

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALA
MEDICINĂ**

***CONCEPTE IMAGISTICE ACTUALE ȘI DE PERSPECTIVĂ ÎN
EVALUAREA MIELOMULUI MULTIPLU***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. IOANA LUPESCU**

**Student-doctorand:
DR. MIHAELA BUZOIANU**

ANUL 2020

Cuprins

Introducere.....	9
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	10
1. Mielom multiplu.....	11
1.1 Noțiuni introductive.....	11
1.2 Incidență și epidemiologie.....	11
1.3 Etiologie.....	12
1.4 Patogenie.....	12
1.5 Manifestări clinice și diagnostic pozitiv.....	14
1.6 Stadializare și prognostic.....	19
1.7 Criterii de răspuns în MM.....	23
2. Metode radio-imagistice de examinare pentru diagnosticul și evaluarea sistemului osos în MM.....	26
2.1 Radiografia scheletului osos (RXSO).....	31
2.2 Imagistica prin tomografie computerizată (CT).....	34
2.3 Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).....	38
2.4 Alte metode imagistice (imagistica hibridă - PET-CT, PET-RM, scintigrafie, ecografie).....	45
3. Măduva osoasă hematogenă și conversia lipomatoasă în funcție de vârstă.....	50
4. Afectare mielomatoasă.....	54
4.1. Leziuni mielomatoase osoase.....	54
4.2 Leziuni mielomatoase extraosoase.....	54
4.3 Complicații ale mielomului multiplu.....	55
4.3.1 Complicații locale generate de extensia tumorii/tumorilor osoase.....	55
4.3.2 Complicații generate de leziuni extraosoase.....	58
4.3.3 Complicații generale ale MM.....	59
4.4 Aspecte imagistice ale leziunilor din cadrul MM.....	62
4.5 Aspecte imagistice postterapeutice în MM.....	64
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	69
5. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	70
6. Metodologie generala a cercetării.....	71
7. Studiul semiologiei imagistice a leziunilor mielomatoase.....	72

7.1. Introducere (Ipoteză de lucru și obiective specifice)	72
7.2. Pacienți și metode	72
7.3 Rezultate	85
7.3.1 Impactul factorilor dermograficici și paraclinici asupra PFS în lotul studiat:....	87
7.3.2 Aspecte imagistice ale leziunilor mielomatoase în lotul studiat și impactul lor asupra PFS.....	96
7.3.3 Criterii CT și IRM de gravitate incluse în diagnosticul de MM.....	112
7.4 Discuții.....	119
7.4.1 Impactul factorilor dermograficici și paraclinici asupra PFS in lotul studiat....	119
7.4.2 Aspecte imagistice ale leziunilor mielomatoase in lotul studiat si impactul lor asupra PFS.....	139
7.4.3 Criterii CT și IRM de gravitate incluse în diagnosticul de MM.....	162
7.4.4 Imagistica funcțională difuzie/perfuzie și corelații morfo-funcționale	181
7.4.5 MGUS si MM asimptomatic in imagistica	
7.4.6 Rezultat structurat.	187
7.4.7 Directii viitoare.....	197
8. Concluzii.....	189
Bibliografie.....	191

Problema fundamentala

Mielomul multiplu (MM) este o boală malignă hematologică întâlnită destul de frecvent în practica medicală. MM este o limfoproliferare de tip B celular cu grad avansat de maturare, caracterizat prin acumularea plasmocitelor maligne în măduva osoasă. Prezintă un interes deosebit atât prin frecvența în creștere, cât și prin introducerea unor metode terapeutice noi care au prelungit semnificativ supraviețuirea pacienților. Totuși, vârsta avansată, statusul de performanță deficitar, prezența unor comorbidități și complicațiile în legătură cu boala și chimioterapia pot influența foarte mult supraviețuirea.

Recunoașterea precoce a bolii, chiar dacă nu este urmată *automat* de instituirea medicației specifice, rămâne benefică prin faptul că oferă posibilitatea unei supravegheri de specialitate, permite sesizarea trecerii bolii spre forma ei activă, permite instituirea în timp util a protocolului terapeutic adecvat. În prezența unor simptome *semnal* sau numai a unor acuze nespecifice cu evoluție lent progresivă, se impune efectuarea unor minime investigații biologice: electroforeza deține un loc prioritar; o migrare de tip monoclonal reprezintă primul pas obiectiv în confirmarea suspiciunii de MM; adevărata delimitare diagnostică urmează a fi efectuată în clinica de profil pe baza datelor aspiratului medular și a investigațiilor imagistice și paraclinice dictate de particularitățile cazului.

Scopul lucrării a fost acela de a identifica rolul investigațiilor imagistice în PFS, evidențierea unor aspecte imagistice care pot releva evoluții nefavorabile, de asemenea a fost investigată și posibila existență a unor caracteristici demografico-clinice ale pacienților (sex, vârsta, calcemie) care pot avea impact asupra PFS.

Imagistica are în prezent un rol fundamental în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu MM, deoarece detectarea leziunilor mielomatoase reprezintă un criteriu important pentru începerea terapiei și cu o bună semnificație prognostică. În plus, detectarea precoce a complicațiilor mielomatoase este foarte importantă în îmbunătățirea morbidității pacienților diagnosticați cu MM. Imagistica reprezintă singura modalitate de evaluare a extensiei bolii, a răspunsului la terapie sau recidivei bolii.

Cu toate acestea, cercetările în domeniu urmăresc îmbunătățirea acuratetii examenilor imagistice pentru afectarea mielomatoasă.

Ipoteza de lucru si obiective generale

Ipoteza de lucru care a stat la baza studiului a fost reprezentată de necesitatea clinică de “instrumente” imagistice de diagnostic cat mai precise care să ajute la selectarea pacienților cu MM ce vor beneficia de tratament și care să evalueze răspunsul postterapeutic, deoarece detectarea leziunilor mielomatoase reprezintă un criteriu important și cu o bună semnificație prognostică.

Obiective specifice:

- Stabilirea unui profil imagistic al pacientului cu MM;
- Evaluarea elementelor semiologice din punct de vedere calitativ și cantitativ necesare diagnosticului pozitiv întâlnite în MM și impactul lor asupra PFS;
- Criterii CT și IRM de gravitate în vederea stabilirii atitudinii terapeutice optime și semnificația lor prognostică;
- Realizarea de corelații imagistice funcționale difuzie/perfuzie;
- Analiza metodelor actuale de evaluare imagistică a leziunilor mielomatoase;
- Recomandarea unui protocol imagistic actualizat de monitorizare a pacienților diagnosticați cu MM, respectiv a unui rezultat imagistic structurat;

Metodologia de cercetare

Studiul este unul observațional descriptiv tip cohortă prospectiv, în care au fost incluși un număr de **58 de pacienți**, înrolați în perioada ianuarie 2015 – februarie 2020, care au efectuat examinări imagistice (CT sau IRM) în cadrul Laboratorului Clinic de Radiologie, Imagistică Medicală și Radiologie Intervențională din cadrul Institutului Clinic Fundeni, din București. Studiul a fost aprobat de comisia de etică a ICF și respectă principiile Regulamentului General privind Protecția Datelor Personale (UE) 679/2016. Pacienții recrutați în studiu au respectat criteriile de includere și de excludere de mai jos:

Criterii de includere:

- Pacient diagnosticat cu MM (hemoleucograma, calcemia, creatinina, electroforeza cu imunofixare, punctia medulara);
- Pacient cu MM certificat imagistic în clinica noastră conform criteriilor IMWG pentru diagnosticarea bolii mielomatoase și afecțiunilor asociate;
- Pacient cu MM aflat în cursul tratamentului;
- Cel puțin o investigație imagistică post-tratament disponibilă în arhiva PACS;
- Cel puțin o internare în secția de Hematologie a Institutului Clinic Fundeni;
- Istoricul pacientului disponibil, elocvent, cu notarea datelor procedurilor terapeutice, cât și a investigațiilor clinice și imagistice;

Criterii de excludere:

- Indisponibilitatea imaginilor pre- sau postterapeutice;
- Examinările cu imagini efectuate atât pre- cât și postterapeutic o calitate tehnică suboptimală;
- Pacient cu alte neoplazii sincrone;

Metodologia de lucru a inclus următorii pași:

1. Identificarea pacientului, conform criteriilor de includere și de excludere;
2. Obținerea consimțământului informat și includerea în studiu;
3. Studiul antecedentelor personale patologice și a datelor clinico-biologice;
4. Analiza imaginilor pacientului și înregistrarea informațiilor în baza de date;
5. Interpretarea statistică a datelor.

