

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul V

COSTĂCHESCU DAN



TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL WHOLE-BODY IRM ÎN
DIAGNOSTICUL, STADIALIZAREA ȘI
EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA
TRATAMENT ÎN MIELOMUL MULTIPLU**

- R E Z U M A T -

Conducător științific
Prof. univ. dr. IONIȚĂ HORTENSIA

**Timișoara
2022**

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	III
ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	IV
LISTA CU FIGURI	VI
LISTA CU TABELE.....	VIII
INTRODUCERE	IX
PARTEA GENERALĂ.....	1
CAPITOLUL 1. MIELOMUL MULTIPLU – CARACTERISTICI CLINICE ȘI MORFOPATOLOGICE.....	3
1.1. Discrazii celulare plasmatică	3
1.2. Semne și simptome ale Mielomului Multiplu	5
1.3. Diagnosticul Mielomului Multiplu	7
1.4. Tratamentul Mielomului Multiplu.....	8
1.5. Stadializarea Mielomului Multiplu	11
1.6. Recomandări imagistice pentru gamapatiile monoclonale.....	11
1.7. Evaluarea răspunsului la tratament al Mielomului multiplu - definiții	17
CAPITOLUL 2. MODALITĂȚI IMAGISTICE FOLOSITE ÎN EVALUAREA MIELOMULUI MULTIPLU	20
2.1. Razele X- evaluarea radiologică	20
2.2. Tomografia Computerizată.....	21
2.3. Rezonanța Magnetică	23
2.4. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT).....	25
CAPITOLUL 3 - EXAMINAREA WHOLE-BODY IRM DEDICATĂ MIELOMULUI MULTIPLU	26
3.1. Whole-Body IRM Considerații Generale.....	26
3.2. Whole-Body IRM - protocol de examinare.....	27
3.2.1. Secvențe IRM convenționale.....	27
3.2.2. Ponderația DWI.....	28
3.2.3. Patternuri IRM observate în Mielomul Multiplu	28
3.2.4. Sistemul de diagnostic și evaluare a răspunsului la tratament	32
PARTEA SPECIALĂ.....	37
CAPITOLUL 4. IPOTEZE ȘTIINȚIFICE, OBIECTIVE ȘI PRINCIPII ETICE ALE STUDIILOR CLINICE.....	39
4.1. Ipoteze științifice și obiective	39
4.2. Principii etice ale studiilor clinice	39
CAPITOLUL 5 – DIFUZIA WHOLE-BODY IRM ȘI VALORILE COEFICIENTUL APARENT DE DIFUZIE CA FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN MIELOMUL MULTIPLU	41
5.1. Introducere.....	41
5.2. Materiale și metodă.....	42
5.3. Regimuri de tratament și evaluarea răspunsului la tratament.....	45

5.4. Evaluarea stadiului bolii și criteriile de evaluare a răspunsului la tratament	46
5.5. Analiza statistică	47
5.6. Rezultate	48
5.6.1. Evaluarea caracteristicilor antropometrice ale lotului studiat	48
5.6.2. Aspectul IRM al măduvei osoase	49
5.6.3. Stadiul bolii la diagnostic (ISS)	50
5.6.4. Regimul de tratament	51
5.6.5. Evaluarea după tratamentul de inducție (după criteriile IMWG)	51
5.6.6. Valorile ADC înainte de tratament - corelații	52
5.6.7. Valorile ADC inițiale, patternurile de infiltrare medulară și stadiul bolii	59
5.7. Discuții	66
5.8. Concluzii	71
CAPITOLUL 6 – EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT PRIN WHOLE-BODY IRM: RĂSPUNS IMAGISTIC ȘI RĂSPUNS SEROLOGIC	72
6.1. Introducere	72
6.2. Materiale și metodă	74
6.2.1. Evaluarea Răspunsului serologic	75
6.2.2. Evaluarea Răspunsului imagistic	75
6.2.3. Criterii imagistice de evaluare a răspunsului la tratament	75
6.2.4. Analiza statistică	78
6.3. Rezultate	79
6.3.1. Evaluarea caracteristicilor antropometrice ale lotului studiat	79
6.3.2. Corelații între vârstă și stadiul bolii/pattern de infiltrare medulară/tip de răspuns	80
6.3.3. Corelații între patternul imagistic și stadiul bolii/Răspuns la tratament	82
6.3.4. Evaluarea celor două criterii imagistice comparativ cu evaluarea serologică	84
6.3.5. Exemple de cazuri în care criteriile imagistice au prezentat beneficii pentru pacienți precum și cazuri cu discrepante	99
6.3.6. Cazul 1	99
6.3.7. Cazul 2	102
6.3.8. Cazul 3	103
6.4. Discuții	106
6.5. Concluzii	110
CAPITOLUL 7 - CONCLUZII	111
7.1. Contribuții proprii	111
7.2. Puncte slabe ale studiilor	112
7.3. Avantaje tehnico-economice	112
7.4. Contribuții originale	113
7.5. Direcții viitoare de cercetare	114
Bibliografie	117
ANEXE	I

