

Standardizace PET/CT u pacientů s mnohočetným myelomem – Společné doporučení České myelomové skupiny a České společnosti nukleární medicíny

Standardization of PET/CT in patients with multiple myeloma – Joint recommendation of The Czech Myeloma Group and The Czech Society of Nuclear Medicine

Havel M.^{1*}, Jelínek T.^{2,3*}, Pour L.⁴, Štork M.⁴, Minařík J.⁵, Jungová A.⁶, Špička I.⁷, Pavlíček P.⁸, Radocha J.⁹, Maisnar V.⁹, Wróbel M.¹⁰, Sýkora M.¹¹, Ullrychová J.¹², Muroňová L.^{2,3}, Krčálová E.¹³, Buriánková E.¹⁴, Henzlová L.¹⁴, Havlová G.¹, Zogala D.¹⁵, Hájek R.^{2,3}

*HM a JT se na této práci podíleli stejným dílem a jsou jejími prvními autory.

¹ Klinika nukleární medicíny LF OU a FN Ostrava

² Klinika hematatoonkologie, FN Ostrava

³ Klinika hematatoonkologie, LF OU, Ostrava

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

⁷ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁸ Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁹ IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

¹⁰ Hematologické oddělení, Onkologické centrum Nový Jičín

¹¹ Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice

¹² Oddělení klinické hematologie, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

¹³ Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN Hradec Králové

¹⁴ Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

¹⁵ Ústav nukleární medicíny, VFN v Praze

SOUHRN: Mnohočetný myelom je krevní nádorové onemocnění charakterizované proliferací klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni a přítomností paraproteinu v séru a/nebo moči. V posledních letech se pro diagnostiku i pro celý průběh léčby dostává do popředí celotělová zobrazovací metoda pozitronová emisní tomografie (PET) kombinovaná s výpočetní tomografií (PET/CT). Její výhodou je zachycení metabolicky aktivních charakteristických ložisek a dobrá detekce extramedulárních i paramedulárních lézí. Následující text shrnuje společné stanovisko odborníků České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP (ČSNM ČLS JEP) a České myelomové skupiny (CMG) jak k provedení vyšetření PET/CT, tak k jeho hodnocení a reportování. Cílem je sjednotit metodiku vyšetření PET/CT napříč pracovišti v ČR, která bude srozumitelná a jednoznačná.

KLÍČOVÁ SLOVA: mnohočetný myelom – ¹⁸F-PET/CT – hodnocení léčebné odpovědi – kompletní metabolická odpověď – extramedulární léze – paramedulární léze

SUMMARY: Multiple myeloma is a blood cancer characterized by proliferation of clonal plasma cells in the bone marrow and the presence of paraprotein in the serum and/or urine. In recent years, whole-body positron emission tomography (PET) imaging combined with computed tomography (PET/CT) has become a preferred imaging technique for diagnosis and treatment. It has the benefit of detecting metabolically active characteristic focuses and good detection of extramedullary and para-medullary lesions. The following text presents the joint standpoint of the representatives of the Czech Society of Nuclear Medicine ČLS JEP (CSNM ČLS JEP) and the Czech Myeloma Group (CMG) regarding PET/CT examination per se as well as its evaluation and reporting. The aim is to standardize the methodology of PET/CT examination across the Czech Republic, which will be clear and simple to understand.

KEY WORDS: multiple myeloma – ¹⁸F-PET/CT – evaluation of treatment response – complete metabolic response – extramedullary lesions – para-medullary lesions

ÚVOD

Mnohočetný myelom je hematologická malignita charakterizovaná proliferací klonálních plazmatických buněk, primárně v kostní dřeni. Je jednou z tzv. monoklonálních gamapatií, jejichž diferenciální diagnostika se odvíjí od splnění klinických, biologických a radiologických kritérií. V posledních letech lze pozorovat příklon k tomografickým zobrazovacím metodám a také k metodám funkčním [1,2]. Jednou z nich je i pozitronová emisní tomografie (PET), resp. hybridní metoda kombinovaná s výpočetní tomografií (PET/CT).