Parametrii analizați la pacienții din prezentul lot de studiu au fost:

A. Parametri antropomorfici: vârstă și gen;

B. Parametri clinici: antecedente personale patologice, stadiul bolii, tipul de tratament aplicat;

C. Parametri imagistici:

1. Protocolul examinării,
2. CT: leziuni osteolitice (număr, localizare, dimensiuni),
3. IRM: leziuni mielomatoase (număr, localizare, dimensiuni, intensitatea semnalului în ponderație T1, T2, T1 in/out phase, T2*GRE, DWI, CDA, priza de contrast),
4. Aspecte particulare: alte leziuni mielomatoase descoperite, leziuni extraosoase, complicații asociate.

Aparatele de imagistică folosite în cadrul studiului au fost:

- Computer Tomograf General Electric Optima 660 cu 64 rânduri de detectori;
- Computer Tomograf Siemens Emotion cu 16 rânduri de detectori;
- Aparat de Imagistică prin Rezonanță Magnetică Siemens Aera 1,5 Tesla;
- Aparat de Imagistică prin Rezonanță Magnetică Toshiba Vantage Titan 1,5 Tesla;

Profilul diagnostic al evaluărilor imagistice pre- și respectiv postterapeutice la pacienții din lotul studiat este stabilit în conformitate cu protocoalele proprii dezvoltate în Laboratorul Clinic de Radiologie, Imagistică Medicală și Radiologie Intervențională din cadrul Institutului Clinic Fundeni, acestea fiind aliniată la recomandărilor asociațiilor europene de radiologie, și includ:

1. Protocol dedicat de CT WBLD pentru pacienții cu leziuni mielomatoase:

a.Pregătirea pacientului: se realizează anamneza pacientului (cu verificarea antecedentelor personale și a prezenței eventualelor proteze metalice implantate în organism pentru evitarea artefactelor metalice), și obținerea consimțământului informat. Pacientul este pregătit și poziționat în decubit dorsal pe masa de examinare, instruit în legătură cu modul în care trebuie să respire, și să stea nemișcat pe toată durata examinării pentru evitarea artefactelor de mișcare.

b.Topograma: permite vizualizarea de eventuali corpi străini suprapuși ariei de examinare, respectiv încadrarea și planificarea unicei secvențe din protocol;

c. Achiziție nativă, fără administrarea substanței de contrast, respectiv o achiziție unică spirală, ce cuprinde craniul, regiunea cervicală, etajul toraco-abdomino-pelvin, părțile proximale ale humerusului, precum și oasele femurale). Parametrii utilizați pentru această achiziție sunt următorii:

- FOV cca 400 mm (ajustat în funcție de pacient);
- tube voltage 120 kVp;
- pitch – cât mai aproape de valoarea 1;
- current tube time product 70–90 mAs;
- grosimea slice-ului 1 mm, slice increment 0.8 mm;

Aparatul utilizează în mod obișnuit o grosime a secțiunii de 1 mm, ce reduce astfel artefactele de volum parțial, care anterior împiedicau evaluarea coastelor.

Ulterior, se analizează calitatea imaginii obținute, și dacă pacientul a fost compliant și a respectat cerințele impuse de examinare;

d. Posttratarea imaginilor și tipuri de reconstrucție: faza nativă obținută este urmată de:

- reconstrucții în plan axial în fereastra de os (*sharp kernel*), cât și în fereastra specifică părților moi (*soft kernel*);
- reconstrucții MPR în plan sagital și coronal, în fereastra de os, cu grosimea secțiunii de 1 mm și increment de 0,8 mm.

2. Protocol dedicat de computer tomografie (CT) pentru pacienții cu leziuni mielomatoase (la cei la care probele renale ne permite administrarea de contrast):

a. Pregătirea pacientului: Pacientul este examinat *à jeun* (pe stomacul gol) cu 2-4 ore înainte de examinare. Înainte de examinarea propriu-zisă se realizează o anamneză riguroasă ce va permite verificarea funcției renale, a antecedentelor personale și a prezenței eventualelor contraindicații (cum ar fi alergiile la unele medicamente sau alimente), urmată de obținerea consimțământului informat. După aceste etape pacientul este pregătit și poziționat în decubit dorsal pe masa de examinat CT, unde ulterior i se va prinde o linie venoasă prin montarea unei branule care în mod ideal poate suporta debite injectorii de până la 4 ml/secundă, apoi se conectează pacientul la injectomat. I se prezintă pacientului pe scurt pașii ce vor urma și este instruit să nu se miște în timpul examinării (pentru evitarea artefactelor de miscare), cât și în legătură cu modul în care trebuie să respire și respectiv, să realizeze apnee atunci când e cazul (dacă de exemplu se scanează etajul toracic sau abdomino-pelvin).

b. Realizarea topogramei: Analiza acesteia permite vizualizarea eventualelor obiecte străine suprapuse ariei de examinare (pentru evitarea artefactelor), încadrarea și planificarea secvențelor native și a celor postadministrare de contrast din cadrul protocolului.

c. Achiziția nativă a etajului de interes (fie etajul toraco-abdomino-pelvin, abdominal, toracic sau pelvin, regiunea coapsei, etc), ulterior analizându-se calitatea imaginii obținute, dacă pacientul a realizat o apnee satisfăcătoare (acolo unde este cazul), apoi se trece la administrarea substanței de contrast.

d. Achiziție postcontrast: Este o achiziție multifazică realizată în dinamică, centrată la nivelul zonei de interes, efectuată după administrarea intravenoasă a substanței de contrast iodate non-ionice, în cantitate de 1,5 ml/kgc, cu un debit mediu de injectare de 2,5 ml/s. Este necesară menținerea comunicării cu pacientul în timpii de repaus dintre fazele examinării pentru a verifica starea acestuia, respectiv confirmarea că nu există durere la locul injectării și prezintă o toleranță bună a substanței de contrast. Fazele examinării post-administrare de contrast sunt următoarele:

- Faza arterială (debutul scanării este la 30-35 secunde după începerea administrării i.v. a substanței de contrast);
- Faza portală (venoasă) la 60-80 secunde de la debutul injectării;
- Faza tardivă sau de echilibru (la 180 secunde de la debutul injectării);

e. Deconectarea pacientului de la injectomat, urmată de părăsirea camerei de examinare și urmărirea acestuia pe termen scurt într-o cameră dedicată pentru eventuale reacții alergice sau alte complicații periprocedurale.

3. Protocol dedicat de imagistică prin rezonanță magnetică pentru pacienții cu MM:

a. Pregătirea pacientului: Pacient *à jeun*, îmbrăcat într-un halat de examinare de unică folosință, căruia i se solicită îndepărtarea tuturor obiectelor străine metalice (bijuterii, sau alte accesorii pe care le poate deține). Se verifică probele renale și antecedentele personale ale pacientului în cadrul anamnezei, respectiv se exclud eventualele contraindicații de efectuare a examinării IRM (deoarece acești pacienți pot prezenta material de osteosinteză noncompatibil IRM), toate acestea urmate de obținerea consimțământului informat. Apoi este poziționat în decubit dorsal pe masa de examinare a aparatului, deasupra antenei de coloană (incorporată în masa de examinare). În cazul în care este necesară administrarea de contrast paramagnetic extracelular pe baza de Gadolinium i.v., se montează la plica cotului o branulă, apoi i se prezintă pe scurt etapele ce vor urma și este instruit în legătură cu modul în care trebuie să stea nemișcat (pentru evitarea artefactelor de miscare) sau cum să respire, și respectiv, să

realizeze apnee dacă este cazul. Se fixează centrul luminos în mijlocul regiunii de interes, se fixează punctul zero și se începe examinarea. De menționat faptul că examinările cele mai frecvente efectuate acestor pacienți vizează segmentele osoase și sunt centrate la nivelul etajelor vertebrale cervico-toraco-lombare, rareori necesitând sau fiind permisă administrarea de contrast datorită funcției renale alterate în contextul bolii de fond.

