzadas de la enfermedad. Además, los pacientes con más de 7 lesiones focales se asocian con una menor supervivencia.

En pacientes con mieloma múltiple ya sintomático en el momento del diagnóstico, la WBMRI proporciona información pronóstica, pero hasta ahora el tratamiento no cambia.

La resonancia magnética también tiene la capacidad de detectar las complicaciones de las lesiones óseas, como las compresiones neuroradiculares, diferenciar los colapsos osteopénicos y patológicos, así como identificar la presencia de masas de partes blandas.

Resonancia magnética y respuesta a la terapia de mieloma múltiple

Los criterios de respuesta al mieloma múltiple se han basado en la evaluación de proteínas monoclonales en suero y orina, y en la evaluación de la médula ósea.

El cambio sustancial en el tratamiento del mieloma múltiple durante la última década, con la introducción de varias clases de nuevos fármacos eficaces, ha mejorado mucho las tasas y el grado de respuesta.

Dadas las altas tasas de respuesta completa observadas en pacientes con MM con los nuevos tratamientos, es necesario definir nuevas categorías de respuesta para identificar cuáles de ellas son más profundas que las definidas convencionalmente como una respuesta completa. Los intentos recientes se han centrado en la identificación de células tumorales residuales en la médula ósea mediante citometría de flujo o secuenciación de genes.

Las técnicas de imagen pueden usarse para detectar la presencia de enfermedad residual dentro y fuera de la médula ósea.

Con la combinación de estos nuevos métodos, el IMWG ha definido nuevas categorías de respuesta, el concepto de mínima enfermedad residual.

Se ha descrito que la RM muestra respuesta al tratamiento cuando se detecta:

- Cambio en el patrón de MRI (*Fig. 11*)
- Cambios en la captación de contraste (*Fig. 12*)
- Mejora de la restricción de difusión (*Fig. 13 y 14*)



Figura 11: Paciente de 58 años con diagnóstico de MM Bence- Jones Kappa y plasmocitoma sacro. Cambio de patrón mixto a patrón focal por resolución de la infiltración difusa de la médula ósea. Departamento de Radiología, Hospital JosepTrueta.Girona, España