REZUMAT

Tema de cercetare aleasă este semnificativă din două motive: imagistica medicală a avansat semnificativ în ultimul deceniu, iar terapiile nou apărute în mielomul multiplu au creat un decalaj științific în ceea ce privește evaluarea factorilor de prognostic imagistic care pot să difere în funcție de tratamentul utilizat.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este recomandată în prezent de ghidurile NCCN, precum și de ghidurile International Myeloma Working Group (IMWG) ca primă metodă imagistică ce trebuie utilizată la pacienții suspecți de MM, precum și la pacienții care au fost deja diagnosticați. În ultimul deceniu, imagistica prin rezonanță magnetică a întregului corp (WB-IRM) a demonstrat o sensibilitate extrem de ridicată în evaluarea și detectarea infiltrării măduvei osoase, care este tipică pentru mielomul multiplu, modificări infiltrative care apar înainte ca osul să fie distrus. Examinările CT și radiografice, pe de altă parte, nu pot detecta infiltrarea măduvei. Cele două tehnici sunt utile doar mai târziu în cursul natural al bolii, când sunt prezente leziuni litice ale osului. Deși examinarea IRM este sensibilă pentru a descrie tipurile de infiltrare ale măduvei și leziunile extraosoase, în prezent criteriile serologice sunt utilizate pentru stadializarea mielomului multiplu, acestea putând duce la rezultate fals pozitive sau fals negative în unele cazuri.

Motivația principală din spatele cercetării mele doctorale a fost faptul că, după știința mea, Secția de Hematologie a Spitalului Municipal Timișoara este singura din România unde pacienții cu MM beneficiază de investigații WB-IRM; astfel am avut un cadru propice de a evalua aportul WB-IRM în stadializarea, răspunsul la tratament și prognosticul pacienților diagnosticați cu MM. Teza de doctorat este compusă din o parte generală în care sunt trecute în revistă pe scurt cunoștințele actuale despre mielomul multiplu (clinic, paraclinic și tratament) (Capitolul 1); în Capitolul 2 fac o scurtă prezentare a modalităților imagistice utilizate în MM precum și a ghidurilor imagistice actuale ce datează din 2019; în capitolul 3 fac o prezentare amănunțită a tehnicii WB-IRM utilizată pentru pacienții cu MM. În a doua parte a tezei, sunt prezentate propriile cercetări, care sunt reprezentate de două studii clinice observaționale retrospective de tip cohortă; Primul studiu evaluează factorii imagistici prognostici pozitivi și negativi WB-IRM în mielomul multiplu. Al doilea studiu evaluează răspunsul la tratament al pacienților cu MM utilizând tehnica WB-IRM și îl compară cu răspunsul la tratament utilizând criteriile serologice (după IMWG) utilizate în prezent în practica medicală.

PARTEA GENERALĂ

Mielomul multiplu (MM) este o boală malignă care este inclusă într-un spectru larg de boli hematologice care includ gamapatia monoclonală cu semnificație necunoscută (MGUS), mielomul asimptomatic și leucemia cu celule plasmactice. Una dintre specificațiile MM este aceea că clonele de celule formatoare de anticorpi (celule plasmactice) devin maligne și astfel pot provoca manifestări clinice neobișnuite cu repercusiuni severe. MM a fost descris pentru prima dată de Solly în 1844 și este caracterizat printr-o proliferare anormală a unei clone plasmactice care conduce la o abundență ulterioară de paraproteine monoclonale (proteine M)[1].

Cele mai multe dintre semnele și simptomele comune care sunt evidente în MM pot fi explicate prin abrevierea „CRAB”. Acronimul CRAB reprezintă hipercalcemie, insuficiență renală, anemie și leziuni osoase litice care pot fi evidențiate prin metode imagistice precum radiografia, tomografia computerizată sau IRM[2].

În trecut, un diagnostic de MM necesita prezența leziunilor de organ, așa cum este definit de criteriile CRAB [3]. În 2015, IMWG a redefinit criteriile pentru diagnostic de MM prin adăugarea „evenimentelor definitorii de mielom”[3]. Ținând cont de acest lucru, criteriile CRAB sunt acum considerate mai mult sau mai puțin învechite, de aceea tratamentul trebuie inițiat înainte de apariția semnelor și simptomelor incluse în criteriile CRAB. „Evenimentele definitorii pentru mielom”, au fost asociate cu o progresie aproape inevitabilă spre afectare de organ și, astfel, definesc biomarkeri pentru MM. Luând în considerare acest lucru, pacienții cu risc ridicat pot fi diagnosticați într-un stadiu incipient dacă este prezent doar unul dintre „evenimentele definitorii de mielom”[3].

Criteriile IMWG revizuite pentru MM activ vor crește prevalența cunoscută a MM activ și vor schimba rezultatele terapeutice. Workupul diagnostic recomandat la pacienții cu o anumită formă de evidență a unei proteine monoclonale în ser ar trebui să includă hemoleucograma, biochimie care să includă nivelurile plasmactice ale calciului, creatininei și albuminei. Beta 2 microglobulina trebuie, de asemenea, dozată, deoarece acesta este un factor de prognostic foarte important înainte de inițierea tratamentului. Pacientul trebuie apoi să fie supus celor trei sau patru tehnici diferite de măsurare a proteinei monoclonale. Toți pacienții trebuie să fie supuși unei biopsii de măduvă osoasă, iar biopsia trebuie să includă citogenetică, evaluare „FISH” și imunohistochimie[4, 5].

Deoarece boala osoasă este o complicație majoră a MM, imagistica scheletului este extrem de importantă. Cele mai recente recomandări imagistice elaborate de IMWG[6] ce datează din 2019 stabilesc prioritatea în utilizare a diferitelor metode de imagistică.