b. Efectuarea localizatorului cu 3 planuri: Examinarea IRM începe cu un reperaj în 3 planuri (plan sagital, coronal și axial) cu achiziții în ponderație T1 cu rezoluție scăzută. Analiza acestora permite vizualizarea eventualelor obiecte străine suprapuse ariei de examinare, respectiv artefacte metalice existente, încadrarea și planificarea secvențelor din protocol.

c. Protocolul examinării IRM: Secvențele standard ale unei examinări IRM diferă în funcție de regiunea examinată. În cazul de față vom face referire la examinarea coloanei vertebrale (fie cervicală, toracală sau lombară) fiind cea mai comună examinare efectuată pacienților diagnosticați cu MM, unde protocolul standard constă în secvențe în ponderație T1, T2 și secvențe STIR în plan sagital, iar opțional în funcție de condițiile medicale ale pacientului, pentru o mai bună caracterizare a leziunilor mielomatoase se efectuează secvența de difuzie DWI (în plan axial sau sagital), secvențe sagitale în ponderație T1 cu saturarea grăsimii preadministrare de contrast, respectiv aceleași secvențe sagitale în ponderație T1 cu saturarea grăsimii postadministrare de contrast (la pacienții fără contraindicații în vederea administrării de gadoliniu), secvențe în plan sagital T1 in/out of phase și T2*GRE, precum și cele în dinamică în ponderație T1 3D și cu supresia grăsimii postadministrare de contrast paramagnetic extracelular în cantitate de 0,1 ml/kg). De menționat că secvența ponderată T2 sau STIR se poate efectua și în plan coronal pentru caracterizarea extensiei loco-regionale în cazul unei leziuni mielomatoase expansive.

d. Părăsirea camerei de examinare și urmărirea pacientului pe termen scurt într-o cameră dedicată pentru eventuale reacții alergice în cazul în care s-a administrat substanța de contrast sau alte complicații periprocedurale.

4. Protocol dedicat în imagistică prin rezonanță magnetică whole body (IRM WB)
propus pacienților diagnosticați cu mielom multiplu:

a. Pregătirea pacientului: Pacient *à jeun* îmbrăcat într-un halat de examinare de unică folosință, căruia i se solicită îndepărtarea tuturor obiectelor străine metalice (bijuterii, sau alte accesorii care le poate deține). Se verifică antecedentele personale ale pacientului în cadrul anamnezei, respectiv se exclud eventualele contraindicații de efectuare a examinării IRM WB

(deoarece acești pacienți pot prezenta material de osteosinteză noncompatibile IRM), toate acestea urmate de obținerea consimțământului informat. Apoi este poziționat *head first* în decubit dorsal pe masa de examinare a aparatului, deasupra antenei de coloană (incorporata în masa de examinare), după care se plasează și antenele de cap, gât, antenele periferice de membre inferioare, precum și celelalte două antene de torace și abdomen. I se explică pe scurt etapele ce vor urma și este instruit în legătură cu modul în care trebuie să stea nemișcat (pentru evitarea artefactelor de mișcare). Se fixează centrul luminos deasupra articulației sterno-claviculare, se fixează punctul zero și se începe examinarea.

b. Efectuarea topografei sau a localizatorului: Examinarea IRM începe cu un reperaj în 3 planuri (plan sagital, coronal și axial) cu achiziții în ponderație T1 cu rezoluție scăzută. Analiza acestora permite vizualizarea eventualelor obiecte străine suprapuse ariei de examinare, respectiv artefacte metalice existente, încadrarea și planificarea secvențelor din protocol.

c. Protocolul standard al examinării IRM WB constă în secvențe în ponderație T1 în plan sagital, secvența de difuzie în plan axial și secvența STIR în plan sagital.

d. Părăsirea camerei de examinare și urmărirea pacientului pe termen scurt într-o cameră dedicată pentru eventuale reacții alergice în cazul în care s-a administrat substanța de contrast sau alte complicații periprocedurale.

Metodologia efectivă de lucru:

1. Selecția și înrolarea pacienților

a. Pacienții selecționați corespund perioadei de studiu și îndeplinesc criteriile de includere și excludere, fiind identificați prin intermediul platformei informatice a spitalului care gestionează registrele pacienților.

b. Pacienții au primit consimțământul informat și detalii în ceea ce privește procedura și modul de examinare, și au fost de acord cu includerea în studiu.

c. Nu au existat refuzuri sau retrageri din cadrul studiului până la finalizarea acestuia.

2. Evaluarea istoricului

Au fost înrolați următorii parametri în cadrul bazei de date: numele pacientului (anonimizat), vârsta, genul, mediul locuinței, stadiul bolii mielomatoase, tipul și data tratamentului efectuat, data examinărilor imagistice, și elementele semiologice imagistice din cadrul examenilor CT și IRM.

3. Analiza imagistică

a. Modul în care s-au efectuat măsurătorile a fost următorul:

- *Diametru:* s-a folosit funcția *caliper* trasându-se diametrul maxim al leziunii mielomatoase în plan sagital, apoi diametrul perpendicular pe acesta. Măsurătorile s-au realizat utilizând secvența STIR pentru că această secvență permite un contrast maxim între leziune tumorală și țesutul non-tumoral.
- *Intensitatea semnalului în ponderațiile T2, STIR, T2*GRE și T1 a fost încadrată în una dintre categoriile:* hiposemnal, izosemnal sau hipersemnal în funcție de musculatura paravertebrală și țesutul osos normal din adiacență.
- *Evaluarea restricției apei în ponderație de difuzie* s-a realizat încadrând leziunea în una dintre categoriile cu sau fără restricție. Măsurătoarea se realizează cu o arie de interes cu cel mai mare diametru posibil, în harta CDA. Se alege o regiune omogenă, evitând includerea ariilor de altă natură.
- *Evaluarea secvenței T1 cu TE in/out of phase* s-a realizat încadrând leziunea în una dintre categoriile cu semnal nemodificat sau cu semnal modificat.
- *Evaluarea prizei de contrast:* prin metode de postprocesare au fost realizate substrații ale imaginilor din achiziția nativă din cele postadministrare de contrast utilizate în mod convențional pentru evidențierea prizei de contrast la nivelul leziunilor mielomatoase. Tipul prizei de contrast a fost încadrată ca fiind prezentă/absentă, iar pentru cazurile care au relevat prezenta încărcării leziunilor postSC nodulară și omogenă sau inelară-periferică.

b. Localizarea leziunii țintă: s-a ales leziunea cea mai mare și s-a specificat topografia acesteia, monitorizându-se ulterior în evoluție.

4.Înregistrarea datelor a fost efectuată utilizând Microsoft® Excel® 2016 MSO (16.0.13001.20266) 32-bit.

5.Interpretarea statistică s-a realizat atât prin procesarea datelor utilizând atât Microsoft® Excel® 2016.

Studiul s-a efectuat cu avizul comisiei de etică a Institutului Clinic Fundeni, și respectă principiile Regulamentului General privind Protecția Datelor Personale (UE) 679/2016.

În funcție de ipoteza care necesită demonstrare, precum și de dimensiunea lotului/sublotului selectat s-au folosit diferite metode statistice. Analiza este una de supraviețuire, pentru pacienții din lot.

Sinteza capitolelor

Teza de doctorat este formată din două părți – „Partea generală” și „Contribuții personale”.

Prima parte a tezei, **partea generală**, prezintă o sinteză a informațiilor deja cunoscute în literatura de specialitate cu privire la MM. În partea generală sunt prezentate date despre incidenta, epidemiologia, etiologia și patogenia bolii, despre manifestările clinice și diagnosticul pozitiv, stadializarea și prognosticul acestei afectări hematologice. De asemenea sunt precizate metodele imagistice de evaluare a bolii mielomatoase precum radiografia conventională a scheletului osos (RXSO), CTMD, CT WBLD, IRM, IRM WB, ultrasonografia (US), și imagistica hibridă cu indicațiile, avantajele și limitele studiilor imagistice. Ulterior sunt prezentate date referitoare la leziunile mielomatoase (clasificarea în leziuni osoase și extraosoase, complicațiile leziunilor mielomatoase, aspecte CT și IRM, respectiv diagnosticul pozitiv și managementul bolii mielomatoase).