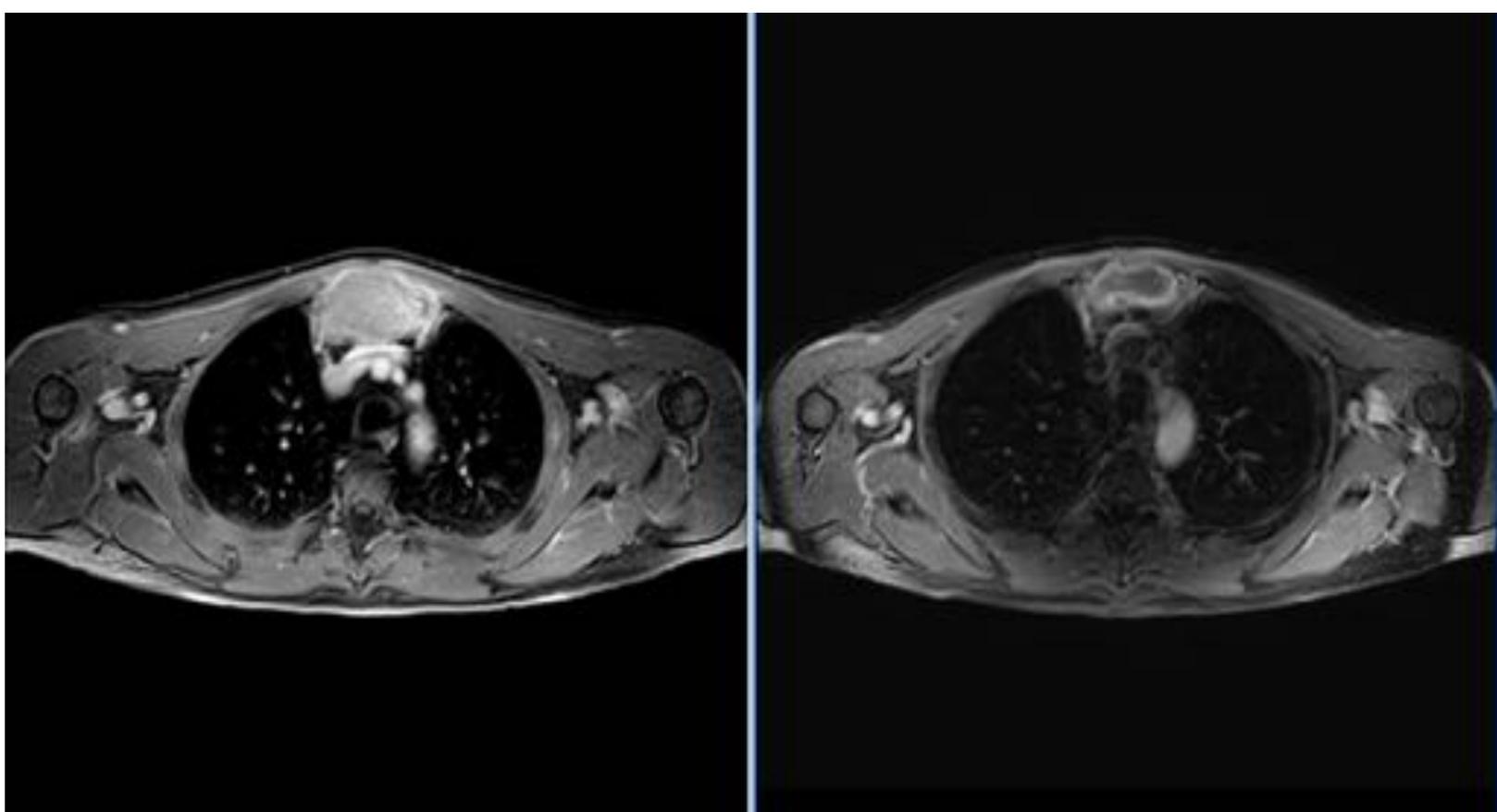


Figura 12: Paciente de 57 años con dolor y masa esternal por MM. Estudio basal y de control . Secuencia T1SP que muestra disminución de la medida y menor captación de contraste intravenoso (gadolinio).