PET/CT s ¹⁸F-FDG se etablovala jako jedna z důležitých metod v diagnostice, posouzení prognózy, staging a v neposlední řadě i hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu [2–6]. Hybridní povaha výkonu PET/CT umožňuje při jednom vyšetření posoudit přítomnost metabolicky aktivních patologických ložisek mnohočetného myelomu, rozsah a charakter postižení, sledovat změny metabolické aktivity v čase jako odpověď na léčbu, současně lze diagnostikovat charakteristická lytická ložiska skeletu a eventuálně další patologické změny, které mohou, ale i nemusí mít přímou souvislost s onemocněním [7].

Jednou z podstatných deviz metody je možnost vyšetřovat v celotělovém rozsahu. PET/CT prokázal dobrou citlivost v detekci extramedulárních i paramedulárních lézí [8–10]. Relativně nižší může být senzitivita metody u difuzního postižení páteře a pánve.

Na základě dosavadních zkušeností lze říct, že protokol vyšetření PET/CT a jeho následný popis by měl u mnohočetného myelomu naplňovat určité požadavky vycházející z klinické praxe. Následující text shrnuje společné stanovisko zástupců České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP (ČSNM ČLS JEP) a České myelomové skupiny (CMG) k určitým specifikům protokolu vyšetření PET/CT a tvorby závěru vyšetření. Text se netýká přímo klinické indikace vyšetření, ale je zaměřen zejména na pro-

tokol a hodnocení vyšetření. Snahou je metodiku napříč pracovišti v ČR sjednotit. Jedním z důvodů, který vedl ke standardizaci popisu výsledku vyšetření, byla skutečnost, že jsou data pacientů s mnohočetným myelomem zadávána do Registru monoklonálních gamapatií České myelomové skupiny, který dosahuje mezinárodního významu. Registr vznikl již v roce 2007 a v současné době obsahuje data již více než 15 000 pacientů s monoklonálními gamapatiemi, z nichž více než polovinu tvoří pacienti s mnohočetným myelomem. Skutečnost, že data do registru zadávají data manažeři, pak přináší větší nároky na srozumitelnost a jednoznačnost závěrů vyšetření.

Obecně příprava před vyšetřením a průběh samotného vyšetření probíhá analogicky se zavedenými obecnými standardy pro vyšetřování ¹⁸F-FDG PET/CT v onkologické diagnostice [11,12]. U pacientů s mnohočetným myelomem by však vyšetření mělo respektovat jistá specifika, jak je uvedeno dále.

METODIKA

Příprava k vyšetření

Je třeba dodržet dostatečný interval od poslední terapie, která by mohla ovlivnit metabolickou aktivitu patologických ložisek (tj. dostatečný odstup od poslední protinádorové léčby – od chemoterapie minimálně 14 dní, vyšetření provádět ideálně ještě před nasazením medikace kortikoidy, které mohou potlačovat metabolickou aktivitu hodnocených lézí) [2]. Je třeba zaznamenat anamnézu pacienta a další údaje, které mohou potenciálně ovlivnit akumulaci ¹⁸F-FDG, např. stavy po operacích, aktuální terapie růstovými faktory (G-CSF) apod.

Pozornost je vhodné věnovat dostatečné hydrataci pacienta před vyšetřením (např. 1 l vody v průběhu 2 hodin před vyšetřením) i po samotném vyšetření, vzhledem k možnému postižení ledvin při mnohočetném myelomu. Samozřejmý je 6hodinový interval lačnění.

Rozsah vyšetření

Důležitý aspekt lze přikládat volbě vyšetřovaného rozsahu, který by měl plně využívat potenciál „celotělového“ zobrazování PET/CT. Vyšetření by mělo pokrývat rozsah **minimálně od vertexu lbi až do úrovně proximální tibií, vč. horních končetin, resp. pažních kostí**. Horní končetiny mohou být ve vzpažené poloze nebo připaženy. Při připažení je kvůli vznikajícím artefaktům vhodné končetiny polohovat tak, aby obě horní končetiny nebyly v jedné rovině s páteří (tj. polohovat horní končetiny více dorzálně nebo ventrálně) [1,2].