Cercetarea personală este una de supraviețuire, pentru pacienții din lot. End-pointul studiului a fost *Supraviețuirea fără progresie a bolii*, (*Progression Free Survival = PFS*), un endpoint oncologic, acceptat ca înlocuitor al *Supraviețuirii Globale (Overall Survival)* care este definit în felul următor: perioada de timp până la apariția semnelor de progresie a bolii sau a decesului, indiferent de cauza acestuia. Progresia bolii este stabilită pe baza investigațiilor imagistice (CT, IRM), dar poate fi estimată (în cazul unor tipuri de cancer) și cu ajutorul unor markeri tumorali (ex: neoplasmul de sân, neoplasmul hepatic). În studiul de față, având în vedere tema lucrării, progresia a fost stabilită doar cu ajutorul metodelor imagistice.

Scopul analizei a fost acela de a identifica rolul investigațiilor imagistice în PFS, evidențierea unor aspecte imagistice care pot releva evoluții nefavorabile, de asemenea a fost investigată și posibila existență a unor caracteristici demografico-clinice ale pacienților (sex, vârstă, calcemie, etc) care pot avea impact asupra PFS.

Metodele folosite au fost analiza curbelor de supraviețuire Kaplan-Meier și regresia Cox.

Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier a fost folosită în cazul în care variabila cu posibilă influență asupra PFS a fost de tip categorical (ex: sex, aspect de hipersemnal în evaluarea IRM) și au fost determinați următorii parametrii: **mediana supraviețuirii fără progresie** (perioada în care 50% dintre pacienții nu au dezvoltat încă progresie), împreună cu IC95% (trebuie să menționăm că în unele situații nu a fost posibilă determinarea acesteia sau

a IC95% sau a uneia din limitele IC95%); **media supraviețuirii** o mărime care este definită ca aria de sub curba de supraviețuire, arie care poate fi calculată integrând funcția generatoare a curbei de supraviețuire, trebuie însă precizat ca în studiul nostru au fost pacienți care nu au dezvoltat până la momentul colectării datelor progresie (pacienți cenzurați) astfel ca media calculată este **media restrictivă**, ea fiind subevaluată, **procentul** de pacienți care au dezvoltat progresie, și **pacienții la risc** (*patients at risk*) care reprezintă numărul de pacienți care nu au dezvoltat progresie după anumite perioade de timp, iar pentru estimarea diferențelor între curbele de supraviețuire a fost folosit un test de tip log-rank.

Regresia Cox a fost folosită pentru variabilele continue (de exemplu vârsta) și ea ne permite calcularea *ratelor de hazard* (*hazard ratio*= HR) și IC95% pentru acestea și valoarea p.

HR reprezintă riscul unui pacient de a dezvolta progresie în intervalul de urmărire (matematic fiind derivata ratei de risc în raport cu timpul).

La ambele metode, nivelul de sensibilitate α a fost de 0.05, condiție satisfăcută pentru o valoare $p < 0.05$.

La momentul efectuării secțiunii transversale în eșantion media restrictivă PFS pe lotul investigat a fost de 46.94 luni, 30.61% dintre pacienți au dezvoltat progresie, în vreme ce mediana supraviețuirii fără progresie a fost de 3 ani.

Rezultatele cele mai importante obținute în urma studiului au fost:

1. În lotul studiat distribuția pacienților în funcție de gen a fost cu o ușoară dominanță a bărbaților, respectiv 31,57% bărbați și 30 % femei. Diferențele pentru lotul analizat, respectiv asocierea genului cu PFS sunt fără semnificație statistică ($p > 0.05$).
2. Pentru lotul analizat, vârsta nu este factor de hazard pentru progresia bolii ($p > 0.05$). În studiul de față se constată o creștere a incidenței MM în intervalul de vârstă 50-82 de ani, cu un vârf în intervalul 65-70 ani și mai rar la persoane sub 40 ani.
3. În studiul de față se constată o creștere a incidenței MM la pacienții ce provin din mediul rural (53,8% pacienți proveniți din mediul rural, respectiv 22,2% din mediul urban), însă conform analizei PFS în funcție de mediul de proveniență de tip Kaplan-Meier nu există diferențe cu semnificație statistică.

4. În studiul actual s-a observat că valoarea hemoglobinei nu influențează rata de hazard, $p > 0.0$.
5. Analiza în studiul de față ne relevă că o creștere a calcemiei cu o unitate, este asociată cu o creștere cu 61% a ratei de hazard, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$). În continuare s-a folosit o analiză ROC pentru a evidenția un cut-off point pentru calcemie și s-a determinat că AUC a fost 0.70, o valoare moderată, iar o valoare de cut-off este 10.05, cu o clasificare corectă de 79.59%. Pe baza valorii de cut-off, calcemia a fost împărțită în două categorii: $Ca < 10.05$ și $Ca \geq 10.05$ această variabilă fiind folosită pentru o analiză Kaplan-Meier. Pacienții care au o calcemie peste 10, au un procent de evenimente mai mare, o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire mai mici față de pacienții cu nivelul Ca seric sub 10, diferențele fiind semnificative statistic, $p < 0.05$.
6. S-a observat că o creștere cu 1% a procentului de celule plasmocitare în măduva osoasă, este asociată cu o creștere de 1% a ratei de hazard a progresului, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$).
7. Nu au fost evidențiate efecte cu semnificație statistică în ceea ce privește valoarea IgG asupra PFS ($p > 0.05$)
8. Nu au fost decelate influențe cu semnificație statistică în ceea ce privește valoarea IgA asupra PFS ($p > 0.05$).
9. În studiul actual influența creatininemiei asupra HR este fără semnificație statistică ($p > 0.05$).
Regresia Cox ne relevă că pentru o creștere cu 1 a numărului CTMD, crește hazardul de progresie cu 36%, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$). S-a folosit în continuare o analiză ROC, pentru a evidenția un cut-off point pentru CTMD, variabila de referință fiind progresia bolii, iar variabila de clasificare fiind CTMD. AUC a fost de 0.751, o valoare care indică o clasificare bună pentru model, de asemenea valoarea de cut-off optimă este 5 CTMD, care ne conferă o clasificare corectă în 75% dintre cazuri.

Pe baza valorii de cut-off, CTMD a fost împărțită în două categorii: CTMD < 5 și MSCT \geq 5 această variabilă fiind folosită pentru o analiză Kaplan-Meier. PFS a fost mai bună pentru pacienții la care au avut sub 5 MDCT (procentul de evenimente - progresii a fost mai mic, media restrictivă și mediana mai mari), efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$). O posibilă explicație a acestei diferențe, este că investigația imagistică a fost folosită mai frecvent la pacienții cu forme mai agresive de boală și cu răspuns incomplet la tratament pentru că era necesară o urmărire mai amănunțită, sau ca intervalele la care a fost folosit CT au fost mai mici și astfel progresia a putut fi evidențiată mai precoce. Nu putem afirma definitiv (datorită faptului că avem doar 5 pacienți la care numărul MDCT a fost egal sau mai mare decât 5), ca o examinare CT mai frecventă este asociată cu o detecție mai precoce a bolii, și eventual cu o managerizare mai bună a cazului.

10. Numărul de examinari de tip CT WBLD, nu influențează rata de hazard ($p > 0.05$).
11. Numărul de MRI, nu influențează rata de hazard ($p > 0.05$).
12. Diferențele constatate în urma analizei asupra existenței leziunilor osteolitice asupra PFS sunt fără semnificație statistică ($p > 0.05$).
13. Nu a fost evidențiată o influență a dimensiunii ariei leziunii asupra ratei de hazard, $p > 0.05$.
14. Nu există diferențe, în ceea ce privește rata de hazard, între prezenta unei leziuni unice sau multiple ($p > 0.05$).
15. Diferențele sunt fără semnificație statistică în urma analizei de supraviețuire pentru localizarea leziunii (coloană+craniu vs restul, axial vs lateral) ($p > 0.05$).
16. S-a efectuat analiza Kaplan-Meier în funcție de scala leziunilor conform stadializării Salmon-Durie Plus, iar datorită numărului limitat de pacienți sunt comparate scalele 0, 1 & 2 vs stadiul 3. Pacienții din studiul de față care au o scală a leziunilor de 3, au un procent de evenimente mai mare, o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire mai

mici față de pacienții cu o scală mai mică de 3, diferențele fiind semnificative statistic, $p < 0.05$.