În prezent, IMWG recomandă utilizarea metodelor imagistice moderne precum PET-CT, Low-dose CT și WB-IRM în funcție de indicația clinică și de resursele fiecărui spital[6]. După cum se menționează în criteriile revizuite[6], pentru diagnosticul de MM o singură leziune litică > 5 mm detectată la CT sau PET-CT este considerată suficientă pentru a îndeplini criteriile CRAB, indiferent dacă această leziune este vizibilă radiologic (o metodă cu sensibilitate mult mai scăzută comparativ cu metodele de imagistică secțională). Dacă captarea anormală a traserului FDG în schelet este vizualizată PET-CT, leziunile litice subiacente trebuie să fie prezente pentru ca modificările să fie clasificate ca leziuni în contextul mielomului multiplu. Cu toate acestea, osteodensitometria (DEXA) nu este adecvată pentru diagnosticul MM, deoarece modificările osteoporotice prezente sunt cel mai adesea asociate cu îmbătrânirea. De asemenea, prezența tasărilor vertebrale fără evidențierea de leziuni osteolitice asociate este insuficientă pentru diagnosticul de MM.

În cazul MGUS suspectat cu risc ridicat, IMWG recomandă Whole-Body CT pentru a exclude mielomul multiplu, chiar dacă WB-IRM este o metodă mai sensibilă, dar mai puțin disponibilă în multe spitale. WB-IRM este recomandat la pacienții cu plasmocitom osos solitar în timp ce PET-CT este recomandată în cazuri de plasmocitom cu localizare extramedulară; Se recomandă totodată urmărirea anuală completă cu metoda imagistică inițială. În cazul MM suspectat, metoda imagistică de elecție pentru diagnostic este fie Whole-Body CT, fie PET-CT; dacă în urma examinării Whole-Body-CT nu sunt evidențiate leziuni sugestive pentru mielom multiplu și nu sunt prezente alte evenimente definitorii de mielom, se recomandă utilizarea WB-IRM[6].

WB-IRM este posibil din punct de vedere tehnic de ani de zile și își găsește din ce în ce mai multe domenii de aplicare în medicină. Aceste domenii includ în mod special, aplicații în bolile neoplazice. Cu toate acestea, trebuie evaluată valoarea exactă a procedurii în fiecare patologie oncologică. În plus, imagistica WB-IRM nu ar trebui efectuată fără a respecta anumite indicații, trebuind atent cântărit între avantajele și dezavantajele WB-IRM respectiv examinarea dedicată unui organ țintă. Ghidurile internaționale recomandă acum WB-IRM în managementul pacienților cu cancer de prostată, melanom și mielom multiplu[7]. În ultimele două decenii au existat multiple îmbunătățiri atât în tehnica de scanare, precum și în partea de hardware a sistemelor IRM, acestea ducând la creșterea omogenității câmpului magnetic și evoluție a sistemelor de gradient care au facilitat introducerea de noi secvențe precum DWI [8].

O multitudine de lucrări publicate care evidențiază contribuția DWI în detectarea, caracterizarea și monitorizarea răspunsului la tratament în toate tipurile de neoplazii au făcut din această secvență pilonul examinării WB-IRM[9]. Odată cu îmbunătățirea tehnicii, timpii de examinare au scăzut sub 40 de minute ceea ce a făcut ca metoda să fie comună în multe laboratoare de imagistică, devenind totodată una apreciată pentru evaluarea multor patologii oncologice [10, 11], inclusiv MM.

Examenul WB-IRM poate fi personalizat în funcție de patologia neoplazică, astfel în cazul pacienților diagnosticați cu MM protocolul de scanare va evalua întregul schelet de la vertex până la nivelul genunchilor; în funcție de tipul de instalație IRM, imaginile vor fi achiziționate în mai multe calupuri, în general 5(cranIU, regiune cervicală, torace, abdomen și pelvis, respectiv coapse); pacientul va fi mutat cu ajutorul mesei de examinare conform stației de scanare din izocentrul magnetului. Imaginile sunt în general achiziționate în plan axial și, în general, este de dorit ca diferitele secvențe să aibă același număr de slice-uri pentru o comparație mai ușoară; imaginile dobândite în plan axial (de exemplu, DWI) vor fi reconstruite pentru a fi examinate ca un întreg; reconstrucțiile volumetrice pot fi făcute și pentru a ajuta la o analiză mai ușoară a volumului tumoral total[12].

Whole-Body IRM - Protocol de examinare în MM

Secvențe IRM convenționale(morfologice)

Cele mai frecvent utilizate secvențe pentru evaluarea infiltrației medulare sunt ponderațiile T1 și T2; în funcție de analiza acestora se poate evalua cantitatea de măduvă roșie și galbenă, împreună cu eventuala infiltrație medulară tumorală; în plus, există și secvențe de tip 'chemical shift' a căror valoare este de a diferenția între osul cu măduvă hematogenă de osul infiltrat tumoral. Cu toate acestea, secvența T1 este cea mai utilă în evaluarea măduvei osoase(datorită conținutului crescut de grăsime din măduva hematogenă semnalul acesteia va fi crescut față de mușchi în ponderația T1); în cazul în care măduva osoasă prezintă infiltrație tumorală, semnalul T1 va fi mai scăzut comparativ cu musculatura[13].Mai mult, dacă se dorește un contrast mai crescut între diferite regiuni ale măduvei osoase se pot efectua secvențe cu supresie de grăsime precum FATSAT sau STIR, cea din urmă ponderație determinând o saturație mai omogenă, fiind o secvență mai puțin „pretențioasă” [14].

