



Associazione Italiana di Medicina Nucleare
Imaging Molecolare e Terapia

RACCOMANDAZIONI PER LA INTERPRETAZIONE E LA REFERTAZIONE DELLA [18F]FDG PET/TC NEL MIELOMA MULTIPLO

Estensori: Cristina Nanni, Andrea Bianchi

Revisori: Componenti del Comitato Scientifico GDS Oncologia

**(Domenico Albano, Demetrio Aricò, Monica Celli, Cristina Ferrari, Stefano Panareo, Alessio
Rizzo, Giovanna Pepe)**

A: Background

Il mieloma multiplo è una malattia ematologica complessa che interessa diffusamente il midollo osseo e che può presentare anche localizzazioni focali scheletriche, coinvolgimento paramidollare e localizzazioni extramidollari. Questa complessità clinica si riflette in una complessità di quadri di imaging, in particolare PET/TC con [18F]FDG, laddove non è infrequente incorrere in una discrepanza significativa tra l'aspetto morfologico dell'osso alla TC ed il quadro PET, che può variare da un aspetto morfologico scheletrico con reperti litici e/o osteoporosi e/o fratture patologiche e una corrispondente [18F]FDG PET/TC completamente negativa, ad un quadro osseo TC completamente normale associato ad una [18F]FDG PET/TC francamente positiva per la presenza di iperfissazione diffusa del midollo e/o aree di circoscritta iperfissazione del radiofarmaco. E' auspicabile, pertanto, che durante la refertazione si faccia riferimento a criteri condivisi che ne consentano la standardizzazione, sia per la diagnosi/recidiva, sia per la valutazione della risposta alla terapia. Ciò è particolarmente importante poichè molti aspetti dell'imaging PET rivestono una significatività prognostica nelle varie fasi di malattia e dovrebbero pertanto essere riconosciuti e riportati nel referto.

Vale la pena puntualizzare preliminarmente che:

- i) i criteri proposti sono di tipo qualitativo e basati sul sistema di Scoring di Deauville, per minimizzare l'influenza delle diverse tecnologie sull'interpretazione delle immagini;
- ii) l'integrazione di misurazioni semi-quantitative del rapporto lesione target- regione di riferimento (Target to reference ratio - TRR) per supportare l'interpretazione visiva è considerata accettabile in un setting intrapaziente ed in termini di SUV max. Non esiste un'indicazione condivisa sull'uso del SUV mean, max o peak per la valutazione semiquantitativa del TRR. Gli indici semiquantitativi sulle regioni di riferimento sono determinati utilizzando una regione di interesse (ROI) con un raggio ≥ 3 cm posta nella parte centrale del fegato, lontano dalla capsula, e una seconda ROI completamente compresa nel lume dell'aorta toracica (es. a livello dell'arco aortico), evitando di includere i bordi delle pareti vascolari o le aree parietali calcifiche.
- iii) questi criteri sono stati validati su immagini ricostruite utilizzando algoritmi OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) su tomografi 3D non digitali; pertanto, non dovrebbero

essere utilizzati algoritmi come il time-of-flight o altri algoritmi volti ad ottimizzare il rapporto segnale-rumore. L'impatto degli algoritmi AI per la ricostruzione delle immagini è ignoto e pertanto tali algoritmi non andrebbero utilizzati in particolare nel setting di valutazione risposta a terapia fino ad ulteriori chiarimenti derivanti dalla letteratura.

I criteri di Deauville (scala a 5 punti) sono alla base dell'interpretazione visiva:

- DS 1 = Nessuna captazione
- DS 2 = $\leq$ captazione del blood pool sanguigno mediastinico
- DS 3 = $>$ captazione del pool sanguigno mediastinico, $\leq$ captazione epatica
- DS 4 = $>$ captazione epatica
- DS 5 = $>>$ captazione epatica (almeno il doppio)

B. Raccomandazioni per l'interpretazione e la refertazione della FDG-PET nel Mieloma Multiplo

B1. Stadiazione della malattia o sospetto di ripresa:

Le variabili da includere nel referto devono essere riportate secondo i criteri IMPeTUs (Tabella 1).