17. Analiza PFS în funcție de tipul leziunilor osoase osteolitice (cu întreruperea corticalei vs fără întreruperea corticalei), Kaplan-Meier ne indică ca diferența este fără semnificație statistică ($p > 0.05$)
18. Analiza existenței pattern-ului de tip focal (macronodular), tip Kaplan-Meier demonstrează ca diferențele sunt fără semnificație statistică ($p > 0.05$).
19. Diferențele sunt fără semnificație statistică în urma analizei pentru existența pattern-ului tip *sare și piper sau micronodular*, tip Kaplan-Meier ($p > 0.05$).
20. Analiza aspectului leziunilor mielomatoase în secvența ponderată T2FSE (hipersemlal VS alte tipuri), tip Kaplan-Meier demonstrează în studiul actual ca pacienții cu leziuni în hipersemlal T2FSE au avut o medie restrictivă și mediana a supraviețuirii mai mici față de pacienții cu alt aspect în ponderație T2FSE, efectul fiind cu semnificație statistică, $p < 0.05$.
21. În urma analizei pentru existența complicațiilor lezionale preterapeutic/la diagnostic, Kaplan-Meier nu au fost constatate diferențe cu semnificație statistică ($p > 0.05$).
22. În urma analizei efectuate nu au fost diferențe între curbele de supraviețuire ($p > 0.05$), acest lucru însemnând că secvențele ponderate T1 și T2 nu au un rol prognostic în cazul pacienților din lotul studiat.
23. În urma analizei efectuate nu au fost diferențe între curbele de supraviețuire ($p > 0.05$), acest lucru însemnând că secvența STIR nu are un rol prognostic în cazul pacienților din lotul studiat.
24. Nu au fost diferențe între curbele de supraviețuire în urma analizei efectuate ($p > 0.05$), acest lucru însemnând că secvențele DWI și CDA nu au un rol prognostic în cazul pacienților din lotul studiat.

25. În urma analizei efectuate nu au fost diferențe între curbele de supraviețuire ($p > 0.05$) însemnând că secvențele pre- și postadministrare de gadolinu nu au un rol prognostic în cazul pacienților din lotul studiat. În acest studiu s-au utilizat aceste două secvențe ponderate T1 cu supresia grăsimii pre- și postadministrare de gadolinu, ca fiind fiabile în aprecierea corectă a extensiei loco-regionale a proceselor lezionale mielomatoase, cât și pentru urmărirea terapeutică în MM.
26. Analiza existenței extensiei în țesuturile adiacente, tip Kaplan-Meier a evidențiat ca diferențele sunt fără semnificație statistică ($p > 0.05$)
27. Pacienții care au avut tasări vertebrale decelabile, au avut o mediană a supraviețuirii și o medie restrictivă mai mici, față de pacienții la care nu au fost identificate tasări vertebrale, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).
28. Analiza pentru existența traiectelor de fractură, tip Kaplan-Meier nu a avut rezultate cu semnificație statistică ($p > 0.05$).
29. În urma analizei pentru influența tratamentului simptomatic al leziunilor, tip Kaplan-Meier, rezultatul este marginal nesemnificativ ($p = 0.10$).

Pe baza rezultatelor obținute în urma *studiului*, discuțiile aferente sunt prezentate pe scurt în continuare:

1. În lotul studiat distribuția pacienților în funcție de gen a fost cu o ușoară dominanță a bărbaților, respectiv 31,57% bărbați și 30 % femei. Diferențele pentru lotul analizat, respectiv asocierea genului cu PFS sau OS sunt fără semnificație statistică ($p > 0.05$). Diferențele de gen pentru lotul analizat, respectiv asocierea genului cu PFS sau OS sunt fără semnificație statistică. În alte studii similare din literatură s-a constatat deasemeni că asocierea genului cu supraviețuirea globală nu este semnificativă în analize multivariate [1]. S-au constatat diferențe dependente de gen în prevalența translocațiilor IGH și a hiperdiploidiei la pacienții cu MM recent diagnosticat, translocațiile cu IGH fiind mai frecvente la femei și hiperploloidie mai frecventă la bărbați [1]. Acest fond genetic poate afecta unele evenimente genetice ulterioare, cum ar fi +1q și del (13q), ambele fiind mai frecvente la femei [1]. Relevanța acestor

constatări ajută la explicarea diferențelor de supraviețuire observate în funcție de gen, sexul feminin fiind asociat cu afectarea supraviețuirii din cauza frecvenței crescute a leziunilor genetice asociate cu rezultatul clinic nefavorabil, în special t (4; 14), t (14; 16) și + 1q [1]. Mai mult, aceasta implică și faptul că genul poate influența evenimentele etiologice ale MM [1]. Femeile au un risc mai mic de a dezvolta MM și sunt mai predispuse să dezvolte MM ca urmare a unor mutații aberante [1]. În schimb, bărbații au un risc mai mare de a dezvolta MM și sunt mai susceptibili să dezvolte MM ca urmare a hiperdiploidiei [1]. Deși s-a sugerat că o bază genetică pentru riscul de MM se datorează variației genelor asociate cu imunitatea înăscută sau cu ciclul celular, acestea nu au fost raportate ca fiind diferite la bărbați și femei [1]. Este posibil ca translocările de IGH sau hiperdiploidie să fie într-un fel influențate de variația genelor situate pe cromozomii sexuali sau de diferențele hormonale între bărbați și femei, iar acest lucru ar trebui să fie un punct focal pentru studii ulterioare [1].

2. Pentru lotul analizat, vârsta nu este factor de hazard pentru progresia bolii ($p > 0.05$). În studiul de față se constată o creștere a incidenței MM în intervalul de vârstă 50-82 de ani, cu un vârf în intervalul 65-70 ani și mai rar la persoane sub 40 ani. În ceea ce privește vârsta, MM este neobișnuit la tineri [2]. Incidența crește constant odată cu creșterea vârstei, până la o incidență specifică a unui varf de vârsta, de peste 40 la 100000 de persoane mai mari de 80 de ani [2]. Prezentarea clinică și prognosticul MM la pacienții tineri diferă de boala întâlnită în mod obișnuit la pacientul vârstnic tipic, iar acest aspect nu a fost abordat decât foarte rar și niciodată într-o cohortă mare de pacienți [2].
3. În studiul de față se constată o creștere a incidenței MM la pacienții ce provin din mediul rural (53,8% pacienți proveniți din mediul rural, respectiv 22,2% din mediul urban), însă conform analizei PFS în funcție de mediul de proveniență de tip Kaplan-Meier nu există diferențe cu semnificație statistică. În literatura, s-a dovedit însă ca diagnosticarea precoce a pacienților cu MM din mediul rural vor avea un impact favorabil asupra calității vieții și asupra costurilor medicale [3]. Este, de asemenea, posibil ca diagnosticul și tratamentul precoce să se transforme într-un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea [3]. Pentru a atinge acest obiectiv, eforturile de îmbunătățire a infrastructurii îngrijirii medicale în zonele rurale trebuie să continue [3]. Personalul medical din zonele rurale ar trebui să ia în

considerare diagnosticul de MM la pacienții cu anemie, hipercalcemie, insuficiență renală sau dureri osoase [3]. Evaluarea clinică și de laborator, precum și trimiterea către consultatiile de specialitate corespunzătoare nu trebuie amânate [3].

4. În studiul actual s-a observat că valoarea hemoglobinei nu influențează rata de hazard, $p > 0.0$.

O analiză a subgrupului de date ECAS arată că anemia este o problemă larg răspândită și destul de serioasă în rândul pacienților MM [4]. În sprijinul acestui considerent s-a demonstrat că atât prevalența, cât și incidența anemiei la acești pacienți sunt mari, că anemia este relativ severă ($Hb < 10,0$ g/dL) la mai mult de jumătate dintre pacienții afectați, că nivelurile scăzute de Hb sunt asociate cu un statut nefavorabil de OMS (cu implicații ale QOL) și că anemia este adesea incurabilă [4]. De asemenea analiza subgrupului a confirmat probabilitatea mai mare a pacienților cu MM sau cu limfom non-Hodgkin de a dezvolta anemie, comparativ cu pacienții cu boala Hodgkin [4]. Mai mult, pacienții cu oricare dintre aceste malignități care sunt identificați cu risc mare de anemie trebuie urmăriți cu atenție pentru a asigura o terapie în timp util și gestionarea optimă a anemiei [4]. Factorii predictivi și schemele tratamentului anemiei în limfom sau MM identificate de ECAS sunt resurse importante care pot ajuta clinicienii să dezvolte strategii optime de tratament [4].