Aceste secvențe morfologice sunt de asemenea extrem de utile fiind complementare DWI în aprecierea răspunsului la tratament, prin normalizarea intensității semnalului atunci când infiltratul plasmatic este înlocuit cu măduvă osoasă hematogenă[15].

Ponderația DWI(Diffusion wighted Imaging)

DWI este o secvență funcțională extrem de bună în analiza măduvei osoase datorită sensibilității sale în evaluarea densității celulare, precum și a conținutului relativ de apă și grăsime [16]. Secvența DWI este achiziționată în plan axial folosind diferite valori b (0, 50, 200, 600, 800 s/mm²). Semnalul obținut

va fi direct proporțional cu numărul de celule prezente pe mm^2 precum și cu puterea gradientului de difuzie utilizat [17].

Evaluarea inițială a măduvei osoase se va face prin examinarea semnalului corpurilor vertebrale pe imagini cu valori b ridicate (în general $b=800$); astfel, în cazul evidenței leziunilor în hipersemnal pe ponderația DWI, acestea vor fi încadrate ca zone de infiltrare tumorală dacă valorile ADC sunt invers proporționale; această metodă de evaluare inițială este extrem de utilă în practică întrucât leziunile patologice sunt extrem de evidente atât pentru radiolog cât și pentru clinician[18].

Patternuri de infiltrare a măduvei osoase în MM decelate prin IRM

Leziunile infiltrative și nodulare întâlnite în MM sunt hipointense T1 datorită conținutului de grăsime cvasi-absent și cantității crescute de plasmocite; ele prezintă în general un semnal T1 scăzut în comparație cu discurile intervertebrale și musculatura. Pe de altă parte, leziunile prezintă aspect hiperintens pe secvențele T2 FAT SATURATION sau STIR datorită conținutului ridicat de apă și celule, aspect similar altor leziuni osoase maligne[19]. Leziunile MM sunt prezente predominant în scheletul axial și aici mă refer în primul rând la vertebre (66%), pelvisul osos (30%) și într-o măsură mai mică la nivelul scheletului extra-axial (coaste, membre) [20].

În literatură sunt descrise cinci tipuri de infiltrare a măduvei osoase în mielomul multiplu: măduvă cu aspect normal, infiltrare focală a măduvei osoase, infiltrare difuză, infiltrare de tip „sare și piper” și infiltrare combinată focală și difuză[21, 22]; Există o multitudine de studii apărute în literatură care corelează aceste tipuri de infiltrare medulară cu modificările vizualizate la examenele morfo-patologice [23, 24]. În majoritatea cazurilor de MM (28%) se observă un aspect normal al măduvei osoase, cu hipersemnal T1 omogen al acesteia; în cazul infiltrării, focale se observă diverse leziuni focale T1 hipointense, care pot apărea oriunde la nivelul scheletului; în cazul infiltrării difuze, se observă hiposemnal T1 difuz la nivelul întregii măduve osoase, uneori în caz de infiltrare severă, semnalul fiind chiar mai redus decât cel al discului intervertebral. În doar 3% din cazuri se observă un model de tip „sare și piper” și în 11% din cazuri se poate observa un model mixt de infiltrare nodulară și difuză[22, 25].

PARTEA SPECIALA

I. WB-IRM și valorile coeficientului de difuzie aparentă (ADC) ca factori de prognostic în mielomul multiplu

Rolul metodelor imagistice în mielomul multiplu include întregul panou de investigație ca în cazul unui pacient oncologic și variază de la evaluarea diagnostică a extinderii și severității leziunilor osoase și ale țesuturilor moi, identificarea și cuantificarea complicațiilor până la evaluarea periodică[26, 27].

În ultimii ani s-au înregistrat evoluții semnificative în tehnica imagistică, examinarea IRM devenind din ce în ce mai răspândită și în consecință WB-IRM devenind din ce în ce mai important în diagnosticarea și monitorizarea mielomului multiplu. În timp ce imagistica prin rezonanță magnetică este în prezent "gold-standard" pentru detectarea infiltrării măduvei osoase înainte ca modificările macroscopice ale osului și măduvei să devină evidente, există dovezi convingătoare care sugerează că imagistica ponderată prin difuzie(DWI) ar putea îmbunătăți semnificativ atât rata de detecție, cât și performanța generală a examinării IRM[25, 27].

Secvența DWI și prin extensie valorile coeficientului de difuzie aparentă(ADC), oferă un mijloc cantitativ de evaluare a gradului de infiltrare a măduvei osoase și un potențial factor de prognostic[27, 28].

Obiectivul acestei cercetări a fost de a determina dacă măsurarea valorilor ADC la pacienții nou diagnosticați cu mielom multiplu este un indicator de încredere al modului în care boala va progresa în viitor și dacă există sau nu corelații între valorile ADC și alți factori independenți de prognostic, cum ar fi vârsta, sexul (masculin sau feminin), stadiile MM(conform clasificării R-ISS), tipul de infiltrare a măduvei observat pe secvențele IRM convenționale sau regimul de tratament utilizat[27].

Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 32 de pacienți care au fost internați la Secția de Hematologie a Spitalului Municipal de Urgență Timișoara între 2016-2020. Cercetarea s-a realizat în mod retrospectiv, fiind incluși în studiu pacienți nou-diagnosticați cu MM care au efectuat WB-IRM atât înainte, cât și după finalizarea terapiei de inducție; criteriile de includere în studiu sunt prezentate pe larg în cadrul tezei de doctorat.

Rezultate și discuții

Nu au fost descoperite corelații între valorile ADC inițiale și vârsta pacientului ($r=0,050$; $P=0,784$); în mod similar, nu au fost detectate diferențe semnificative statistic între valorile ADC inițial și sexul pacienților - bărbați și femei ($1,01$ vs. $0,86$; $P=0,520$).

Conform rezultatelor testului Kruskal-Wallis, există o diferență semnificativă statistic între nivelurile inițiale ADC între diferitele grupuri de infiltrare a măduvei ($p < 0,001$). Rezultatele unui test Paired Mann-Whitney U care a fost efectuat cu corecția Bonferroni arată că există o diferență semnificativă statistic între nivelurile inițiale ADC între măduva osoasă normală și măduva osoasă cu infiltrare difuză focală ($p = 0,001$) respectiv măduva osoasă cu leziuni focale. ($p < 0,001$), în timp ce nu a existat nicio diferență statistică între infiltrarea focală și difuză față de cazurile cu leziuni focale.

Testul Kruskal-Wallis a demonstrat că există o diferență semnificativă statistic între valorile inițiale ADC și stadiul bolii conform R-ISS ($p = 0,037$). Testul Mann-Whitney U efectuat cu corecția Bonferroni nu arată diferențe semnificative statistic între stadiile II-III ($p = 0,661$), în timp ce există o diferență semnificativă între stadiile I-II ($p = 0,033$) [27,29]. Astfel, valorile ADC pot diferenția între boala în stadiu incipient (stadiul I) și boala mai avansată (stadiile II și III). Aceasta este o observație interesantă, deoarece valorile ADC ar trebui utilizate în continuare ca un criteriu de stadializare funcțională pentru a evalua și evidenția mai bine leziunile oculte sau infiltrațiile discrete ale măduvei la pacienții nou diagnosticați [27,29]. Cu toate acestea, ghidurile existente pentru stadializarea MM utilizează doar parametrii serici, de aceea adăugarea de biomarkeri imagistici precum ADC ar putea ajuta la furnizarea unei metode de stadializare mai precisă, mai ales în cazurile de serologie fals pozitivă [27,30].

Testul Kruskal-Wallis a arătat o diferență semnificativă statistic între nivelurile inițiale ADC și tipurile de răspuns la tratament ($p = 0,045$). Testul Mann-Whitney U efectuat cu corecția Bonferroni arată că pacienții care au răspuns la tratament (remisiune completă sau remisiune parțială) au avut valori inițiale ADC mai mici în comparație cu grupul de non-responderi (boală stabilă sau boala progresivă) [27]; cu toate acestea, sunt necesare studii pe loturi mai mari pentru a stabili valoarea limită exactă a ADC care poate prezice un rezultat pozitiv sau negativ la tratamentul de inducție.

Pe baza constatărilor modelului de regresie liniară multivariată pe care l-am folosit pentru a analiza datele noastre, am constatat că rata de supraviețuire scade cu 14,5 luni pentru fiecare punct de ADC care este evident înainte de terapie. Ecuația noastră de regresie s-a dovedit a fi o potrivire decentă pentru model, explicând 57,8% din timpul total de supraviețuire ajustat ($R^2 = 0,578$) [27].

Supraviețuirea unui pacient după valoarea ADC pre-tratament poate fi estimată aproximativ folosind următoarea formulă:

$$\text{Supraviețuire (luni)} = 29,224 - (14,014 * \text{valoarea de bază ADC}).$$

II. Whole-Body IRM]n evaluarea răspunsului la tratament: Răspuns Imagistic vs Răspuns serologic

Scopul acestui studiu a fost evaluarea sensibilit  ii clasificării morfologice MDA(MD Anderson) si a clasificării morfo-func  ionale MDA-DWI elaborate special pentru acest studiu în comparație cu criteriile serologice în evaluarea răspunsului la tratament, precum  i analiza eventualelor discrepante care pot apărea. Un alt obiectiv al studiului, a fost acela de a evalua reproductibilitatea metodei  i posibilele discrepante între radiologii cu experien   (medic primar)  i cei cu mai pu  in  experien   (medic rezident).

Răspunsul serologic (SERO) a fost considerat „standardul de aur” pentru evaluarea răspunsului la tratament; datele au fost colectate din sistemul de informa  ii clinice(CIS) a spitalului. Răspunsurile la tratament în urma evaluării serologice au fost clasificate conform IMWG  n SERO-CR (răspuns serologic complet), SERO-PR (răspuns par  ial serologic), SERO-SD (boală serologică stabilă)  i SERO-PD (boală serologică progresivă); acestea au inclus doar evaluarea răspunsului la tratament conform testelor de laborator, excluz nd examinările imagistice.

