

Estado actual de las técnicas en el diagnóstico y seguimiento por imagen del mieloma múltiple

Igor **Radalov**¹, Xavier **Tomas**¹, Xavier **Setoain**², Juan Carlos **Soler**¹, Maria Teresa **Cibeira**³, Tomas **Fernandez Rovira**¹, Carlos **Fernandez De Larrea**³, Laura **Rosiñol**³

¹Departamento de Radiología, CDI, Hospital Clínic, Barcelona;

²Departamento de Medicina Nuclear, CDI, Hospital Clínic, Barcelona;

³Servicio de Hematología, ICMHO, Hospital Clínic, Barcelona.

Objetivo docente

Realizar una **revisión educativa** de las técnicas actuales en el diagnóstico y seguimiento por imagen del **mieloma múltiple**, con especial énfasis en la TC de cuerpo entero a baja dosis.

Revisión del tema

Introducción al mieloma múltiple

- El **mieloma múltiple (MM)** es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de células plasmáticas, que condiciona hematopoyesis alterada, hiperproducción de proteína monoclonal, destrucción de tejido óseo y deterioro del sistema renal.
- Representa entre el 1%-2% de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, con una incidencia estimada en Europa de **4,5-6,0/100.000 al año**. [1]
- A pesar de la importante mejora en la supervivencia de los pacientes en los últimos 20 años, sólo el 10%-15% de los pacientes alcanzan o superan la supervivencia prevista en comparación con la población general. [1]
- La enfermedad suele evolucionar en forma **subclínica** mucho antes de la manifestación sintomática.



Revisión del tema

Introducción al mieloma múltiple

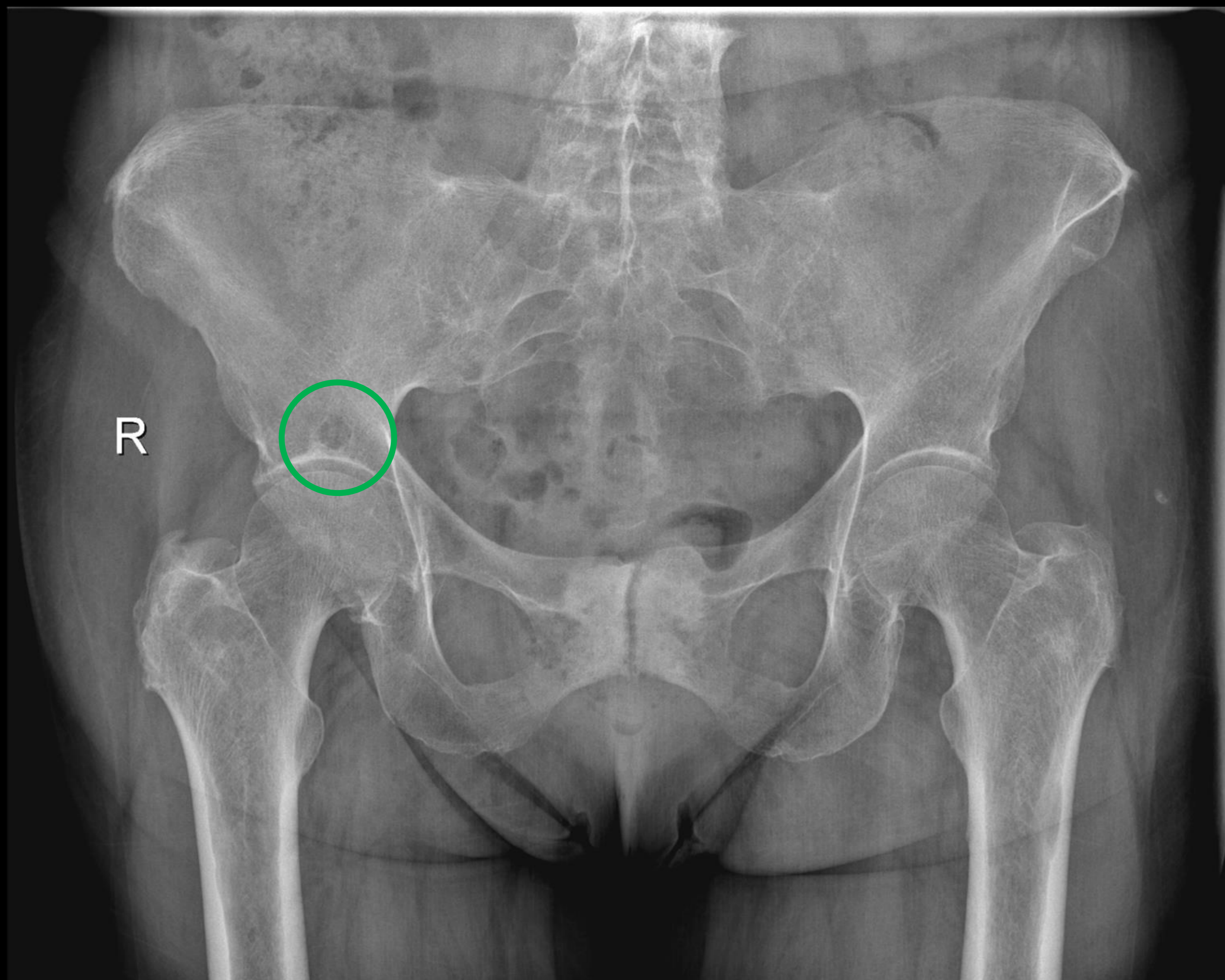
- La evaluación radiológica corresponde a uno de los pilares del diagnóstico y seguimiento del MM
- Las lesiones **osteolíticas** son uno de los signos más frecuentes y típicos de esta entidad. [2]
- Las guías oficiales recomiendan el uso de la **tomografía computarizada de cuerpo entero a baja dosis (WBLD-CT)** como primera opción diagnóstica. La serie ósea radiológica, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones también puede ser usadas según los recursos disponibles. [2]