CT část vyšetření

CT je provedeno k hodnocení lytických lézí ve skeletu a za účelem obligátní korekce zeslabení záření ve tkáních pro rekonstrukci PET. Akviziční parametry by měly naplňovat principy ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*). Pro diagnostiku lytických lézí u mnohočetného myelomu by měl být dostačující **nízkodávkový protokol (low-dose CT)**.

Plně diagnostické CT s aplikací jodového kontrastu by mělo mít opodstatnění v rámci hybridního vyšetření pouze tehdy, pokud je toto klinicky zdůvodněno. Aplikace jodového kontrastu speciálně u pacientů s mnohočetným myelomem musí brát v úvahu vyšší rizikovitost stran možné přítomné nefropatie.

HODNOCENÍ PET/CT

Výstupem hybridního vyšetření by mělo být posouzení přítomnosti patologických, metabolicky aktivních ložisek dle PET, uvedení jejich počtu a distribuce ve skeletu či mimo skelet. Dále by měl obsahovat popis lytických ložisek ve skeletu i fraktur a informaci o eventuelních jiných validních patologických změnách.

Z hlediska prognózy je podstatná identifikace paramedulárního a extramedulárního postižení [4]. Jako **paramedulární ložisko** je možné označovat kostní lézi postihující i okolní měkké tkáně, tedy s lytickým defek-

Tab. 1. Základní aspekty akvizice PET/CT u mnohočetného myelomu.

minimální rozsah akvizice	vertex lbi až proximální tibie, vč. humerů
polohování horních končetin	vzpaženo či připaženo (horní končetiny mimo rovinu procházející páteří)
CT protokol v rámci PET/CT	dle klinického požadavku, princip ALARA; pro diagnostiku lytických lézí u mnohočetného myelomu by měl být dostačující nízkodávkový nativní protokol

ALARA – *As Low As Reasonably Achievable*; PET/CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie

Tab. 2. Systém hodnocení výsledku PET/CT vyšetření u mnohočetného myelomu.

					Deauville skóre					Nová ložiska
počet ložisek FDG+ celkem	0	1–3	4–10	11+	1	2	3	4	5	
FDG+ fokusy skelet	lebka	axiální skelet	appendikulární skelet	fraktury						O ano O ne
PM léze počet	0	1–3	4–10	11+	1	2	3	4	5	
PM léze lokalizace	lebka	axiální skelet	apendikulární skelet							O ano O ne
EM léze počet	0	1–3	4–10	11+	1	2	3	4	5	
EM léze lokalizace	kůže svaly	pojivová tkáň CNS	parenchymatózní orgány	jiné						O ano O ne
lymfatické uzliny FDG+	0	nad bránicí	pod bránicí		1	2	3	4	5	O ano O ne
kostní dřev					1	2	3	4	5	
CT: lytická ložiska skelet	0	1–3	4–10	11+						
lytická ložiska lokalizace	lebka	axiální skelet	appendikulární skelet							O ano O ne
jiné léze skelet (FDG–)	lýzy < 5 mm	fraktury								O ano O ne

EM – extramedulární; FDG– – bez zvýšené akumulace; FDG+ – hyperakumulující; PM – paramedulární

tem kompaktní kostní tkáň. **Extramedulární ložisko** představuje ložisko mnohočetného myelomu lokalizované mimo kostní dřev, resp. mimo skelet (např. parenchymové orgány, kůže apod.) [8,9].

Prognostickou informaci může přinést i aktivita kostní dřev [13].

Při popisu a tvorbě závěru vyšetření je důležitá jednotná nomenklatura.

Systematizace hodnocení přináší efektivní přenos informace klinikovi, jednoznačný a přehledný zápis výstupu zjednodušuje i zavádění dat do klinických registrů.

