

PREDIKTIVNÍ CENA ^{99m}Tc -MIBI SCINTIGRAFIE U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM A POTENCIÁLNÍ ÚLOHA METODY PŘI JEJICH SLEDOVÁNÍ PO TERAPII

TECHNETIUM- ^{99m}Tc -MIBI SCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: ROLE OF THE EXAMINATION IN THE FOLLOW-UP AND ITS PROGNOSTIC VALUE

MYSLIVEČEK M.¹, BAČOVSKÝ J.², KAMÍNEK M.¹, KORANDA P.¹, VYTRÁSOVÁ M.², HUŠÁK V.¹, ŠCUDLA V.², NEKULA J.³

¹ KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF UP OLOMOUC

² III. INTERNÍ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF UP OLOMOUC

³ RADIOLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF UP OLOMOUC

Souhrn: *Východiska:* Doposud byl jen ojediněle prezentován prediktivní potenciál ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie a možnost jejího využití při monitorování nemocných s mnohočetným myelomem (MM) po terapii. *Typ studie a soubor:* Cílem naší práce bylo zjistit, zda a jakou prediktivní cenu u pacientů s MM ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie má a zda ji lze využít při jejich sledování po léčbě. Předmětem analýzy byl soubor 29 pacientů s MM, kteří podstoupili dvě ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie; před a po intenzivní chemoterapii. *Metody a výsledky:* Rozhodnutí zahájit chemoterapii bylo založeno výhradně na klinických a laboratorních ukazatelích onemocnění, nikoliv na výsledcích scintigrafie, stejně tak k rozhodnutí provést druhou ^{99m}Tc -MIBI scintigrafii vedly změny klinického stavu a laboratorních vyšetření pacientů. V době provedení druhého scintigrafického vyšetření byl prováděn restaging a klinický stav i scintigrafické nálezy byly hodnoceny z hlediska progresu, zlepšení a stability. Mezi ^{99m}Tc -MIBI scintigrafii před léčbou a klinickým stavem nemocných po chemoterapii byla zjištěna signifikantní korelace ($\chi^2 = 14,5$; $P = 0,001$) podobně jako mezi scintigrafii a klinickým obrazem pacientů po chemoterapii ($\chi^2 = 15,29$; $P = 0,004$). Dále byla prokázána korelace změn scintigrafických nálezů se změnami klinického obrazu pacientů před a po chemoterapii ($\chi^2 = 23,5$; $P < 0,001$). *Závěry:* Výsledky naší práce ukázaly, že ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie nemocných s MM lze využít jak v predikci výsledků chemoterapie, tak v monitorování výsledků a průběhu choroby.

Klíčová slova: mnohočetný myelom; ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie; prediktivní cena; sledování po terapii

Summary: *Backgrounds:* A potential predictive role of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy and its possible role in monitoring the disease in patients with multiple myeloma after therapy has been presented only infrequently till now. *Design and Subjects:* The aim of our study was to evaluate whether ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy has a predictive value in patients with multiple myeloma and whether it is useful in their follow-up. Twenty-nine patients with multiple myeloma who had undergone two ^{99m}Tc -MIBI scintigraphic examinations at least 2 months apart were enrolled in the study. All patients received intensive chemotherapy in the interval between the two scintigraphic studies. *Methods and Results:* Variations in clinical status and laboratory data guided the decision to perform a second ^{99m}Tc -MIBI scan. Comparison of clinical status and scintigraphic patterns before and after therapy indicative of progressive, improved or stable disease was performed in each patient. Significant correlations were observed between the baseline scintigraphic patterns and clinical status at follow-up in patients evaluated after chemotherapy ($\chi^2 = 14,5$; $P = 0,001$), and also between the scintigraphic examinations and clinical findings, both after therapy ($\chi^2 = 15,29$; $P = 0,004$). Variation in ^{99m}Tc -MIBI findings comparing baseline and follow-up evaluations was significantly associated with clinical status ($\chi^2 = 23,5$; $P < 0,001$). *Conclusions:* Our results indicate that ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy could serve both as a prognostic tool and an examination for monitoring the disease in patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma; ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy; prognostic value; follow-up after therapy