Revisión del tema

Técnicas de imagen: serie ósea simple

- Técnica más usada y considerada *de primera elección* hasta 2017
- Fácil, barata y accesible
- El protocolo incluye: vista posteroanterior del tórax, vistas anteroposterior y lateral de la columna vertebral, los húmeros, los fémures, el cráneo y vista anteroposterior de la pelvis.
- **Inconvenientes:**
 - Baja sensibilidad (tasa de falsos negativos oscila entre el 30% y el 50%) [3]
 - No es útil para el seguimiento de la respuesta
 - Baja especificidad en la evaluación de las complicaciones
- Actualmente en **desuso**



Serie ósea simple en paciente adulto con múltiples lesiones líticas, compatibles con afectación por mieloma múltiple.

Revisión del tema

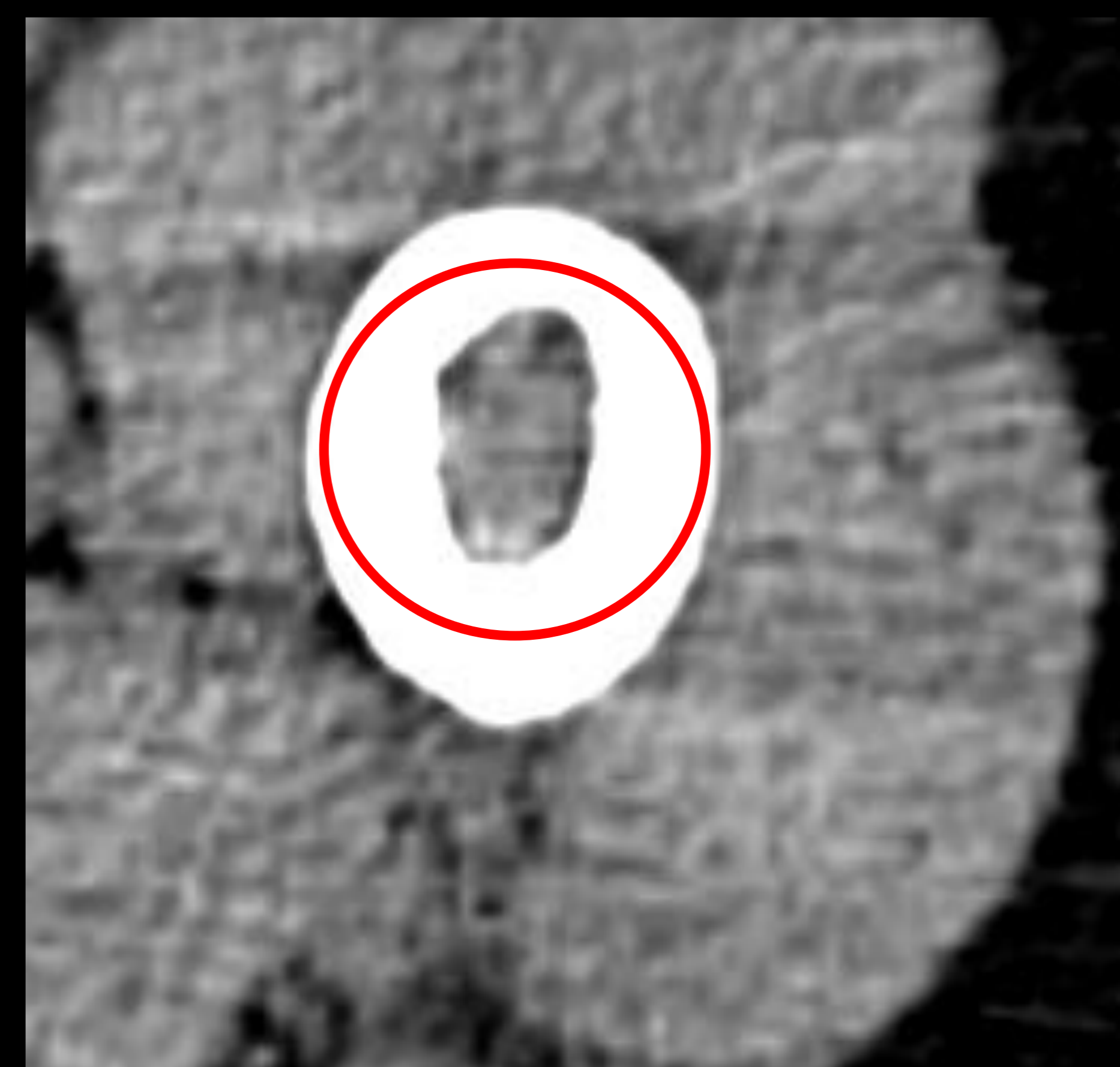
Técnicas de imagen: tomografía computarizada de cuerpo entero