TIPOLOGIA DESCRITTORE	COSA SI VALUTA		COME SI VALUTA	
		5p-S	Numero lesioni	Sedi anatomiche
Midollo osseo (BM)	Captazione complessiva del midollo osseo	si	--	--
Lesioni focali (FL)	Captazione focale midollo osseo > BG locale	si	1 = 1 2 = 1-3 3 = 4-10 4 = >10	• Teca • Colonna vertebrale • Scheletro appendicolare
Lesioni Paramidollari (PM)	Captazione focale midollo osseo > BG locale estesa a tessuti periossei contigui attraverso interruzione corticale ossea	--	1 = 1 2 = 1-3 3 = 4-10 4 = >10	--
Lesioni extramidollari (EM)	Captazione focale in sede extraossea	si	1 = 1 2 = 1-3 3 = 4-10 4 = >10	• Nodale • Extra-nodale
Fratture (F)	Fratture in TC coregistrata	--	1 = 1 2 = 1-3 3 = 4-10 4 = >10	--
Lesioni litiche (L)	Aree litiche ossee in TC coregistrata	--	1 = 1 2 = 1-3 3 = 4-10 4 = >10	--

Tabella 1

1. **Stato metabolico del midollo osseo (BM):** definito come captazione omogenea o eterogenea diffusa dello scheletro pelvico-spinale-periferico (inclusa la presenza di ipermetabolismo nelle coste e nelle estremità) di intensità > captazione epatica (**Fig 1**). La negatività della captazione midollare diffusa non esclude la presenza di infiltrato plasmacellulare midollare patologico.

Un'elevata captazione midollare nelle fasi di stadiazione e sospetto relapse è invece strettamente correlata alla presenza di un elevato infiltrato midollare plasmacellulare.

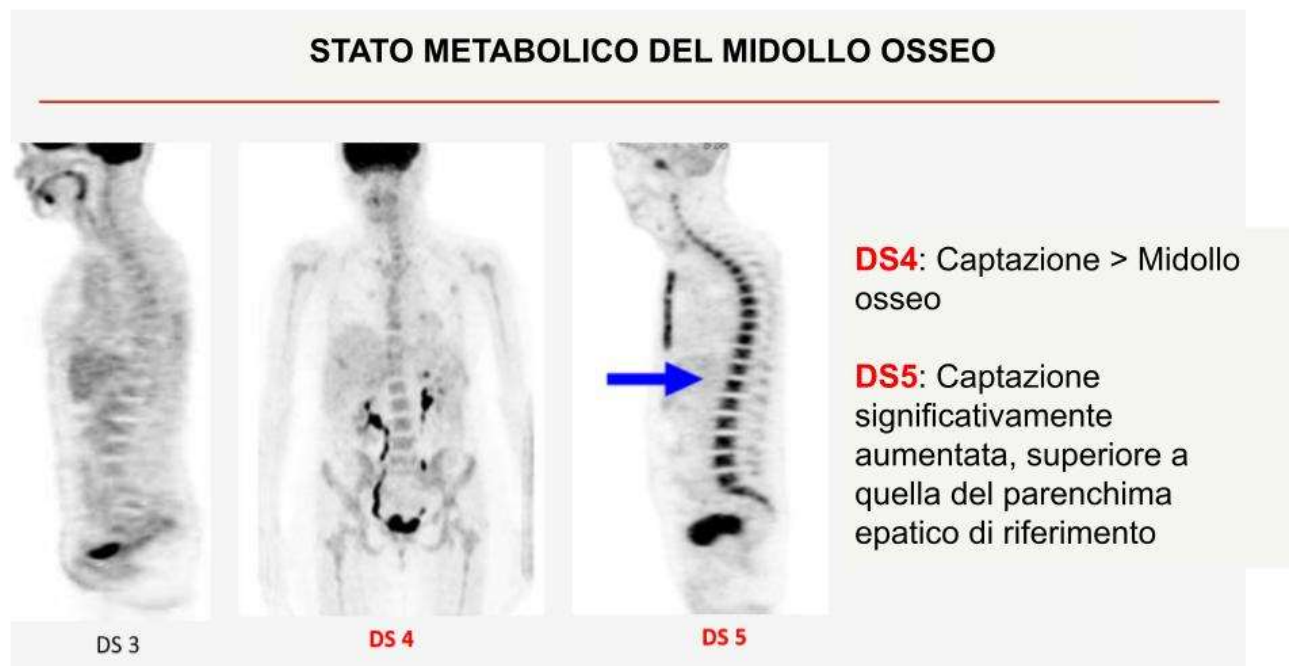


Fig 1

2. **Lesioni focali (FL):** una lesione focale (FL) è definita come un aumento visibile della captazione di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ > la captazione del BM circostante, localizzata nello scheletro (escludendo i siti di captazione fisiologica del tracciante) su 2 o più fette adiacenti, con o senza osteolisi sulla TC (**Fig 2, Fig 3, Fig. 4**). Le lesioni focali vengono categorizzate come da criteri riportati in Tabella 1. Come dato semiquantitativo è buona norma riportare almeno il SUV max della lesione più captante. Per le lesioni focali si possono avere tre tipi di pattern morfometabolici:
- Lesioni PET captanti ma prive di correlato morfologico in TC coregistrata (lesioni midollari) (**Fig.2**)