Úvod

Využití ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie jako velmi přínosné zobrazovací modalit v diagnostice pacientů s mnohočetným myelomem (MM) bylo v posledních letech publikováno v řadě prací [1-11, 14]. Bylo zjištěno, že celotělová ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie může sloužit jako jednoduchý a senzitivní ukazatel biologické aktivity MM a u jednotlivých typů akumulace ^{99m}Tc -MIBI pacientů s MM byla nalezena signifikantní korelace se stupněm aktivity onemocnění v kostní dřeni i měkkých tkáních a dále s klinickým stavem onemocnění. Vyšetření umožňuje s vysokou senzitivitou odlišit pacienty v remisi od pacientů s relapsem onemocnění po terapii a metody tedy lze využít k selekci nemocných, u kterých je nutné zahájit léčbu. Na základě ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie lze rovněž stanovit opi-

mální místo pro punkční biopsii a přispět ke zpřesnění výsledků při zjišťování procenta infiltrace plazmatickými buňkami v kostní dřeni nebo extramedulárně.

Jen v ojedinělých studiích byl prezentován prediktivní potenciál metody a možnost jejího využití při monitorování nemocných s MM po léčbě [12]. Cílem naší práce bylo zjistit, jakou má ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie cenu v predikci výsledků chemoterapie u pacientů s MM a zda je metoda užitečná při jejich sledování po léčbě.

Soubor nemocných a metody

V období květen 2001 až září 2003 jsme pomocí ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie vyšetřili 194 pacientů. Předmětem analýzy byl v této práci soubor 29 pacientů s MM (14 mužů, 15 žen, průměrný věk

62 let, věkové rozmězi 47 – 79 let), kteří podstoupili dvě ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie; před a po intenzivní chemoterapii. Rozmezí mezi scintigrafickými vyšetřeními bylo 4 – 16 měsíců (průměrně 8 měsíců). Rozhodnutí zahájit chemoterapii bylo založeno výhradně na klinických a laboratorních ukazatelích onemocnění, nikoliv na výsledcích scintigrafie. Diagnóza a staging onemocnění byly stanoveny v souladu se standardními kritérii [13]. Všichni nemocní podstoupili přehledné rtg vyšetření skeletu, biopsii kostní dřevě se stanovením % plazmatické infiltrace (PB), indexu apoptózy PC-AI/CD138, proliferací aktivity plazmocytů PC-PI/CD138, dále byl stanoven paraprotein (MIG) v séru a v moči, C-reaktivní protein (CRP), beta-2-mikroglobulin v séru (B2M), tymidinkináza v séru (sTK), LDH, hemoglobin (HB), kalcium v séru (Ca), marker kostní resorpce (ICTP) a kostní novotvorby (P1CP). K rozhodnutí provést druhou ^{99m}Tc -MIBI scintigrafii vedly změny klinického stavu a laboratorních vyšetření pacientů. V době druhého scintigrafického vyšetření byl prováděn restaging onemocnění. Jako progresse MM bylo hodnoceno zvýšení hodnoty paraproteinu a/nebo % plazmatické infiltrace. Za kompletní remisi onemocnění bylo považováno, jestliže hodnota % plazmatických buněk v kostní dřevě dosáhla hodnoty nižší než 5 % a hodnota paraproteinu byla redukována o více než 75 %. Kritéria parciální remise choroby byla dosažena při redukcí hodnoty paraproteinu v rozmezí mezi 50–75 %. Pokud nedošlo k žádné z výše uvedených laboratorních změn, bylo onemocnění klasifikováno jako stabilní.

Celotělová scintigrafie v přední a zadní projekci byla prováděna 10 min. po i.v. aplikaci 800 MBq ^{99m}Tc -MIBI na scintilační kameře E-CAM, Siemens, se dvěma detektory vybavenými nízkoenergetickými paralelními kolimátory s vysokým rozlišením. Rychlost posunu vyšetřovacího lůžka byla 12 cm/min., bylo použito matice 256 x 1024.