- Reemplazó a la serie ósea como **técnica de primera elección**, debido a su mayor sensibilidad [2]
- Permite seguimiento de las lesiones
- Se realizan protocolos de baja dosis para evitar exceso de radiación acumulada, cuyas dosis en la actualidad equivalen a la serie ósea (*aprox 2-4 mSv*) [4]
- Se valoran principalmente:
 - Lesiones líticas: los criterios del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG) lo definen como alteración osteolítica > 5 mm, sin esclerosis del hueso circundante. [5]
 - Afectación extramedular: el MM puede manifestarse como una masa de tejido blando a lo largo de estructuras óseas (plasmocitoma).
- Algunos autores han aplicado técnicas de energía dual que demostraron mayor sensibilidad frente a la TC convencional [6]

Patrones de atenuación de las lesiones líticas [7]



“Negativo o graso”
(HU -50 a -100)
Menor ADC y/o SUV
Clásicamente benigno

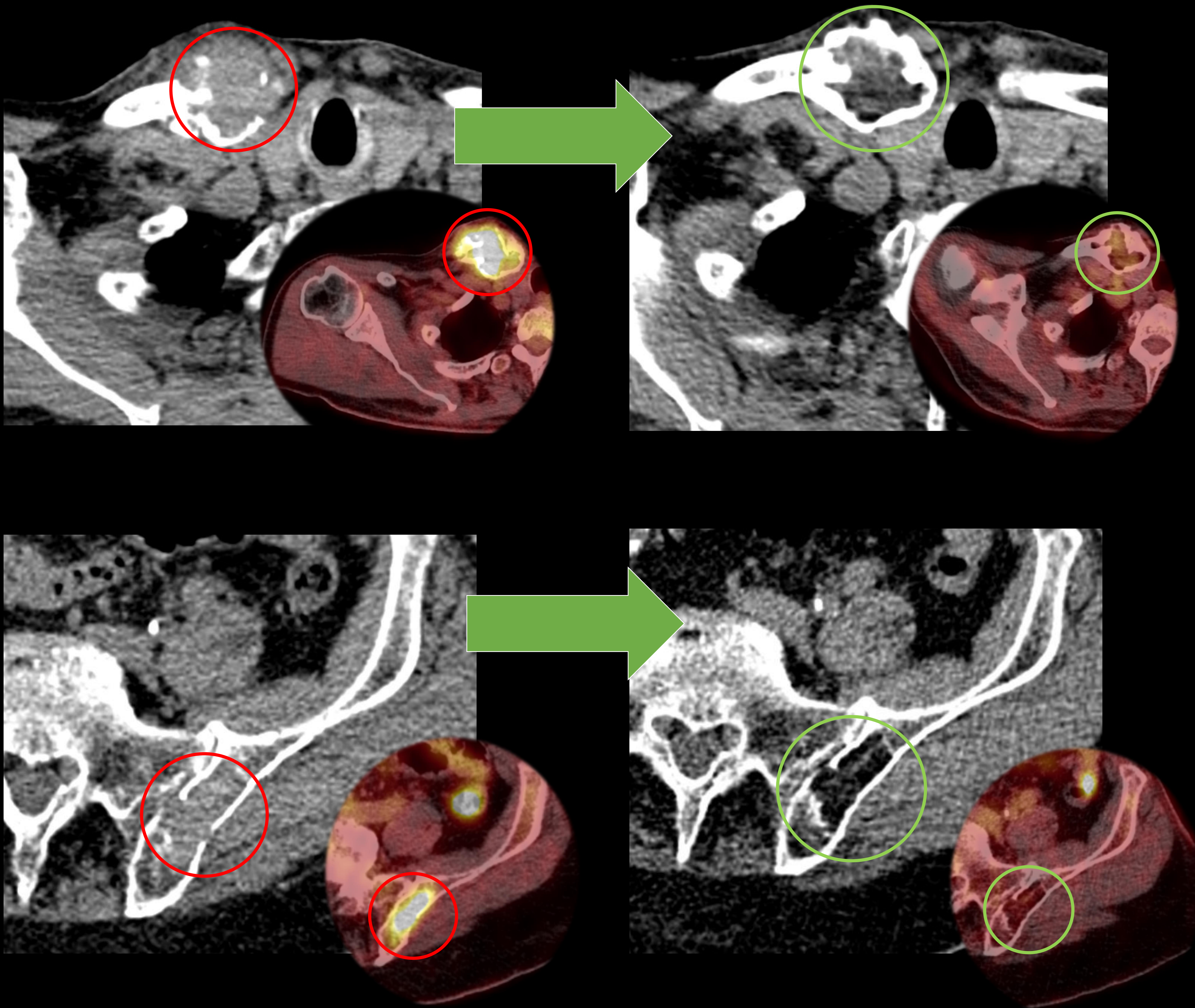


“Positivo o sólido”
(HU 30 a 60)
Mayor ADC y/o SUV
Infiltración tumoral

- Las guías de la IWMG y ESMO no diferencian entre los diferentes patrones
- Las recomendaciones de la IWMG son de excluir las lesiones líticas grasas como diagnósticas del MM [8]
- Sin embargo, **las biopsias de estas lesiones pueden contener células tumorales**
- Los patrones **pueden coexistir y evolucionar** de uno a otro