- Lesioni PET captanti con corrispettivo litico in TC coregistrata (lesioni osteo-midollari) (Fig.3)
- Lesioni litiche in TC coregistrata non captanti (Fig.4)

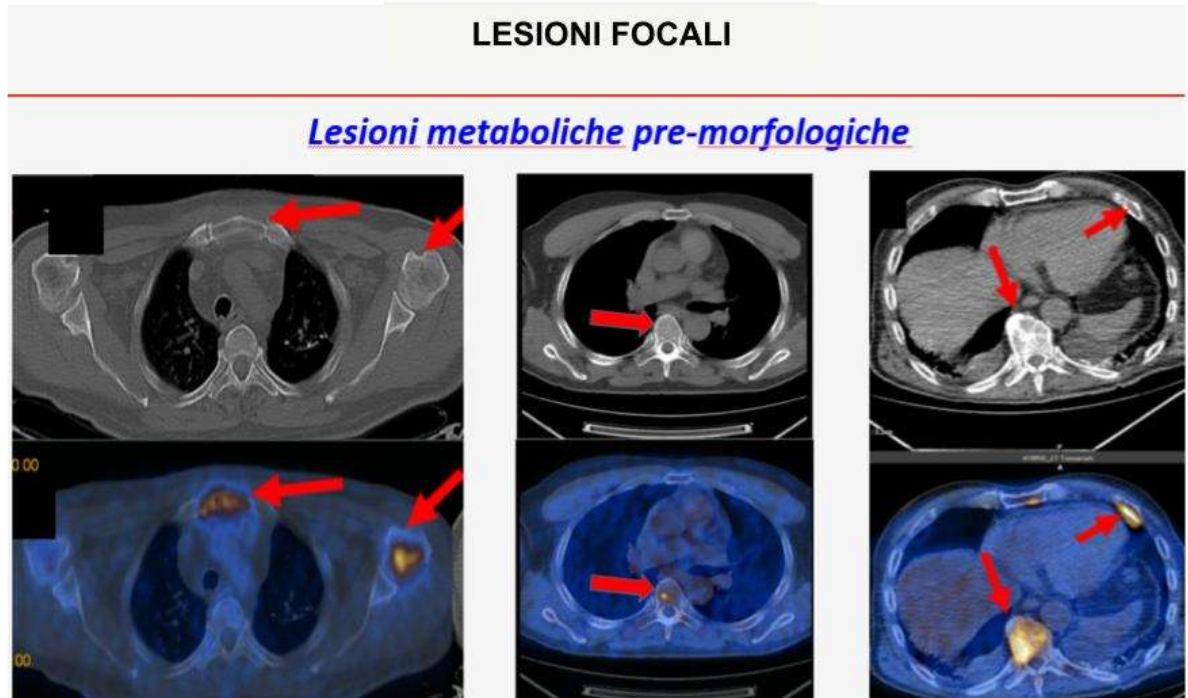


Fig 2

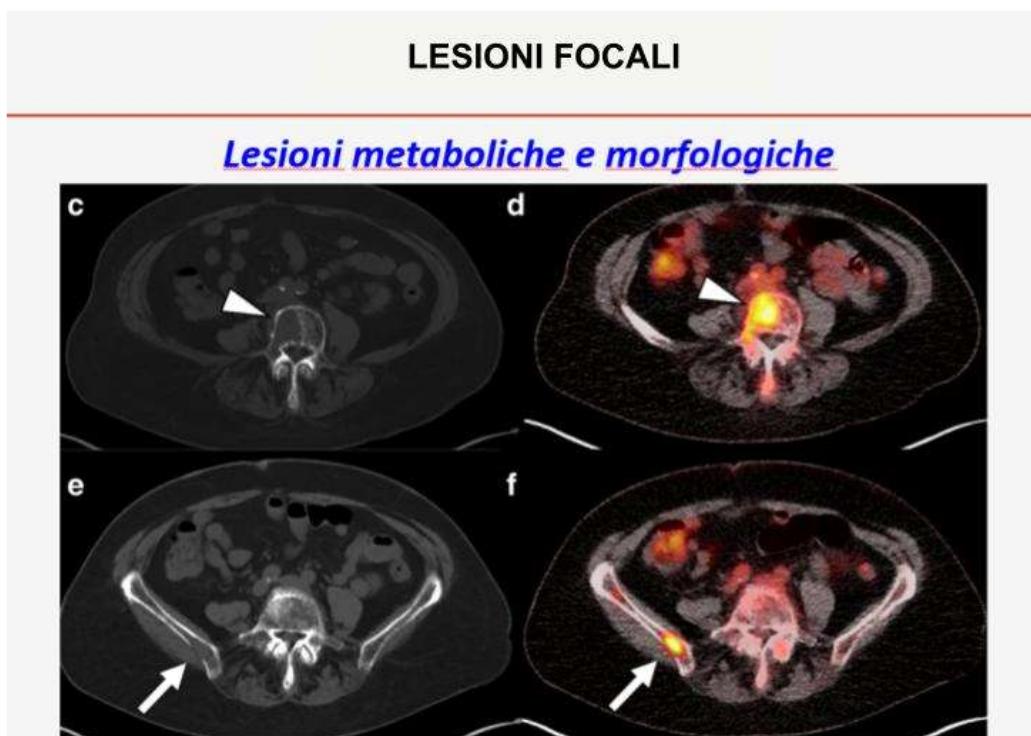


Fig. 3

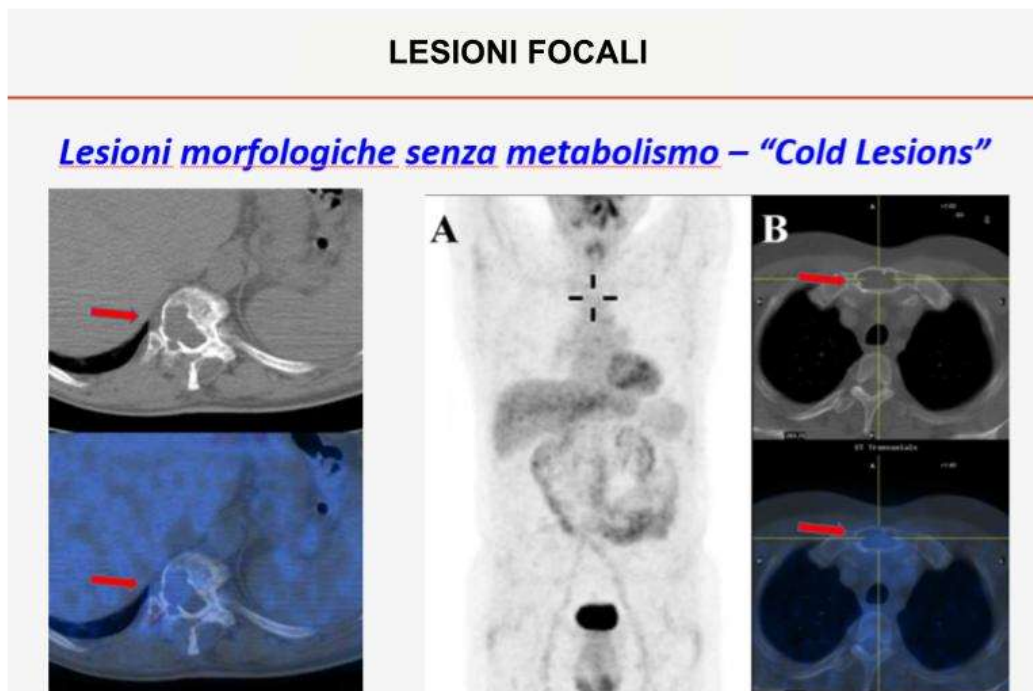


Fig 4

3. **Malattia paramidollare (PMD)**, definita come la presenza di una formazione a densità comparabile con i tessuti molli che origina dall'osso e tende ad erodere la corticale con invasione dei tessuti molli contigui. Le lesioni paramidollari vengono categorizzate come da criteri riportati in Tabella 1. La malattia paramidollare può avere gradienti di captazione molto variabili (**Fig.5**).