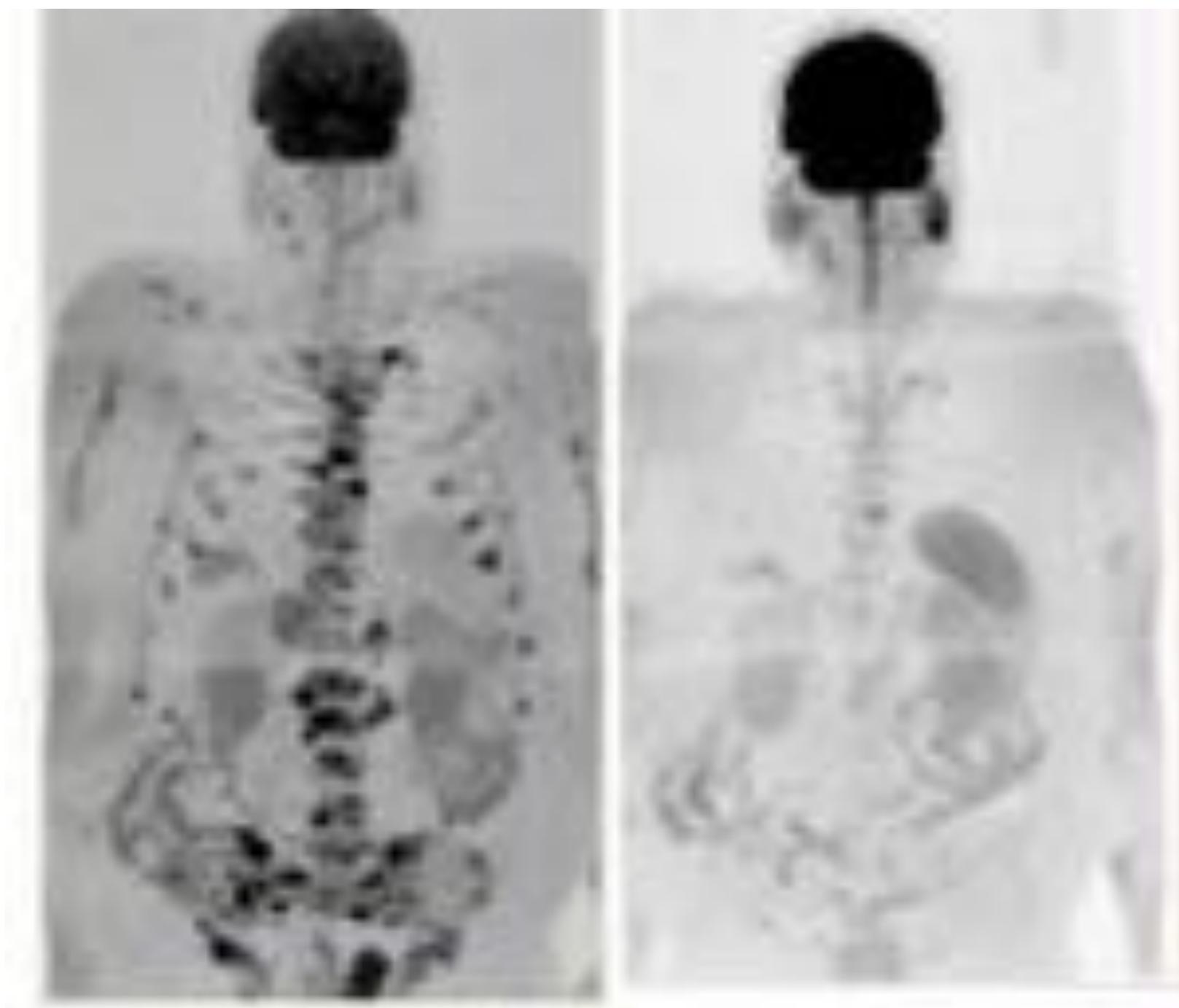


Figura 13: Paciente de 62 años con MM IgG-Kappa. Estudio basal y control. DWI que muestra disminución en número y tamaño de las múltiples lesiones focales.



Figura 14: Paciente de 57 años con dolor y masa esternal por MM. Estudio inicial y de control. Mapas de ADC inicial con valores bajos ($0.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) de la lesión esternal. En el estudio de control los mapas de ADC muestran valores altos ($2.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), que traducen baja celularidad por probable componente necrótico post-tratamiento en relación a buena evolución.

Una **limitación de la MRI es que proporciona resultados falsos positivos debido a lesiones no viables pero morfológicamente persistentes**. La PET-TC podría ser más apropiada que la MRI para la determinación de la respuesta porque proporciona información metabólica.

Actualmente, **la secuencia de difusión se usa para mejorar los resultados de la RM en la monitorización de MM** (Figura 14). Se ha detectado que el ADC aumenta en pacientes que responden al tratamiento y disminuye en aquellos que no responden. Por otro lado, se ha identificado que los valores de ADC en el mieloma activo son mayores que los de la médula ósea en remisión. La explicación sería que en la buena respuesta **la que marca la dirección de los valores de ADC es el “timing”**. Inicialmente, tendrá una **tendencia a aumentar resultado de la muerte celular y aumento del espacio intersticial y posteriormente, tenderá a disminuir, una vez que se incorpora la médula ósea adiposa, con valores bajos de ADC**.

Serían necesarios más estudios con un alto número de pacientes para confirmar estas afirmaciones y validar la técnica en el seguimiento de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- La resonancia magnética de cuerpo entero es la prueba más adecuada el manejo del mieloma múltiple, dada la nueva definición y recomendaciones del IMWG.
- La secuencia de difusión aumenta la sensibilidad y mejora la evaluación del grado de respuesta al proporcionar información cualitativa y cuantitativa precoz.

REFERENCIAS

1. Rajkumar SV y col. IMWG actualizó los criterios para el diagnóstico de mieloma múltiple. *The Lancet Oncology*. 2014 Nov; 15 (12): e538-48.
2. Dimopoulos MA y col. Papel de la resonancia magnética en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple: una declaración de consenso. *J Clin Oncol*. 20 de febrero de 2015; 33 (6): 657-64.
3. Messiou C, Kaiser M. IRM ponderada por difusión en todo el cuerpo: una nueva visión del mieloma. *Br J Haematol*. 2015 Oct; 171 (1): 29-37
4. Sachpekidis C y col. Comparación de (18) F-FDG PET / CT y PET / MRI en pacientes con mieloma múltiple. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 12 de octubre de 2015; 5 (5): 469-78
5. Dutoit JC y col. Evaluación combinada de resonancia magnética convencional, resonancia magnética dinámica con contraste dinámico e imágenes ponderadas en difusión para la evaluación de la respuesta de pacientes con mieloma múltiple. *Eur J Radiol*. 2016 Feb; 85 (2): 373-82.
6. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI en el mieloma múltiple: una revisión pictórica de los hallazgos diagnósticos y postratamiento. *Insights Imaging*. 2016 Aug; 7 (4): 553-69.
7. Kumar S et al. Criterios de consenso del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma para la respuesta y la evaluación mínima de la enfermedad residual en el mieloma múltiple. *The Lancet Oncology*. 2016. Aug; 17 (8) 328-346.
8. Dutoit JC, Verstraete KL. IRM de todo el cuerpo, resonancia magnética dinámica con contraste dinámico e imágenes ponderadas por difusión para la estadificación del mieloma múltiple. *Skeletal Radiol*. 2017 Jun; 46 (6): 733-750.
9. Lacognata C et al. La resonancia magnética ponderada por difusión de todo el cuerpo para la evaluación de la respuesta temprana en el mieloma múltiple. *Clin Radiol*. 2017 Oct; 72 (10): 850-857.
10. <http://imwg.myeloma.org/>