Scintigramy byly klasifikovány podle typu akumulace ^{99m}Tc -MIBI jako N (normální), D (difuzní), F (fokální) a F+D (kombinované). Dále byly hodnoceny semikvantitativně podle rozsahu postižení (skóre E) a stupně akumulace ^{99m}Tc -MIBI (skóre I) a bylo stanoveno sumační skóre (SS = E + I). Podrobný popis klasifikace a semikvantitativního hodnocení scintigramů je uveden v naší předchozí práci [14].

U každého pacienta jsme prováděli srovnání ^{99m}Tc -MIBI scintigramů před a po chemoterapii. Kritériem progresse scintigrafického nálezu byla změna typu scintigramu N na typ D, typu N a D na typy F a F+D nebo zvýšení sumačního skóre u D typu scintigramů. Za zlepšení nálezu byl považován opačný trend scintigrafických změn. Jako stabilní byly hodnoceny scintigramy beze změn před a po intenzivní chemoterapii.

Ke statistickému hodnocení prediktivní ceny první ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie (bazální) před chemoterapií a významu scintigrafie a jejích změn po chemoterapii ve srovnání s klinickým hodnocením nemocných po chemoterapii jsme použili Chi-kvadrát analýzy. Za signifikantní byly považovány hodnoty $P < 0,05$.

Výsledky

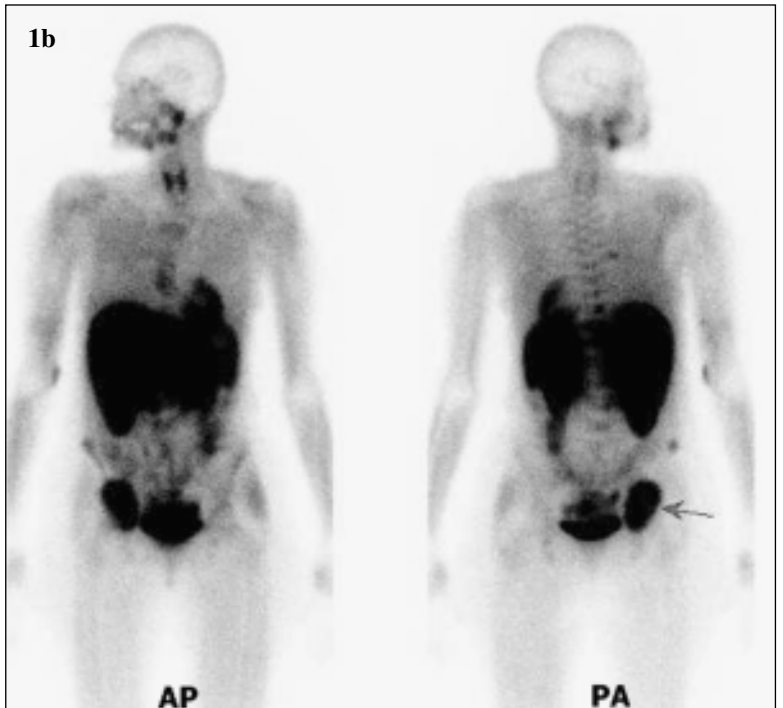
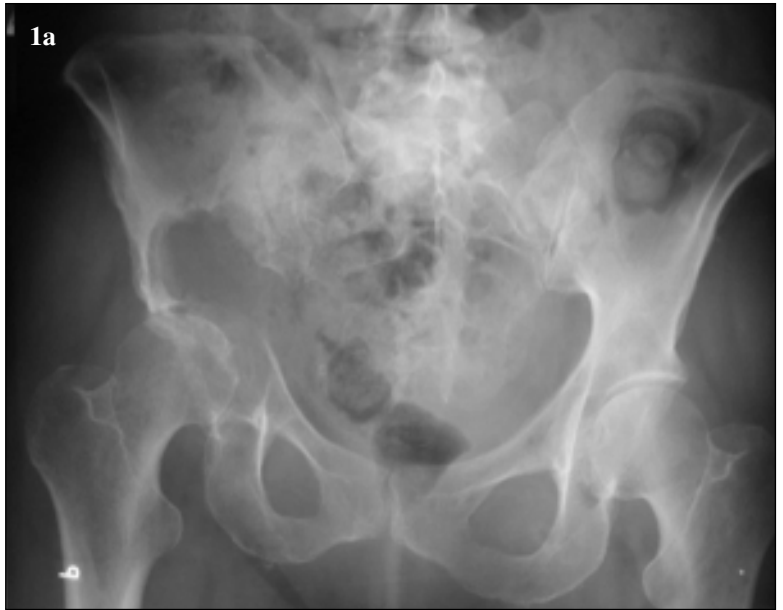
Z 29 pacientů našeho souboru byli 3 v klinickém stadiu I, 16 v klinickém stadiu II a 10 ve stadiu III. V období provedení druhého scintigrafického vyšetření po intenzivní chemoterapii bylo 15 nemocných v klinické remisi (kompletní nebo parciální), 8 mělo stabilní onemocnění a 6 pacientů vykazovalo známky progresse MM.