Vzhledem k tomu shrneme hlavní aspekty, které by měly být součástí závěru vyšetření, a přinášíme i návrh systematizace reportu z vyšetření ve formátu přehledné tabulky (tab. 1).

¹⁸F-FDG aktivní ložiska

V nálezu by měla být popsána přítomnost metabolicky aktivních fokusů ve skeletu i mimo skelet, které jsou etiologicky suspektní ze souvislosti s mnohočetným myelomem; jako fokus lze uvažovat ložiskově **zvýšenou akumulaci FDG nad úroveň aktivity okolí, patrnou minimálně na dvou sousedních řezech**.

Zaznamenává se celkový počet ložisek, rozsah postižení skeletu, explicitně by měla být uváděna přítomnost či nepřítomnost paramedulárních a extramedulárních lézí, vč. jejich lokalizace.

Pro potřeby popisu rozsahu postižení skeletu jej lze segmentovat na lebku, axiální skelet (páteř, vč. kosti křížové, žebra) a appendikulární skelet (dlouhé kosti končetin, pletence ramenní, kosti pánevní).

Při hodnocení metabolické aktivity ložisek je vhodné použít pětistupňovou škálu, analogicky dle zavedené metodiky při vyšetřování lymfomů (**dle Deau-**

villských kritérií – DS, tab. 2), přičemž je vhodné uvést do závěru nejvyšší dosažovanou aktivitu ložisek ve skeletu, lézi paramedulárních a extramedulárních.

Součástí popisu by mělo být i **popis aktivity kostní dřene**, také dle pětistupňové škály (tab. 2).

Specifickou oblast představuje hodnocení lymfatických uzlin, kde zvýšená metabolická aktivita může být často podmíněna různou etiologií, nejen spojenou se základním onemocněním. Vhodné je v popisu **uvádět lymfatické uzliny s vyšší metabolickou aktivitou** a současně se na základě zkušeností vyjádřit k jejich možné etiologii.

Lytické léze

V popisu by měly být uvedeny **lytické léze ve skeletu** charakteru myelomového postižení (u předem neléčených pacientů typicky lytická léze bez sklerotického lemu), přičemž by měla být uvažována **ložiska větší než 5 mm**; menší ložiska jsou málo specifická, mohou patřit např. k věkem podmíněné poróze. Uveden by měl být rozsah postižení skeletu lytickými ložisky, skelet je možno k tomuto účelu segmentovat analogicky jako u popisu fokusů vysoké akumulace FDG.

Fraktury

U zlomenin je vhodné uvádět, jestli vykazují zvýšenou akumulaci FDG nebo ne.

Ostatní patologie

Popis by měl obsahovat další validní nálezy, které mohou být pro další prognózu pacienta důležité.

HODNOCENÍ ODPOVĚDI NA LÉČBU

¹⁸F-FDG PET/CT se stává velmi přínosnou součástí systému hodnocení léčebné odpovědi u solitárního plazmocytomu i mnohočetného myelomu, zejména u nesečernujících forem. U solitárního plazmocytomu může efektivně sledovat změnu metabolické aktivity ložiska a současně citlivě detekovat eventuelní lokální relaps či systémovou pro-

gresi [14]. U mnohočetného myelomu v kombinaci s vyšetřením kostní dřene pak výsledek vyšetření ¹⁸F-FDG PET/CT přináší důležitou informaci k hodnocení minimální reziduální choroby (*minimal residual disease* – MRD), hlavně u extramedulárního postižení, což je zohledněno i v aktuálních doporučeních IMWG [15]. Ta v rámci hodnocení léčebné odpovědi zavádí tzv. skupinu „imaging plus MRD negativní“, která je reprezentována pacienty s negativním výsledkem sekvenování nové generace (NGS) či průtokové cytometrie nové generace (NGF) a současně s vymizením původně metabolicky aktivních ložisek nebo s poklesem jejich metabolické aktivity pod úroveň aktivity *blood-pool* či pod úroveň aktivity okolní fyziologické tkáně [16]. Řada prací poukazuje na příznivý faktor poklesu metabolické aktivity ložisek při postterapeutickém zobrazení pod úroveň aktivity parenchymu jater. Studie také nasvědčují tomu, že u pacientů, u kterých bylo dosaženo kompletní odpovědi po transplantaci autologních krevetvorných kmenových buněk (ASCT), je samotná negativita kontrolního ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření příznivým prognostickým faktorem oproti stavu, kdy metabolická aktivita ložisek zůstává zvýšená [2]. Tyto skutečnosti je tak třeba také zohlednit v popisu a v závěru vyšetření předat klinikovi.