Patrones de atenuación de las lesiones líticas

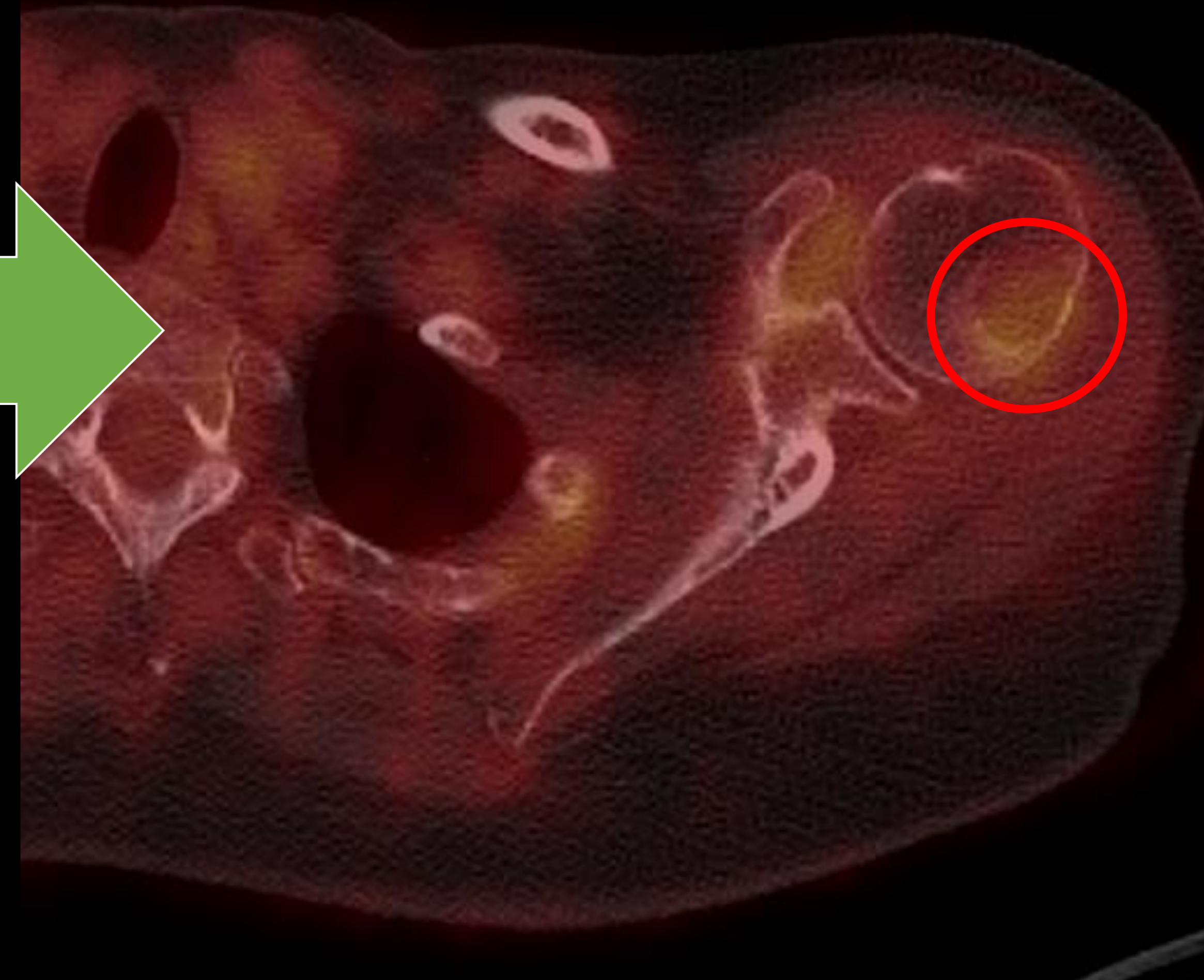
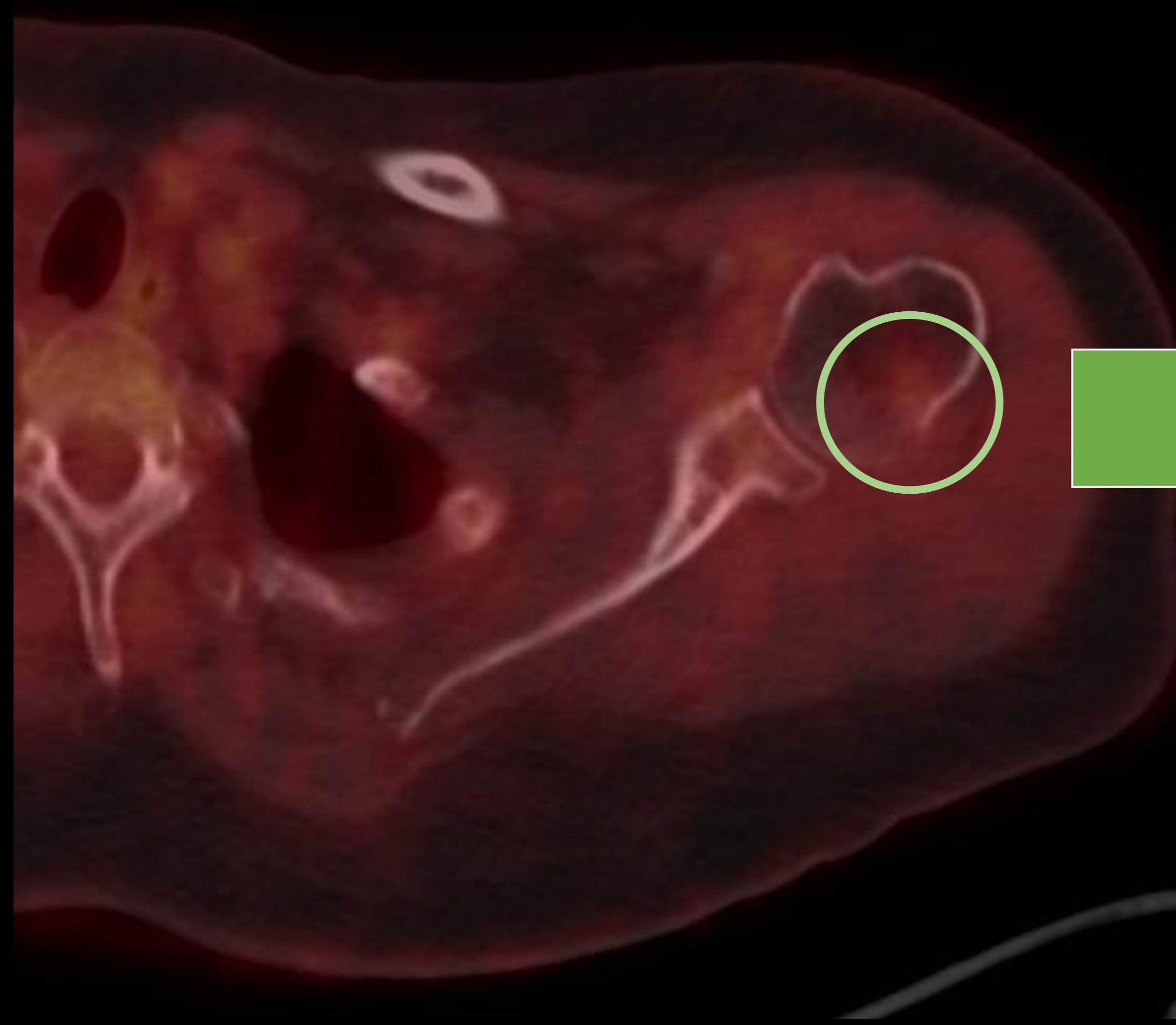
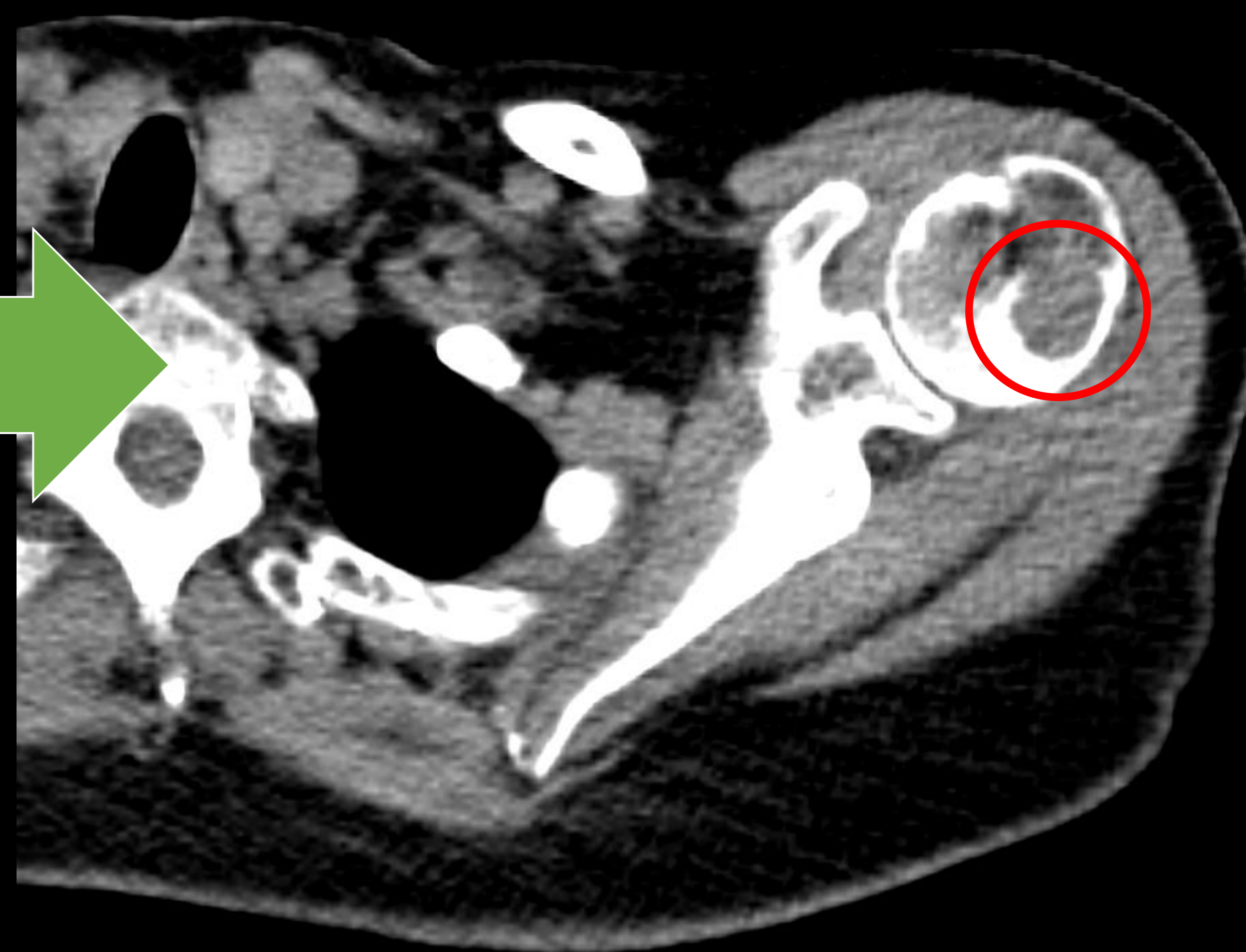
Hombre de 79 años diagnosticado de MM IgG kappa. Al diagnóstico se observan dos lesiones líticas con **componente de partes blandas y mayor captación de radiotrazador (18FDG)**. Posteriormente al tratamiento las lesiones muestran **mayor componente graso** que se correlaciona con una **menor captación de radiotrazador (18FDG)** y por tanto, una **respuesta parcial**.