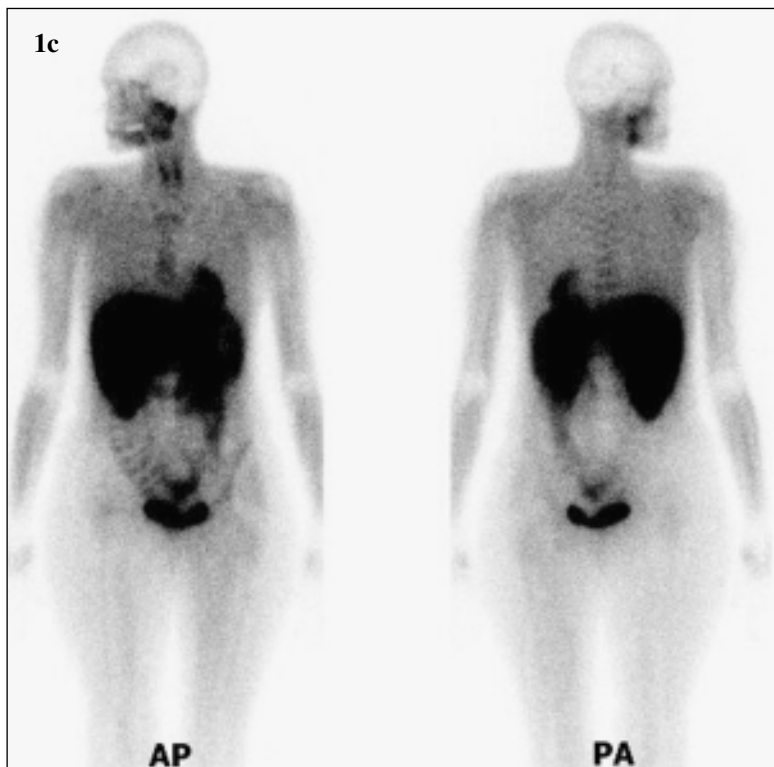
Obr. 1. Non-sekreční myelom

a) Při rtg vyšetření pánve byla zjištěna rozsáhlá osteolytická léze vpravo. Biopsicky potvrzena dg. mnohočetného myelomu.

b) Na bazálních celotělových scintigramech v přední a zadní projekci lze diferencovat rozsáhlé ložisko patologické akumulace ^{99m}Tc -MIBI v kostech pánve vpravo, v identické lokalizaci jako osteolytické ložisko při rtg vyšetření. Další menší patologická ložiska jsou v hřebenu kosti kyčelní vpravo a v zadním průběhu žebra vpravo (šipky). Kromě toho je patrná patologická akumulace difuzního typu v kostní dřevě sternu, žeber, páteře, pánve a proximálních epifýz humerů a femorů (aktivní onemocnění před chemoterapií, typ scintigramu F+D).

c) Na celotělových scintigramech po intenzivní chemoterapii vymizela patologická ložiska, lze diferencovat pouze akumulaci ^{99m}Tc -MIBI difuzního typu a nízké úrovně v kostní dřevě sternu, páteře a kostí pánve (typ scintigramu D, sumační skóre 2, klinicky parciální remise).