Vzhledem k tomu, že není jednoznačně určen pojem „negativita PET“, lze k tomuto účelu převzít definici z prací Zamagni E. et al., které se zabývají standardizací léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu. Navrhovaná definice „Kompletní metabolické odpovědi“ po terapii představuje pokles aktivity původně postižených oblastí v kostní dřeni a fokálních lézích, vč. těch para- i extramedulárních, pod nebo do úrovně aktivity parenchymu jater (tj. DS 1–3) [13].

Výše uvedené body obsahující základní aspekty akvizice a vyhodnocení systematicky shrnuje tab. 1 a tab. 2. Tab. 2 se může stát i jistou osnovou pro standardizované sdílení informace s klinickým pracovištěm.

Literatura

1. Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, 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.
2. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):e206–e217.
3. Kumar S, Glazebrook KN, Broski SM. Fludeoxyglucose F 18 PET/computed tomography evaluation of therapeutic response in multiple myeloma. *PET Clinics.* 2019;14(3):391–403.
4. Nanni C, Zamagni E. Fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography as a predictor of prognosis in multiple myeloma. *PET Clinics.* 2019;14(3):383–389.
5. Seval GC, Ozkan E, Beksac M. PET with fluorodeoxyglucose F 18/computed tomography as a staging tool in multiple myeloma. *PET Clinics.* 2019;14(3):369–381.
6. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(1):50–55.
7. Muronova L, Havel M, Popkova T, Plonkova H, Hajek R, Jelinek T. Prognostic value of PET/CT performed day +100 post autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: real-world single center experience. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):6–7.
8. Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions. *Blood Rev.* 2019;36:32–39.
9. Jelinek T, Zihala D, Sevcikova T, et al. Pathogenesis of extramedullary multiple myeloma: from resistance to identification of novel therapeutic targets. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):2680.
10. Jelinek T, Sevcikova T, Zihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia.* 2022;36(1):288–291.
11. Standardy zdravotní péče – „Národní radiologické standardy – nukleární medicína“. Soubor doporučení a návod pro tvorbu místních radiologických postupů (standardů) na diagnostických a terapeutických pracovištích nukleární medicíny v České republice. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. 2016;2016(2/2016):203–364.
12. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nuclear Med Molec Imaging.* 2015;42(2):328–354.

13. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of 18 F-FDG-PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(2): 116–125.

14. Adam Z, Bolcak K, Stanicek J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in multiple myeloma, solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance. *Neoplasma.* 2007;54(6): 536–540.

15. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, et al. More than 2% of circulating tumor plasma cells defines plasma cell leukemia-like multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1383–1392.

16. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus cri-

teria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–e346.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

HM, JT – podíleli se na napsání manuskriptu, provedli jeho revizi a konečnou úpravu k tisku. PL, ŠM, MJ, JA, ŠI, PP, RJ, MV, WM, SM, UJ, KE, BE, HL, ZD, HG, ML, HR – podíleli se na napsání manuskriptu a provedli jeho revizi.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 27. 3. 2023.

*doc. MUDr. Tomáš Jelínek, Ph.D.
Klinika hematonekologie
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: tomas.jelinek@fno.cz*

*MUDr. Martin Havel, Ph.D., MBA
Klinika nukleární medicíny
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: martin.havel@fno.cz*