 n ceea ce prive  te răspunsul imagistic, lotul de pacienți a fost  mp  r  it în 3 grupe: pacienți cu măduvă normală, infiltrare nodulară focală  i infiltrare mixt , focală  i difuză. Doi radiologi cu experien   diferită în IRM au revizuit imaginile: un radiolog cu experien   de peste 10 ani în imagistică (medic primar)  i un medic cu experien   mai mică de 5 ani (medic rezident). Dacă au existat discrepante între opiniile imagistice ale celor doi medici, s-a ajuns la un consens între cei doi prin reevaluarea imaginilor de către un al treilea radiolog.  n ceea ce prive  te clasificarea leziunilor ca ‘target’ si ‘non-target’, leziunile nodulare au fost clasificate ca ‘target’ in timp ce infiltrarea difuză  i cea de tip „sare  i piper” au fost considerate ca leziuni ‘non-target’ datorită imposibilit  ii măsurării obiective a valorilor ADC in cazul acestor tipuri de leziuni.

 n studiu, am folosit două criterii imagistice,  i anume criteriul MD Anderson (MDA)  i criteriul MDA-DWI, acesta din urmă fiind un criteriu adaptat de subsemnatul după criteriul morfologic MDA, dar incluz nd în evaluarea leziunilor  i valorile ADC. Criteriul MDA este un model imagistic utilizat pentru evaluarea din punct de vedere morfologic a leziunilor osoase  i a fost dezvoltat de Centrul de Cancer MD Anderson de la Universitatea din Texas  n 2004 [32]. Presupune existen  a a 4 tipuri de răspuns la tratament: CR, PR, SD  i PD.

At t în cazul criteriului MDA c t  i MDA-DWI măsurătorile celor doi radiologi au fost efectuate pe 5 leziuni  int  mai mari de 1 cm; dacă pacientul a prezentat mai pu  in de 5 leziuni  int  au fost evaluate toate leziunile; în cazul măsurătorilor ADC au fost evaluate acelea i 5 leziuni  i a fost realizată o medie aritmetică a valorilor ob  inute pentru toate leziunile; dacă una dintre leziuni a prezentat modificări discrepante a fost exclusă din evaluare. At t criteriile imagistice, c t  i modul concret de evaluare a leziunilor sunt prezentate în detaliu în cadrul tezei de doctorat.

Rezultate și discuții

În urma analizei statistice, a existat un acord moderat între răspunsul serologic și criteriile MDA ($\kappa = 0,42$) respectiv un acord aproape perfect între criteriile serologice și MDA-DWI ($\kappa = 0,89$). Acesta este primul studiu după știința mea în care răspunsurile la tratament prin WB-IRM sunt similare cu criteriile serologice; mai multe studii anterioare, precum și consensul IMWG consideră că WB-IRM ar putea arăta leziuni persistente neviabile după tratament [32,33], aceasta fiind consecința utilizării doar a secvențelor morfologice ale WB-IRM în studiile anterioare; după ce se formează o leziune litică în os, chiar dacă tratamentul este eficient, căile naturale de vindecare sunt de obicei reprezentate de degenerarea chistică și formarea de leziuni litice lichidiene, de aceea la examenele imagistice convenționale leziunile vor fi prezente pe termen nelimitat, deși acestea nu prezintă activitate mitotică. Un alt mecanism posibil de vindecare poate fi reprezentat de formarea sclerozei și reducerea dimensiunii leziunilor; în mai multe studii publicate [34-36] scleroza a fost observată în momente diferite după inițierea tratamentului și a variat de la 13% la 68% din toate leziunile țintă; cu toate acestea, obținerea unui „restitutio ad integrum” din punct de vedere morfologic al leziunilor litice anterior evidente nu a fost obținut în aceste studii; dacă la acești pacienți ar fi fost utilizat un criteriu imagistic morfologic, cum este MDA, raportul imagistic ar indica un răspuns parțial; dacă un criteriu morfo-funcțional ca MDA-DWI este utilizat la acești pacienți, raportul imagistic ar consemna un răspunsul complet.

Comparativ cu alte studii anterioare[37, 38], folosind criteriul MDA-DWI am obținut o sensibilitate excelentă pentru SERO-PR (Se=100%) și SERO-CR (Se=86%); atunci când am utilizat doar criteriile morfologice MDA, WB-IRM a avut o performanță extrem de scăzută, cu sensibilități de 52% pentru SERO-PR și 20% pentru SERO-CR. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că majoritatea leziunilor litice rămân de aceeași dimensiune după tratament, deși semnalul intern și valorile ADC suferă modificări; majoritatea leziunilor din studiul actual au suferit o transformare chistică la pacienții cu răspuns pozitiv, prezentându-se ca un artefact de tip “shine-through”(hipersemlal DWI și hipersemlal ADC).

Înainte de această cercetare doctorală, a existat un singur alt studiu similar care a evaluat răspunsul imagistic în comparație cu răspunsul serologic folosind ADC ca parametru [38]. Cu toate acestea, în lucrarea respectivă sensibilitatea WB-IRM folosind DWI a fost extrem de scăzută pentru prezicerea răspunsului complet (doar 4,5%), ceea ce poate fi explicat, desigur, prin faptul că a fost un studiu cu un lot mic de pacienți, iar măsurarea valorilor ADC a fost diferită în comparație cu studiul actual; mai mult, atunci când am elaborat scorul imagistic morfo-funcțional (MDA-DWI), am făcut o cercetare amănunțită a literaturii pentru a vedea ce procent din scăderea valorii ADC inițială este necesară pentru a considera o leziune ca fiind în remisiune. În studiile găsite[39, 40], a fost observat un răspuns pozitiv la terapie semnificativ statistic atunci când valorile medii ADC au crescut cu mai mult de 50%; acesta e motivul pentru care am utilizat acest procent atunci când am realizat acest scor.