Tab. 1. Prediktivní cena bazální ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie u pacientů po intenzivní chemoterapii (n = 29).

Typ bazální ^{99m} Tc-MIBI scintigrafie	Klinický stav nemocných po chemoterapii	
	Aktivní onemocnění	Remise
N	0	9
D	5 (SS ≥ 4)	2 (SS = 3)
F a F+D	9	4

$\chi^2 = 14,5, P = 0,001$

Tab. 2. Role opakované ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie při sledování pacientů po intenzivní chemoterapii (n = 29).

Typ ^{99m} Tc-MIBI scintigrafie po terapii	Klinický stav nemocných po chemoterapii	
	Aktivní onemocnění	Remise
N	2	13
D	4	1
F a F+D	8	1

$\chi^2 = 15,2, P = 0,0004$

Tab. 3. Korelace změn scintigrafických nálezů před a po chemoterapii s klinickým stavem pacientů v době ukončení chemoterapie (n = 29).

Změny nálezů při ^{99m} Tc-MIBI scintigrafii po léčbě	Změny klinického stavu nemocných po chemoterapii		
	Remise	Stabilní stav	Progrese
Zlepšení	8	0	0
Stabilní	7	8	2
Progrese	0	0	4

$\chi^2 = 23,5, P < 0,001$

Před zahájením intenzivní chemoterapie mělo 9 pacientů typ scintigramu N, 7 pacientů typ D (2x se SS 3, 5x se SS ≥ 4) a 13 pacientů mělo buď F a nebo F+D typ bazálního scintigramu. Při zjišťování prediktivní ceny bazální ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie bylo všech 9 pacientů s normálním bazálním scintigramem (typem N) po chemoterapii v klinické remisi. Na druhé straně, z 20 pacientů s bazálním scintigramem typu D, F nebo F+D bylo v klinické remisi pouze 6 pacientů. Ze 7 pacientů s typem D při bazální scintigrafii byli v klinické remisi 2

s hodnotnou SS 3, klinicky aktivní po chemoterapii zůstalo 5 pacientů se SS ≥ 4. Mezi bazální ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii (před léčbou) a klinickým stavem nemocných po intenzivní chemoterapii jsme zjistili signifikantní korelaci ($\chi^2 = 14,5; P = 0,001$; tab. 1). Obr. 1 a 2 demonstrují nemocné s rozdílnou odpovědí na intenzivní chemoterapii. Při hodnocení korelace druhé ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie (po chemoterapii) a klinického obrazu ve stejném období jsme zaznamenali, že z 15 pacientů s normálním scintigramem (typem N) bylo 13 v klinické remisi. Čtyři z 5 pacientů se scintigramem typu D a 8 z 9 s typem F a F+D mělo po chemoterapii klinické známky aktivního onemocnění. Při statistickém hodnocení byla prokázána signifikantní korelace mezi ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii a klinickým obrazem pacientů po chemoterapii ($\chi^2 = 15,29; P = 0,004$; tab. 2).

Dále jsme hodnotili korelaci změn scintigrafických nálezů se změnami klinického obrazu pacientů s MM před a po chemoterapii. Byla zjištěna statisticky významná korelace ($\chi^2 = 23,5; P < 0,001$, tab. 3). Všichni pacienti s progresí scintigrafického nálezu měli i progresi klinického stavu MM. Žádný nemocný se zlepšeným a pouze 2 ze 17 se stabilním scintigrafickým nálezem měli klinickou progresi MM.

Diskuze

V naší práci byla hodnocena možná role ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie v predikci a odhadu změn klinického stavu nemocných s MM po intenzivní chemoterapii.

U pacientů, kteří podstoupili chemoterapii byla nalezena signifikantní korelace obou scintigrafických vyšetření s klinickým stavem po léčbě. Normální výsledek ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie (bazální scintigrafie před chemoterapií) vykazoval vysokou prediktivní přesnost (100%) pro dosažení klinické remise u pacientů s MM po ukončení léčby. Typy scintigramů F a F+D a dále typ D se SS s hodnotou ≥ 4 naopak predikovaly inkompletní odpověď na chemoterapii u 70 % nemocných.