5. În studiul de față pacienții care au o calcemie peste 10, au un procent de evenimente mai mare, o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire mai mici față de pacienții cu nivelul Ca seric sub 10, diferențele fiind semnificative statistic, $p < 0.05$.

Conform datelor din literatură calciul seric este unul dintre cel mai bun predictor al supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu MM [5]. Maillet D. et.al a efectuat un studiu prospectiv pe 24 de pacienți adulți mexicani diagnosticați cu MM, pentru a evalua impactul unor factori prognostici care s-au dovedit a fi utili pentru a prezice supraviețuirea pacienților cu MM [5]. Au fost luate în considerare concentrațiile serice de LDH, creatinină, calciu, β_2 microglobulină și interleukină-6 (IL-6), precum și hemoglobină și numărul de trombocite [5]. Nivelurile normale de calciu au fost asociate cu o OS mai bună. Calciul seric a fost singura variabilă corelată cu o OS mai bună în analiza regresiei Cox [5]. Concluzia a fost ca acest parametru, calciul seric este un factor de prognostic independent al OS într-o populație de pacienți mexicani cu MM [5]. Rezultatele arată că 37,5% dintre pacienții cu MM au prezentat

hipercalcemie la diagnostic [5]. Supraviețuirea globală a fost semnificativ mai mare la pacienții cu calciu seric normal decât la cei cu hipercalcemie [5]. Când pacienții au fost sortați în funcție de nivelul de calciu seric și datele lor clinice, s-a constatat că toți pacienții cu hipercalcemie au prezentat stadiul III la diagnostic [5]. În schimb, pacienții cu hipercalcemie prezintă cel mai frecvent mase tumorale mari și leziuni osteolitice distructive susținute de ciclul vicios dintre distrugerea oaselor și expansiunea MM [5]. În cele din urmă, studiul arată că calciul normal în ser a fost cel mai important factor de prognostic independent la diagnosticul asociat cu supraviețuirea globală mai lungă la un grup de populație Mexican [5].

6. Pacienții care au un procent de celule plasmocitare în măduva osoasă mai mare sau egal cu 22.50%, au un procent de evenimente mai mare, o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire mai mici față de pacienții cu un procent mai mic, diferențele fiind semnificative statistic, $p < 0.05$.

Definiția actuală a remisiunii complete în MM include teste negative de imunofixare a proteinelor serice sau urinare, respectiv celule plasmocitare în măduva osoasă $<5\%$ [6]. R. Ciftciler et al a realizat un studiu al cărui scop a fost de a examina impactul procentului celulelor plasmocitare în măduva osoasă asupra supraviețuirii, la diagnostic cât și în perioada pre-transplant, în MM recent diagnosticat [6]. Studiul subliniază importanța valorii $<5\%$ celule plasmocitare în măduva osoasă în perioada pre-transplant [6]. OS și PFS au fost mai favorabile în cazul pacienților care au prezentat celule plasmocitare în măduva osoasă pre-transplant $<5\%$ decât a celor cu celule plasmocitare în măduva osoasă pre-transplant $\geq 5\%$ [6]. În plus, OS și PFS au fost mai bune la pacienții care aveau celule plasmocitare în măduva osoasă $<50\%$ la diagnostic decât a celor cu celule plasmocitare $\geq 50\%$ la diagnostic [6]. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri pentru OS, cu toate acestea a existat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri pentru PFS [6].

7. În ceea ce privește analiza pentru numărul CTMD asupra PFS se constata ca regresia Cox ne relevă că pentru o creștere cu 1 a numărului CTMD, crește hazardul de progresie cu 36%, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$). S-a folosit în continuare o analiză ROC, pentru a evidenția un cut-off point pentru CTMD, variabila de referință fiind progresia bolii, iar variabila de clasificare fiind CTMD. AUC a fost de 0.751, o valoare care indică o clasificare bună pentru model, de asemenea valoarea

de cut-off optimă este 5 CTMD, care ne conferă o clasificare corectă în 75% dintre cazuri.

Pe baza valorii de cut-off, CTMD a fost împărțită în două categorii: CTMD < 5 și MSCT \geq 5 această variabilă fiind folosită pentru o analiză Kaplan-Meier. PFS a fost mai bună pentru pacienții la care au avut sub 5 MDCT (procentul de evenimente - progresii a fost mai mic, media restrictivă și mediana mai mari), efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$). O posibilă explicație a acestei diferențe, este că investigația imagistică a fost folosită mai frecvent la pacienții cu forme mai agresive de boală și cu răspuns incomplet la tratament pentru că era necesară o urmărire mai amănunțită, sau ca intervalele la care a fost folosit CT au fost mai mici și astfel progresia a putut fi evidențiată mai precoce. Nu putem afirma definitiv (datorită faptului că avem doar 5 pacienți la care numărul MDCT a fost egal sau mai mare decât 5), ca o examinare CT mai frecventă este asociată cu o detecție mai precoce a bolii, și eventual cu o managerizare mai bună a cazului.

Afectarea scheletului osos în MM, cum ar fi fracturile patologice și leziunile osoase litice au fost asociate cu prognostic slab [8]. CTMD a scheletului osos s-a dovedit a fi cea mai sensibilă modalitate imagistică în detectarea unor leziuni osteolitice mici (<5 mm) la nivelul coloanei vertebrale [8]. Nu este cunoscută importanța leziunilor litice detectate doar de CTMD, precum este impactul acestora asupra supraviețuirii generale a MM [8]. De aceea Wirk B. et al. într-un studiu al său a evaluat impactul leziunilor osoase litice decelabile doar de CTMD asupra PFS și OS la pacienții MM posttransplant de celule hematopoietice [8]. A evaluat 72 de pacienți care au beneficiat de CTMD și de RXSO după chimioterapia inițială sau înaintea transplantului de celule hematopoietice [8].

Un număr de 41 de pacienți (57%) au prezentat mai multe modificări semiologice la CTMD decât RXSO, 31 pacienți (43%) nu au prezentat diferențe între cele două tehnici imagistice, 9 pacienți nu au avut leziuni osoase la nici una din modalități folosite, iar 5 pacienți au avut leziuni identificate doar de CTMD și nu pe RXSO. PFS și OS au fost similare la pacienții cu leziuni decelate de RXSO indiferent dacă leziunile suplimentare au fost notificate doar de MDCT; în mod similar, la pacienții fără leziuni decelate la RXSO, OS și PFS au fost mai bune decât la pacienții cu leziuni litice, iar detectarea leziunilor oculte de către MDCT nu a afectat negativ PFS sau OS [7]. Studiul acesta a demonstrat că deși MDCT este mai sensibil în decelarea afectării osoase mielomatoase existente în MM, aceste descoperiri suplimentare pot să nu aibă

niciun impact asupra PFS și OS a pacienților MM [8]. Doar pacienții fără leziuni osoase la RXSO au avut PFS și OS semnificativ mai bune [8]. Acest lucru sugerează că RXSO rămâne standardul de aur pentru evaluarea bolii oaselor mielomului [8].

8. În cadrul analizei Kaplan-Meier în funcție de scala leziunilor conform stadializării Salmon-Durie Plus, datorită numărului limitat de pacienți sunt comparate scalele 0, 1 & 2 vs stadiul 3. Pacienții din studiul de față care au o scală a leziunilor de 3, au un procent de evenimente mai mare, o medie restrictivă și o mediană de supraviețuire mai mici față de pacienții cu o scală mai mică de 3, diferențele fiind semnificative statistic, $p < 0.05$.

Într-un studiu al lui De Gramont A. et al, s-a încercat să se cuantifice leziunile osteolitice osoase în MM [9]. Datele studiului arătau că pacienții cu aspect osos normal la radiografie pot avea un prognostic slab și că pacienții cu doar câteva leziuni au un prognostic mai bun [9]. Nu au putut să confirme valoarea prognostică a implicării osoase, așa cum a fost găsită de Salmon-Durie, care au considerat 4 scale pentru implicarea oaselor în MM [9]:

- 0 - pattern normal sau plasmocitom osos solitar,
- 1 - osteoporoză,
- 2 - leziuni litice,
- 3 - distrucții osoase scheletice extinse și fracturi majore.