Criteriul MDA-DWI a arătat, de asemenea, corelații excelente și la non-responderi; Se pentru pacienții cu boală stabilă respectiv boală progresivă au fost de 84,6% respectiv 94,1%; prin comparație, criteriul morfologic MDA a avut o Se de 61,5% (boală stabilă) și 52,9% (boală progresivă).

La evaluarea acordului între cei doi observatori a criteriilor MDA-DWI, există o corelație excelentă între medicul primar radiolog $r=0,923$ (0,874-0,952) și medicul rezident $r=0,898$ (0,835-0,937). Acest lucru este similar cu alte studii care evaluează acordul inter-observator al WB-IRM atât la pacienții cu MM, cât și la cei cu alte afecțiuni maligne [41-44].

La evaluarea acordului între observatori a criteriilor MDA, a existat un acord de 47% și o valoare kappa de 0,29 ceea ce înseamnă acord echitabil. Consultantul a avut un acord de 39% și un scor kappa de 0,27. Rezidentul a avut un acord de 29% și un scor kappa de 0,18, ceea ce înseamnă acord minor. Acest lucru demonstrează cu tărie valoarea adăugată importantă a secvenței DWI atunci când se evaluează răspunsul la tratament la acești pacienți.

Contribuții originale

- Nu au existat corelații între ADC inițial și vârsta pacientului ($p>0,10$); nu au fost găsite diferențe semnificative statistice între ADC inițial și sexul pacientului ($p>0,10$).
- Valorile inițiale ADC s-au dovedit a fi mult mai mari la pacienții cu infiltrare difuză a măduvei și leziuni focale ale măduvei comparativ cu cei cu măduvă normală din punct de vedere imagistic.
- A existat o diferență semnificativă statistic între nivelurile inițiale ale ADC și tipurile de răspuns la tratament. Pacienții cu remisie completă sau parțială au avut valori ADC inițiale mai mici comparativ cu pacienții cu boală stabilă sau boală progresivă.
- Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier a fost efectuată pentru a compara cele trei grupuri de infiltrare a măduvei. Estimările de supraviețuire au variat de la 25,2 luni pentru pacienții cu măduvă osoasă normală până la 12,7 luni pentru cei cu infiltrație focală și difuză; aceasta este o constatare importantă care sugerează că opțiunile de tratament pot fi adaptate în funcție de tipul de infiltrare a măduvei osoase.
- La aplicarea modelului de regresie liniară multivariată, am observat că pentru fiecare punct al ADC (valori pre-tratament) supraviețuirea este scăzută/redușă cu 14,5 luni. Ecuația de regresie s-a dovedit a fi potrivită pentru model, explicând 57,8% din durata de supraviețuire (R^2 ajustat=0,578).

- Supraviețuirea unui pacient după valoarea ADC pre-tratament poate fi estimată folosind următoarea formulă:

Supraviețuire (luni) = 29,224 – (14,014 * valoarea de bază ADC).

- Folosind criteriul imagistic morfo-funcțional elaborat pentru această cercetare doctorală(MDA-DWI) am obținut o sensibilitate excelentă pentru pacienții responderi (remisiune parțială și remisiune completă) (Se=100%) și (Se=86%) având ca referință răspunsul serologic; atunci când se utilizează doar criteriile morfologice (MDA), WB-IRM a avut o performanță extrem de scăzută, cu sensibilități de 52% pentru predicția răspunsului parțial și 20% pentru predicția răspunsului complet.
- Criteriul MDA-DWI a arătat, de asemenea, corelații excelente si la non-responderi; Se pentru pacienții cu boală stabilă respectiv boală progresivă au fost de 84,6% respectiv 94,1%; prin comparație, criteriul morfologic MDA a avut o Se de 61,5% pentru boala stabila și 52,9% pentru boala progresiva.
- La evaluarea acordului între cititori a criteriilor MDA-DWI, există un acord excelent între medicul primar radiolog $r=0,923(0,874-0,952)$ și medicul rezident $=0,898(0,835-0,937)$, făcând metoda una extrem de reproductibilă.

Bibliografie:

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-72.
2. Fonseca R, Jain T. Bone Disease in Myeloma: The Claws of CRAB. *Clin Cancer Res*. 2016;22(6):1301-3.
3. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):657-64.
4. Schjesvold F. Evolution of diagnostic workup and treatment for multiple myeloma 2013-2019. *Eur J Haematol*. 2020;105(4):434-48.
5. Juneja R, Pati H, Gupta G, Mahapatra M, Tyagi S, Saxena R. Diagnostic workup of multiple myeloma in resource-constrained setting: is addition of costly test to baseline profile necessary? *The Egyptian Journal of Haematology*. 2021;46(3):181-4.
6. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302-e12.
7. Summers P, Saia G, Colombo A, Pricolo P, Zugni F, Alessi S, et al. Whole-body magnetic resonance imaging: technique, guidelines and key applications. *Ecancermedicalscience*. 2021;15:1164.
8. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
9. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102-25.
10. Katscher U, Börner P, Leussler C, van den Brink JS. Transmit SENSE. *Magn Reson Med*. 2003;49(1):144-50.
11. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(1):81-92.
12. Winfield JM, Blackledge MD, Tunariu N, Koh DM, Messiou C. Whole-body MRI: a practical guide for imaging patients with malignant bone disease. *Clin Radiol*. 2021;76(10):715-27.
13. Silva JR, Jr., Hayashi D, Yonenaga T, Fukuda K, Genant HK, Lin C, et al. MRI of bone marrow abnormalities in hematological malignancies. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(5):393-9.
14. Shah LM, Hanrahan CJ. MRI of spinal bone marrow: part I, techniques and normal age-related appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):1298-308.
15. Sun M, Cheng J, Ren C, Zhang Y, Li Y, Wang L, et al. Evaluation of Diffuse Bone Marrow Infiltration Pattern in Monoclonal Plasma Cell Diseases by Quantitative Whole-body Magnetic Resonance Imaging. *Acad Radiol*. 2022;29(4):490-500.
16. Padhani AR, van Ree K, Collins DJ, D'Sa S, Makris A. Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(1):163-70.
17. Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol*. 2011;40(6):665-81.