^{99m}Tc-MIBI scintigrafie provedená u nemocných po chemoterapii (druhá scintigrafie) vykazovala normální nález (typ scintigramu N) u 87 % pacientů, kteří byli po léčbě v remisi a D, F a F+D typy nálezů u 86 % pacientů, u kterých po chemoterapii přetrvávalo aktivní onemocnění. Lze tedy konstatovat, že druhá ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie velmi přesně odráží klinický stav nemocných po chemoterapii. Tyto nálezy byly potvrzeny i v případě, když všichni pacienti s negativní bazální ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii byli ze statistické analýzy

vyloučení. Vysokou senzitivitu i specificitu ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie v detekci aktivního MM potvrdila řada dalších autorů [2, 6, 11, 14]. Změny scintigrafických nálezů mezi bazálními vyšetřeními a vyšetřeními po léčbě, tedy progresse, stabilní scintigram a zlepšení scintigrafického nálezu, vykazovaly signifikantní souhlas se změnami klinického stavu nemocných po chemoterapii.

Jsme si vědomi některých limitací této předběžné studie. Do souboru byl zařazen relativně malý počet pacientů, což mohlo do jisté míry ovlivnit statistickou analýzu. Pace a spol. [12], kteří publikovali studii s podobnou problematikou se souborem 30 pacientů však dospěli k velmi podobným výsledkům. Protože se nejednalo o prospektivní studii a o termínu druhé ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie rozhodovalo klinické a biochemické posouzení stavu pacientů, rozdíly v čase mezi oběma scintigrafickými vyšetřeními potenciálně mohly ovlivnit výsledky hodnocení: časnější hodnocení nemocných po chemoterapii teoreticky mohlo vykazovat lepší výsledky než hodnocení v delším časovém odstupu.

Závěr

Výsledky naší práce ukázaly, že ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie vykazuje relevantní potenciální roli u nemocných s MM jak v predikci výsledků chemoterapie, tak v monitorování průběhu choroby.

Při potvrzení našich výsledků na prospektivních studiích a početnějších souborech by mohla být ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie inkorporována do klinického algoritmu jak v diagnostice, tak při sledování pacientů s MM.

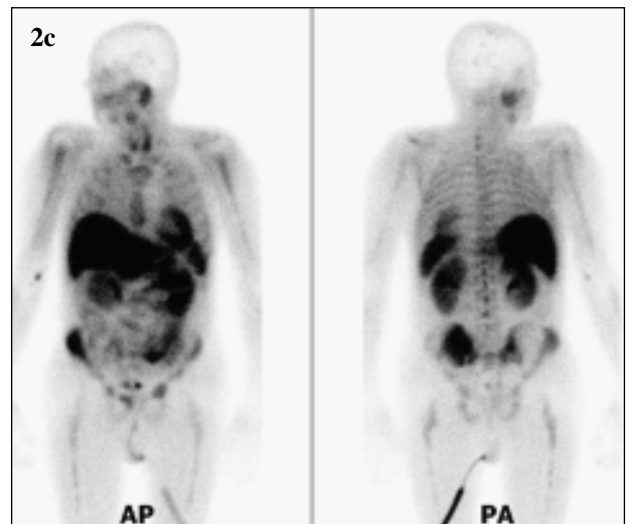
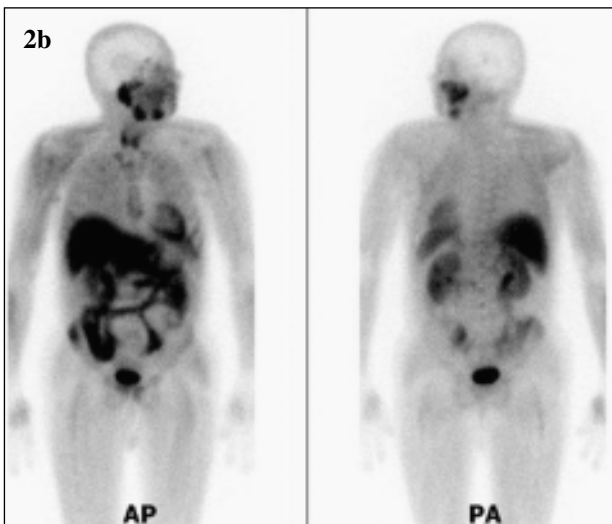
Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR, NC6724