LESIONI PARAMIDOLLARI

Distruzione ossea e infiltrazione di tessuti adiacenti

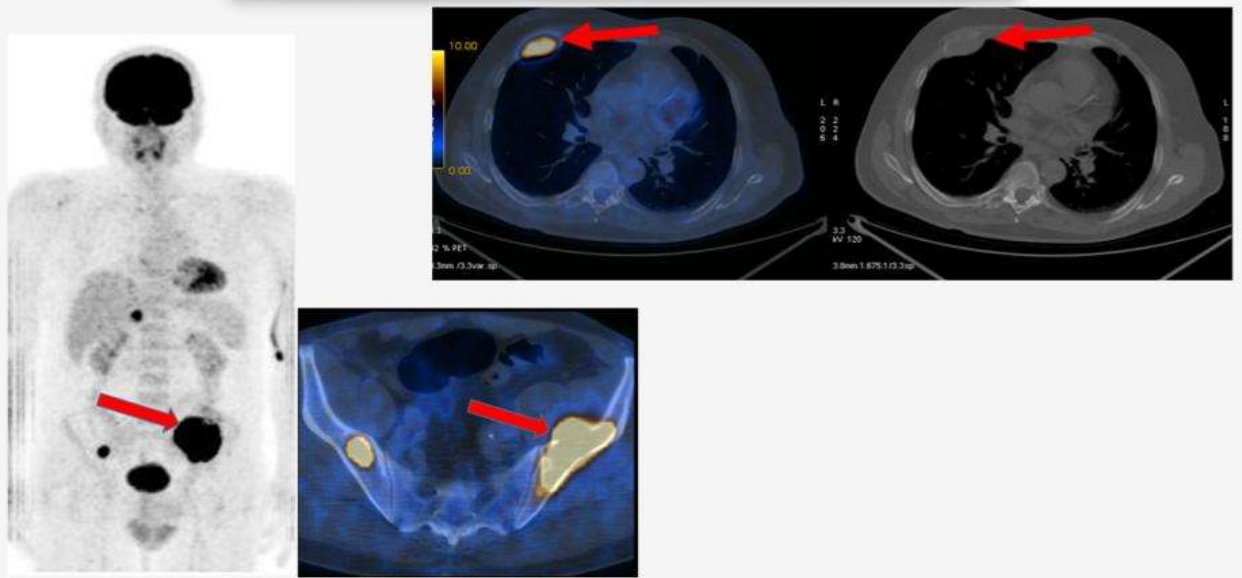


Fig.5

4. **Malattia extramidollare (EMD)**, definita come interessamento ipermetabolico anormale di tessuti molli senza invasione ossea contigua. Tali reperti possono essere ubiquitari. Le lesioni focali extramidollari vengono categorizzate come da criteri riportati in Tabella 1. (**Fig.6**)