Pacienții cu leziuni osoase scala 0 sunt considerați stadiul I în clasificarea lor, scala 1 sau 2 sunt stadiul II, respectiv scala 3 sunt în stadiul III [9]. Dificultatea integrării leziunilor osoase la scala 2 sau 3 în clasificarea lor a fost confirmată indirect de alte studii [9]. De exemplu, Merlini et al. au fost obligați să utilizeze un sistem de scală modificată:

- 0 - segmente osoase normale,
- 1 - osteoporoză sau leziune solitară,
- 2 - leziuni osteolitice multiple și/sau multiple fracturi compresive,
- 3 - distrucția a mai mult de 1 segment scheletic și/sau fracturi majore.

Cu toate acestea, acesta este din nou un sistem necuantificat [9].

Din 1975, sistemul de stadializare Salmon-Durie a fost o clasificare prognostică larg acceptată a pacienților cu MM [10]. Mai nou, noul ISS a fost dezvoltat utilizând doar valorile albuminei și beta2-microglobulinei [10]. Guillermo Conte L. et al. a întocmit un studiu pentru a compara supraviețuirea pacienților cu MM tratați în 6 centre

medicale din Chile, conform sistemului Salmon-Durie și al noii ISS [10]. Au fost preluate informații despre 81 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 38-90 de ani (dintre care 43 femei) [10]. Conform sistemului de stadializare Salmon-Durie 11% au fost în stadiul I, 12% în stadiul II și 73% în stadiul III. Conform ISS, 34% au fost în stadiul I, 35% în stadiul II și 31% în stadiul III [10]. Mediana supraviețuirii tuturor pacienților a fost de 32 de luni [10]. Ambele sisteme de stadializare au avut o valoare prognostică [10]. Cu toate acestea, mediana supraviețuirii pentru cele trei stadii ale sistemului ISS a fost semnificativ diferită (67, 29 și 14 luni în etapele II și III, respectiv $p=0,02$) [10]. Pacienții aflați în stadii avansate II și III ale ISS, au avut o frecvență mai mare de anemie, hipercalcemie, insuficiență renală și hipoalbuminemie [10]. În etapele II și III ale ISS, prezența insuficienței renale a fost asociată cu o supraviețuire inferioară ne semnificativ diferită [10].

ISS este o metodă simplă și eficientă de grupare pentru pacienții cu MM, care prezice supraviețuirea [10]. Prezența insuficienței renale poate identifica un subgrup de pacienți incluși în etapele II și III ale ISS cu o mortalitate mai mare [10].

9. In ceea ce privește analiza aspectului leziunilor mielomatoase în secvența ponderată T2FSE (hipersemmnal VS alte tipuri), tip Kaplan-Meier se constata ca pacienții cu leziuni în hipersemmnal T2FSE au avut o medie restrictivă și mediana a supraviețuirii mai mici față de pacienții cu alt aspect în ponderație T2FSE, efectul fiind cu semnificație statistică, $p<0.05$.

Secvențele IRM cele mai frecvent utilizate pentru evaluarea măduvei osoase sunt secvențele ponderate T1 și T2 [11]. Intensitățile semnalului în achizițiile IRM se bazează pe compoziția proporțională a măduvei roșii și galbene și într-o măsură mai mică pe matricea mineralizată [11].

Tiruman S.H. et al. a propus un studiu al cărui scop a fost de a descrie caracteristicile IRM ale plasmocitoamelor extramedulare și de a evalua rolul IRM în mielomul extramedular [12]. Pentru fiecare imagine IRM, s-au descris următoarele caracteristici ale mielomului extramedular: localizarea, dimensiunea (diametrul cel mai lung pentru leziunile măsurabile), intensitatea semnalului T1 și T2 în comparație cu grupurile musculare (hiposemmnal, izosemmnal și hipersemmnal), structura și gradul de captare post administrare de gadolinu (hipercaptantă, izocaptantă sau hipocaptantă) [12]. De asemenea, a fost evaluată prezența infiltrării organelor, a mușchilor sau foramenelor vertebrale din adiacență, respectiv prezența compresiei medulare, existanta

anomaliilor în hipersemnal în ponderație T2 la nivelul cordonului, precum și distrucția osoasă [12]. Când au existat mai multe leziuni ce afectau un singur organ, se luau în considerare dimensiunea, intensitatea semnalului și gadofilia celei mai mari leziuni din organ pentru a fi utilizate pentru analiză [12].

În general, compararea intensității semnalului celor 72 de leziuni mielomatoase a arătat că majoritatea leziunilor au fost izo-/hipointense T1 (67/72, 93,1%) și izo-/hiperintensă T2 (62/72, 86,1%) [12]. În secvențele ponderate T1, aproape toate leziunile mielomatoase extramedulare au fost hipointense (contigu 31/44; noncontigu 18/28) sau izointense (contigu 11/44; noncontigu 7/28) [12]. Leziunile hiperintense T1 au fost predominant intracraniene și la nivelul etajului cerebral și regiunii cervicale (n=4) [12]. În imaginile ponderate T2, toate leziunile mielomatoase extramedulare, cu excepția a două, au fost izointense (n=7) sau hiperintense (n=35) în raport mușchii [12]. Cele două leziuni s-au aflat în regiunea paraspinală și au fost hipointense [12].

Un număr de 8 din 28 de leziuni mielomatoase extramedulare contigue au fost hipointense în secvențele ponderate T2, iar această diferență a fost semnificativă statistic ($p=0,006$; Test Fisher exact) [12].

10. Pacienții care au avut tasări vertebrale decelabile, au avut o mediană a supraviețuirii și o medie restrictivă mai mici, față de pacienții la care nu au fost identificate tasări vertebrale, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

Deși mai puțin severe decât fracturile de șold, tasările vertebrale pot determina limitări fizice severe [13]. Durerea de spate cronică, care este asociată cu aceste tipuri de tasări, duce la limitări funcționale și handicap semnificativ [13]. Numeroase tasări vertebrale etajate pot duce la cifoza progresivă a coloanei vertebrale toracice, ceea ce duce la o serie de comorbidități, cum ar fi scăderea poftei de mâncare, care are ca rezultat o nutriție slabă și o scădere a funcției pulmonare [13]. Declinul progresiv al stării de sănătate contribuie probabil la creșterea morbidității și mortalității la pacienții cu tasări vertebrale în comparație cu populația generală [13]. Tasările cresc semnificativ costurile medicale [13].

Dintre concluziile studiului, vor fi în continuare prezentate cele mai importante:

- în studiul nostru, un număr crescut de examinări CT este asociat cu o perioadă mai mică de PFS.

- pacienții cu o valoare de 3 pe scala lezională, au avut o evoluție mai proastă față de pacienții cu valori 0, 1, 2 pe aceasta scală
- pacienții la care au fost decelate tasări vertebrale la examinările CT/IRM, au avut evoluții net mai nefavorabile față de pacienții la care nu au fost decelate astfel de leziuni
- la pacienții cu leziuni în hipersemnal în T2FSE evoluția a fost mai severă față de pacienții cu leziuni în hipo-/izosemnal T2FSE
- În studiul nostru au fost evidențiați și alți parametri, fără legătură cu investigațiile imagistice, care au influențat PFS (nivelul calcemiei, procentul de celule mielomatoase).