18. Padhani AR, Koh DM, Collins DJ. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. *Radiology*. 2011;261(3):700-18.
19. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Anthonissen J, Dochy F, Verstraete KL. The diagnostic value of SE MRI and DWI of the spine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering myeloma and multiple myeloma. *Eur Radiol*. 2014;24(11):2754-65.
20. Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer Imaging*. 2004;4 Spec No A(Spec No A):S47-53.
21. 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.
22. Costachescu D, Ionita H. The importance of bone marrow infiltration patterns in multiple myeloma seen on magnetic resonance imaging—Case report and imaging perspective. *Clinical Case Reports*. 2022;10(10):e6452.
23. Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(4):1029-36.
24. Ji X, Huang W, Dong H, Shen Z, Zheng M, Zou D, et al. Evaluation of bone marrow infiltration in multiple myeloma using whole-body diffusion-weighted imaging and T1-weighted water-fat separation Dixon. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(2):641-51.
25. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging*. 2016;7(4):553-69.
26. Mena E, Choyke P, Tan E, Landgren O, Kurdziel K. Molecular imaging in myeloma precursor disease. *Semin Hematol*. 2011;48(1):22-31.
27. Costachescu D, Ionita I, Borsi EC, Potre O, Potre C, Navolan DB, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient values as prognostic factors in multiple myeloma. *Exp Ther Med*. 2021;22(2):827.
28. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Katahira K, Van Cauteren M, Imai Y, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):409-17.
29. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman 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;18(4):e206-e17.
30. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(4):448-55.
31. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2942-53.
32. Bannas P, Hentschel HB, Bley TA, Treszl A, Eulenburg C, Derlin T, et al. Diagnostic performance of whole-body MRI for the detection of persistent or relapsing disease in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol*. 2012;22(9):2007-12.
33. Dutoit JC, Claus E, Offner F, Noens L, Delanghe J, Verstraete KL. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol*. 2016;85(2):373-82.
34. Schulze M, Weisel K, Grandjean C, Oehrlein K, Zago M, Spira D, et al. Increasing bone sclerosis during bortezomib therapy in multiple myeloma patients: results of a reduced-dose whole-body MDCT study. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(1):170-9.

35. Hinge M, Andersen KT, Lund T, Jørgensen HB, Holdgaard PC, Ormstrup TE, et al. Bone healing in multiple myeloma: a prospective evaluation of the impact of first-line anti-myeloma treatment. *Haematologica*. 2016;101(10):e419-e22.
36. Mouloupoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta JD, Roche CL, et al. 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 J*. 2018;8(10):95.
37. Hillengass J, Bäuerle T, Bartl R, Andrulis M, McClanahan F, Laun FB, et al. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology. *Br J Haematol*. 2011;153(6):721-8.
38. Park HY, Kim KW, Yoon MA, Lee MH, Chae EJ, Lee JH, et al. Role of whole-body MRI for treatment response assessment in multiple myeloma: comparison between clinical response and imaging response. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):14.
39. Lacognata C, Crimi F, Guolo A, Varin C, De March E, Vio S, et al. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma. *Clinical Radiology*. 2017;72(10):850-7.
40. Yamada A, Araki Y, Tanaka Y, Otsuki S, Yamada A, Moriyama M, et al. Relevance of diffusion-weighted imaging with background body signal suppression for staging, prognosis, morphology, treatment response, and apparent diffusion coefficient in plasma-cell neoplasms: A single-center, retrospective study. *PLOS ONE*. 2021;16(7):e0253025.
41. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI--a new view of myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171(1):29-37.
42. Croft J, Riddell A, Koh DM, Downey K, Blackledge M, Usher M, et al. Inter-observer agreement of baseline whole body MRI in multiple myeloma. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):48.
43. Lai AYT, Riddell A, Barwick T, Boyd K, Rockall A, Kaiser M, et al. Interobserver agreement of whole-body magnetic resonance imaging is superior to whole-body computed tomography for assessing disease burden in patients with multiple myeloma. *Eur Radiol*. 2020;30(1):320-7.
44. Poulsen AEF, Axelsen MB, Poggenborg RP, Eshed I, Krabbe S, Glinatsi D, et al. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Healthy Controls: Interscan, Intrareader, and Interreader Agreement and Distribution of Lesions. *J Rheumatol*. 2021;48(2):198-206.