Patrones de atenuación de las lesiones líticas

Mujer de 64 años diagnosticada de MM IgA kappa con respuesta completa. Último PET-TC de control muestra **lesión lítica de componente graso** (HU -31) no hipermetabólica, caracterizada como **benigna**.

Se realiza otro PET-TC al cabo de 14 meses por omalgia izquierda de nueva aparición. La lesión lítica presenta evolución a **componente de partes blandas** (HU +46) y asocia **aumento del metabolismo de 18FDG** ($SUV_{max} = 2,61$), compatible con **recidiva**.



Revisión del tema

Técnicas de imagen: *resonancia magnética*

- Técnica **más sensible y específica para detectar afectación precoz** en el MM [9]
- Una lesión focal de al menos 5 mm detectada por RM en pacientes asintomáticos es suficiente para definir el tratamiento de MM [5]
- **Inconvenientes: costoso, tiempos de exploración largos y dificultosos para el paciente**

DIXON

- Superiores a las secuencias de supresión grasa convencional (SPAIR) en la calidad de la supresión grasa y evaluación de lesiones focales esqueléticas [10]
- Útil en diagnóstico

Funcionales (DWI/ADC)

- Permiten un análisis cuantitativo y cualitativo
- **Alta tasa de falsos positivos** (fracturas, hemangiomas, infección...) que limitan su uso en el diagnóstico
- Útil en el seguimiento

Protocolo propuesto de RM [11]

- 1) **Columna vertebral completa:** sagital, ponderada en T1, fast spin-echo, cortes de 4-5 mm
- 2) **Columna vertebral completa:** sagital, ponderada en T2, cortes de 4-5 mm
- 3) **Columna vertebral completa:** sagital, T2 fat-sat o STIR, cortes de 4-5 mm
- 4) **RM de cuerpo entero (vértex a rodillas):** T1 gradient-echo DIXON, reconstrucciones axiales o coronales de 5 mm
- 5) **RM de cuerpo entero (vértex a rodillas):** secuencias de difusión con valores b de 50–100 seg/mm^2 y 800–900 seg/mm^2 , reconstrucciones axiales de 5 mm

Revisión del tema

Técnicas de imagen: PET-TC con 18-FDG

- Los estudios comparativos de RM y PET-TC no demostraron diferencias significativas entre estas dos técnicas para la detección de lesiones óseas [12]
- **Gran valor pronóstico:** la normalización de la distribución de la 18FFDG durante el curso del tratamiento y después de tres ciclos se relacionó significativamente con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global [12]
- Un estudio demostró que hasta el 10% de los pacientes con MM **pueden presentar falsos negativos**, relacionados con la baja expresión en el gen hexokinasa-2 de la vía glucídica [13]
- El PET con 11C-acetato ha demostrado mayor precisión que la 18-FDG para evaluar la carga tumoral y predecir el riesgo de enfermedad del mieloma múltiple [14]



Conclusiones

- La evaluación radiológica corresponde a uno de los pilares en el diagnóstico y seguimiento del MM
- La TC de cuerpo entero a baja dosis constituye la técnica de elección desde 2017
- Se describen dos patrones de atenuación por TC de las lesiones líticas: “grasa” (HU -50 a -100) y “sólida” (HU 30 a 60). Aunque las lesiones sólidas muestran mayor infiltración patológica, las lesiones grasas también pueden ser indicativas de infiltración celular y no deberían pasar desapercibidas.
- La RM es la técnica más sensible y específica para detectar afectación precoz en el MM, destacando las secuencias DWI en el pronóstico y T1-DIXON en el diagnóstico.
- El PET-TC con 18-FDG es superior a la RM para valoración de respuesta precoz al tratamiento



Referencias

[1] Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Terpos, E., Mateos, M. v., Zweegman, S., Cook, G., Delforge, M., Hájek, R., Schjesvold, F., Cavo, M., Goldschmidt, H., Facon, T., Einsele, H., Boccadoro, M., San-Miguel, J., Sonneveld, P., & Mey, U. (2021). Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 32(3), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>

[2] Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. v., Zamagni, E., Avet-Loiseau, H., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Einsele, H., Zweegman, S., Facon, T., Cavo, M., Terpos, E., Goldschmidt, H., Attal, M., & Buske, C. (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv52–iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>