Rezultat structurat

- **Date pacient:**
 - nume și prenume;
 - vârsta;
 - mediu de proveniență;
- **Date paraclinice relevante în diagnosticul MM:**
 - hemoglobina;
 - calciu;
 - celule mielomatoase;
 - IgA;
 - IgG;
- **Examinări imagistice:** tehnica/ tip de contrast utilizat
 - CTMD (+/- substanța de contrast iodată);
 - CT WBLD (examinare nativă);
 - IRM (+/- substanța de contrast pe baza de gadoliunium).
- **Rezultat:**
Leziuni mielomatoase:
 - absente;
 - prezente:
 - tipul leziunii: osoasă sau extrosoasă;
 - localizare;
 - numărul leziunilor: unice sau multiple

- dimensiunea leziunii (se măsoară leziunea unică sau a celei mai mari în cazul în care sunt multiple)
- aspectul semiologic imagistic (în funcție de examinarea imagistică efectuată se descriu aspectele leziunii pe secvențele native, cât și postcontrast acolo unde este cazul, respectiv dacă sunt asociate țesături consecutive);
- extensia loco-regională a leziunilor mielomatoase;
- complicațiile leziunilor mielomatoase (dacă asociază compresie medulară sau radiculară sau fracturi pe os patologic)
- alte asocieri lezionale/incidentale
- variante anatomice

Concluzii si contributi personale

În prezenta lucrare a fost concretizat obiectivul referitor la stabilirea unui profil imagistic al leziunilor mielomatoase și impactul său asupra PFS. Acest lucru a fost atins prin analiza aspectelor imagistice. S-au înregistrat și detaliat parametri morfologici și funcționali ce caracterizează leziunile mielomatoase. S-au studiat efectele parametrilor imagistici, biochimici și dermatografici disponibili asupra PFS.

Au fost înregistrate aspectele imagistice ale leziunilor mielomatoase la pacienții cu MM și a fost evaluată eficiența predicției influenței a acestor parametri asupra PFS. Au fost analizate metodele actuale de evaluare ale leziunilor mielomatoase, din punct de vedere al recomandărilor, dar și a modului în care pacienții au respectat aceste recomandări și s-au supus protocolului de urmărire imagistică. În consecință, în urma evaluării sistematice, s-au identificat vulnerabilitățile sistemului de monitorizare și s-au propus modalități de îmbunătățire a acestuia prin protocoale de urmărire actualizate.

Semiologia imagistica a leziunilor mielomatoase a relevat aspectele tipice care pot fi întâlnite. În plus, a fost analizată posibilitatea îmbunătățirii algoritmului imagistic în practica curentă și propunerea unui rezultat structurat.

Avantajele și dezavantajele tehnico-economice

Din punct de vedere tehnic, pentru prezentul studiu au fost disponibile platforme de diagnostic medical de ultimă generație, dotate cu toate funcțiile software și hardware necesare

atât achiziției unor imagini de calitate, cât și postprocesării acestora și analizei detaliate conform recomandărilor din literatură.

Un dezavantaj tehnic în prelucrarea datelor pacienților din studiu a fost reprezentat de necesitatea analizei individuale a fiecărei investigații a fiecărui pacient, pentru preluarea și înregistrarea variabilelor de studiu, procedură ce s-a dovedit foarte laborioasă. Înregistrarea interpretărilor investigațiilor într-o manieră structurată, sub forma de rapoarte standardizate, ar facilita preluarea și procesarea datelor pentru analiză statistică în vederea studiilor științifice.

Limitele studiului

Dimensiunea lotului pentru studiu a fost satisfăcătoare pentru majoritatea testelor statistice aplicate, cu toate că la redistribuirea pacienților în subploturi, în anumite situații numărul de pacienți a fost redus, potențial afectând relevanța statistică.

Anumite date nu au fost disponibile pentru toți pacienții din studiu, spre exemplu biopsia plasmocitoamelor sau unele examinări imagistice.

Toate măsurătorile efectuate la pacienții din studiu sunt efectuate personal, ceea ce poate induce potențiale erori involuntare din cauza cunoașterii în prealabil a evoluției pacientului și a diagnosticului final.

Cea mai importantă limitare a fost aceea ca studiul a fost nerandomizat, nefiind clară populația la care se referă eșantionul, de asemenea eșantionul nu poate acoperi pacienții care nu au avut acces (din diverse motive) la un tratament de vârf.

Contribuții proprii

- documentarea științifică cu privire la aspectele tipice ale leziunii mielomatoase;
- realizarea unui studiu privind analiza semiologiei imagistice a leziunilor mielomatoase asupra PFS;
- propunerea unui rezultat imagistic structurat și al unui algoritm de monitorizare imagistica îmbunătățit a pacienților cu MM
- entitățile din lotul studiat au fost analizate comparativ cu cele din literatura de specialitate;
- analizarea parametrilor dermografici și paraclinici;
- analizarea rezultatelor obținute;

- prezentarea și detalierea protocoalelor de investigații imagistice CT și IRM;

Concluzii:

- în studiul nostru, un număr crescut de examinări CT este asociat cu o perioadă mai mică de PFS.
- pacienții cu o valoare de 3 pe scala lezională, au avut o evoluție mai proastă față de pacienții cu valori 0, 1, 2 pe această scală
- pacienții la care au fost decelate la examinările CT/IRM țesături vertebrale, au avut evoluții net mai nefavorabile față de pacienții la care nu au fost decelate astfel de leziuni
- la pacienții cu leziuni în hipersemnal în T2FSE evoluția a fost mai severă față de pacienții cu leziuni în hipo-/izosemnal T2FSE
- în studiul nostru au fost evidențiați și alți parametri, fără legătură cu investigațiile imagistice, care au influențat PFS (nivelul calcemiei, procentul de celule mielomatoase).

Bibliografie:

1. *Gender Disparities in the Tumor Genetics and Clinical Outcome of Multiple Myeloma.* Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, Konn ZJ, Tapper WJ, Walker BA, Wardell CP, Gregory WM, Szubert AJ, Davies FE, Morgan GJ. 8, 2011, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 20, pp. 1703-1707.
2. *Myeloma in Patients Younger Than Age 50 Years Presents With More Favorable Features and Shows Better Survival: An Analysis of 10 549 Patients From the International Myeloma Working Group.* Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Greipp PR, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. 8, 2008, *Blood*, Vol. 111, pp. 4039–4047.
3. *Multiple Myeloma Survival in A Rural Population.* Elsayed AG, Adler W, Lebowicz Y. 3, 2017, *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, Vol. 1, pp. 579-585.
4. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey.* Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. 5, 2006, *European journal of haematology*, Vol. 77, pp. 378–386.
5. *Serum Calcium Is an Independent Prognostic Factor of Overall Survival in Mexican Patients With Multiple Myeloma.* Maillet D, Montiel-Cervantes L, Padilla-González Y, Sánchez-Cortés E, Xolotl-Castillo M, Vela-Ojed J, Reyes-Maldonado E. 1, 2012, *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, Vol. 64, pp. 17-24.
6. *Impact of bone marrow plasma cells percentage on survival at diagnosis and pre-transplant period in newly diagnosed multiple myeloma: Experience of a single center from Turkey.* Ciftciler Rafiye, Goker Hakan, Buyukasik Yahya, Aladag Elifcan, Saglam Emine, Demiroglu Haluk. 3, 2019, *Transfusion and Apheresis Science*, Vol. 58, pp. 313-317.
7. *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.* Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. 4, 1996, *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 167, pp. 1029–1036.
8. *Detection of Skeletal Lesions by Whole Body Multidetector Computed Tomography in Multiple Myeloma Has No Impact on Long-Term Outcomes Post Autologous Hematopoietic Cell Transplantation.* Wirk B, Bush CH, Hou W, Pettiford L, Moreb JS. 4, 2012, *World journal of oncology*, Vol. 3, pp. 147–157.

9. *Quantification of bone lytic lesions and prognosis in myelomatosis.* Debray, Dr. Aimery de Gramont Oscar Benitez Philippe Brissaud Marcel Krulik Dominique Hubert Agnès Sirinelli Nicole Smadja Jacques. 1, 1985, Scandinavian Journal of Haematology, Vol. 34, pp. 78-82.
10. *Prognostic Value of the New International Staging System in Multiple Myeloma. Comparison With Durie-Salmon Staging System.* Conté L, G., Figueroa M, G., Lois V, V., Cabrera C, M. E., León R, A., García L, H., & Rojas R, H. 1, 2008, Revista medica de Chile, Vol. 136, pp. 7-11.
11. *MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings.* Dutoit JC, Verstraete KL. 4, 2016, Insights Imaging, Vol. 7, pp. 553-569.
12. *MRI Features of Extramedullary Myeloma.* Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Munshi NC, Ramaiya NH. 4, 2014, American Journal of Roentgenology, Vol. 202, pp. 803-810.
13. *Evaluation and Management of Vertebral Compression Fractures.* Alexandru D, So W. 1, 2012, The Permanente journal, Vol. 16, pp. 46–51.