Obr. 2. Mnohočetný myelom, stádium IIIA.

a) Na rtg pánve je patrná osteolytická léze v lopatě kosti kyčelní vpravo.

b) Na bazálních celotělových scintigramech v přední a zadní projekci je v identické lokalizaci ložisko patologické akumulace ^{99m}Tc -MIBI, další je v SI skloubení vlevo. Patologická akumulace radiofarmaka difuzního typu je také v kostní dřeni sternu, žeber, páteře a proximálních epifýz humerů a femurů (aktivní onemocnění před chemoterapií, typ scintigramu F+D).

c) Na celotělových scintigramech po intenzivní chemoterapii došlo k významné progresi patologického nálezu. Kromě zvětšení již existujících ložisek patologické akumulace ^{99m}Tc -MIBI se objevila další zejména v kostech pánve, ale i v lebce, femorech a došlo ke zvýšení úrovně a rozsahu difuzní patologické akumulace radiofarmaka v kostní dřeni (typ scintigramu F+D – progresse, klinicky rovněž progresse onemocnění, pacient byl refrakterní k chemoterapii).



Literatura

1. Durie BGM, Waxman A, Jochelson M, et al. Technetium-99m-MIBI scanning in multiple myeloma (MM) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13:411.
2. Unlu M, Haznedar R, Atavci S, et al. Detection of bone lesion in multiple myeloma using Tc-99m MIBI scintigraphy [abstract]. Eur J Nucl Med 1995; 22 [Suppl]: 739.
3. Tirovola EB, Biassoni L, Britton KE, et al. The use of 99m-Tc-MIBI scanning in multiple myeloma. Br J Cancer 1996; 74:1815-1820.
4. Adams BK, Fataar A, Nizami MA. Technetium-99m-sestamibi uptake in myeloma. J Nucl Med 1996; 37:1001-1002.
5. El-Shirbiny AM, Yeung H, Imbriaco M, et al. Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. J Nucl Med 1997; 38:1208-1210.
6. Catalano L, Pace L, Califano C, et al. Detection of focal myeloma lesions by technetium-99m-sestaMIBI scintigraphy. Haematologica 1999; 84:119-124.
7. Fonti R, Del Vecchio S, Zannetti A, et al. Bone marrow uptake of ^{99m}Tc-MIBI in patients with multiple myeloma. Eur J Nucl Med 2001; 28:214-220.
8. Alexandrakis MG, Kyriakou DS, Passam F, et al. Value of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of bone lesions in multiple myeloma: comparison with Tc-99m methylene diphosphonate. Ann Hematol 2001; 80:349-353.
9. Balleari E, Villa G, Garre S, et al. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy in multiple myeloma and related gammopathies: a useful tool for the identification and follow-up of myeloma bone disease. Haematologica 2001; 86:78-84.
10. Mysliveček M, Bacovsky J, Kamínek M, et al. Evaluation of multiple myeloma with technetium-99m-MIBI scintigraphy [abstract] World J Nucl Med 2002; 1:S267-268.
11. Pace L, Catalano L, Pinto AM, et al. Different patterns of technetium-99m sestamibi uptake in multiple myeloma. Eur J Nucl Med 1998; 25:714-720.
12. Pace L, Catalano L, Del Vecchio S, et al. Predictive value of technetium-99m sestamibi in patients with multiple myeloma and potential role in the follow-up. Eur J Nucl Med 2001; 28:304-312.
13. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975; 36:842-854.
14. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M, et al. Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. Klinická Onkologie 2004;17:13-17.