[3] Hillengass, J., Mouloupoulos, L. A., Delorme, S., Koutoulidis, V., Mosebach, J., Hielscher, T., Drake, M., Rajkumar, S. v., Oestergaard, B., Abildgaard, N., Hinge, M., Plesner, T., Suehara, Y., Matsue, K., Withofs, N., Caers, J., Waage, A., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., ... Terpos, E. (2017). Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: A study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer Journal*, 7(8). <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.78>

[4] Gleeson, T. G., Byrne, B., Kenny, P., Last, J., Fitzpatrick, P., O’Gorman, P., & Eustace, S. J. (2010). Image quality in low-dose multidetector computed tomography: A pilot study to assess feasibility and dose optimization in whole-body bone imaging. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 61(5), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2010.01.003>

[5] Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. In *The Lancet Oncology* (Vol. 15, Issue 12, pp. e538–e548). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

[6] Thomas, C., Schabel, C., Krauss, B., Weisel, K., Bongers, M., Claussen, C. D., & Horger, M. (2015). Dual-energy CT: Virtual calcium subtraction for assessment of bone marrow involvement of the spine in multiple myeloma. *American Journal of Roentgenology*, 204(3), W324–W331. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12613>

[7] Zambello, R., Crimi, F., Lico, A., Barilà, G., Branca, A., Guolo, A., Varin, C., Vezaro, R., Checuz, L., Scapin, V., Berno, T., Pizzi, M., Ponzoni, A., de Biasi, E., Vio, S., Semenzato, G., Zucchetta, P., & Lacognata, C. (2019). Whole-body low-dose CT recognizes two distinct patterns of lytic lesions in multiple myeloma patients with different disease metabolism at PET/MRI. *Annals of Hematology*, 98(3), 679–689. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3555-7>

[8] Mouloupoulos, L. A., Koutoulidis, V., Hillengass, J., Zamagni, E., Aquerreta, J. D., Roche, C. L., Lentzsch, S., Moreau, P., Cavo, M., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., Terpos, E., & Delorme, S. (2018). Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer Journal*, 8(10). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0124-1>

[9] Regelink, J. C., Minnema, M. C., Terpos, E., Kamphuis, M. H., Raijmakers, P. G., Pieters - van den Bos, I. C., Heggelman, B. G. F., Nievelstein, R. J., Otten, R. H. J., van Lammeren - Venema, D., Zijlstra, J. M., Arens, A. I. J., de Rooy, J. W., Hoekstra, O. S., Raymakers, R., Sonneveld, P., Ostelo, R. W., & Zweegman, S. (2013). Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: A systematic review. *British Journal of Haematology*, 162(1), 50–61. <https://doi.org/10.1111/bjh.12346>

[10] Lee, S., Choi, D. S., Shin, H. S., Baek, H. J., Choi, H. C., & Park, S. E. (2018). FSE T2-weighted two-point dixon technique for fat suppression in the lumbar spine: Comparison with SPAIR technique. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 24(3), 175–180. <https://doi.org/10.5152/dir.2018.17320>

[11] Messiou, C., Hillengass, J., Delorme, S., Lecouvet, F. E., Mouloupoulos, L. A., Collins, D. J., Blackledge, M. D., Abildgaard, N., Østergaard, B., Schlemmer, H. P., Landgren, O., Asmussen, J. T., Kaiser, M. F., & Padhani, A. (2019). Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma: Myeloma response assessment and diagnosis system (MY-RADS). *Radiology*, 291(1), 5–13. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181949>

[12] Moreau, P., Attal, M., Caillot, D., Macro, M., Karlin, L., Garderet, L., Facon, T., Benboubker, L., Escoffre-Barbe, M., Stoppa, A.-M., Laribi, K., Hulin, C., Perrot, A., Marit, G., Eveillard, J.-R., Caillon, F., Bodet-Milin, C., Pegourie, B., Dorvaux, V., ... Kraeber-Bodere, F. (2017). Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*, 35, 2911–2918. <https://doi.org/10.1200/JCO>

[13] Rasche, L., Angtuaco, E., McDonald, J. E., Buros, A., Stein, C., Pawlyn, C., Thanendrarajan, S., Schinke, C., Samant, R., Yaccoby, S., Walker, B. A., Epstein, J., Zangari, M., van Rhee, F., Meissner, T., Goldschmidt, H., Hemminki, K., Houlston, R., Barlogie, B., ... Weinhold, N. (2017). Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood*, 130(1), 30–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-774422>

[14] Chen, M., Zhu, W., Du, J., Yang, C., Han, B., Zhou, D., Huo, L., & Zhuang, J. (2021). 11C-acetate positron emission tomography is more precise than 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating tumor burden and predicting disease risk of multiple myeloma. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01740-2>