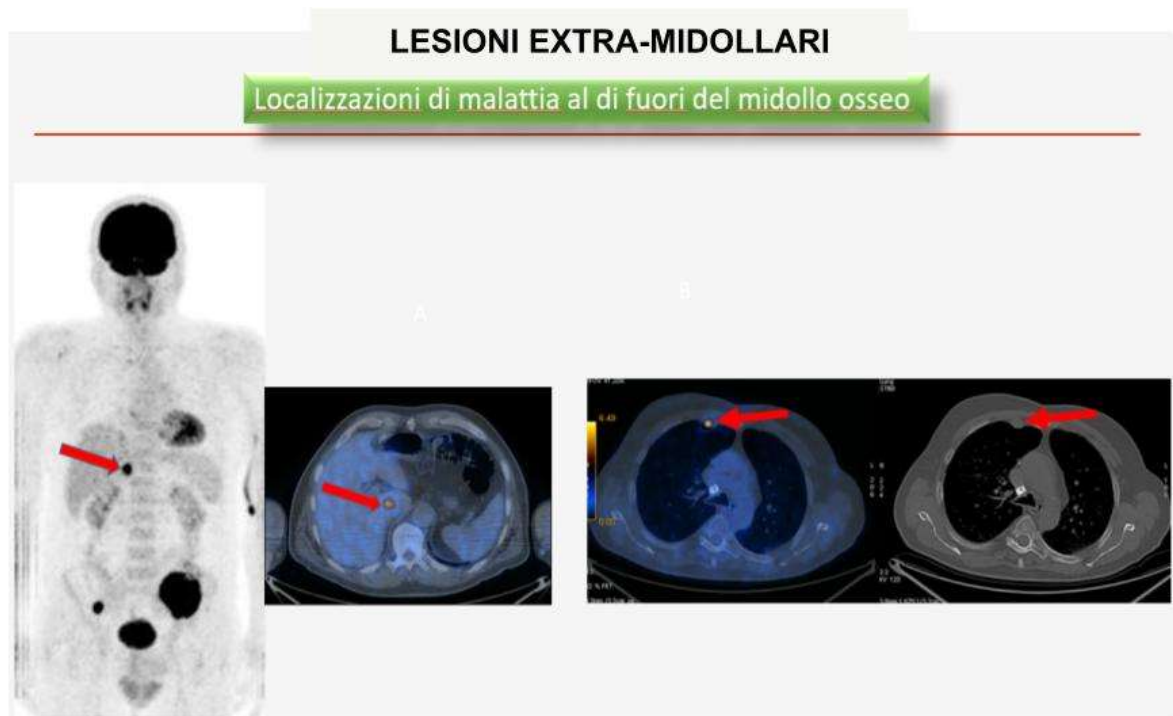


Fig.6

5. **Fratture ossee in TC:** vengono categorizzate come da criteri riportati in Tabella 1. Sebbene la refertazione della TC non sia richiesta è buona norma segnalare la presenza di lesioni litiche che pongono il paziente a rischio di fratture gravi (es. regione vertebrale cervicale, collo femorale, collo omerale). In fase di prima stadiazione è possibile utilizzare la TC a bassa dose ricostruita a strato sottile e con filtro specifico per l'osso come imaging basale per la valutazione morfologica dello scheletro a seconda della disponibilità di un radiologo refertatore.

B2. Valutazione della risposta in corso o al termine (pre-mantenimento-pm) di terapia (Tabella 2):

La definizione della tipologia di risposta al trattamento è basata sull'integrazione di due tipologie principali di informazioni:

- Scoring qualitativo secondo le classi di Deauville delle lesioni focali midollari o extramidollari, della malattia paramidollare e del midollo osseo in toto e confronto con lo studio basale;
- Variazione numerica delle lesioni focali midollari/extramidollari e della malattia paramidollare rispetto allo studio basale.

1. **Risposta metabolica completa:** captazione $\leq$ captazione epatica (DS 1-3) nel BM e nelle FL precedentemente coinvolte, PMD ed EMD (se applicabile).
2. **Risposta metabolica parziale:** diminuzione del numero e/o della captazione nel BM e nelle FL precedentemente coinvolte, PMD ed EMD (se applicabile) ma con lesioni persistenti con captazione $>$ captazione epatica (DS 4 o 5).
3. **Malattia metabolica stabile:** nessun cambiamento significativo nella captazione nel BM e nelle FL precedentemente coinvolte, PMD ed EMD (se applicabile) rispetto al basale.
4. **Malattia metabolica progressiva:** nuove FL, PMD o EMD rispetto al basale coerenti con MM.

Tipologia risposta	Numero FL/EM in <u>pmPET</u>	DS BM,FL,EM in <u>pmPET</u>
Risposta metabolica completa (CMR)	Invariato o diminuito	DS 1-3
Risposta metabolica parziale (PMR)	diminuito	DS 4-5
Stabilità metabolica di malattia (SD)	invariato	DS 4-5
Progressione metabolica di malattia (PD)	incrementato	- -

Tabella 2

Problemi interpretativi

Ci sono diversi fattori da considerare nell'interpretazione della PET/CT con [18F]FDG:

1. Una proporzione significativa di pazienti con MM presenta anemia, che può manifestarsi come un aumento della captazione nel BM, riflettendo un meccanismo compensatorio. Altre cause di atteggiamento compensatorio del midollo sono il rebound da chemioterapia, la presenza di patologia infettivo-infiammatoria in atto e la recente somministrazione di fattori di crescita. Questo aumento diffuso della captazione nel BM riduce significativamente la risoluzione del contrasto sulla PET e la capacità di rilevare FL coesistenti e rende difficile distinguerlo dall'infiltrazione diffusa del BM. Un $DS \geq 4$ nel BM e il coinvolgimento del BM nelle estremità aumentano significativamente la probabilità di infiltrazione del BM.
2. Il profilo metabolico del MM è eterogeneo e con una captazione variabile di [18F]FDG; il 10% dei pazienti non presenta captazione di [18F]FDG alla stadiazione a fronte della conferma istologica dell'infiltrazione del BM e/o della presenza di lesioni osteolitiche alle immagini TC. Nonostante ciò, una PET/TC [18F]FDG normale è associata ad una PFS e OS sovrapponibile a quella di pazienti veri negativi all'esordio, in linea con il ben noto fenomeno di aggressività biologica aumentata associata ad un maggiore metabolismo del glucosio. Di conseguenza, la sensibilità della PET/TC con [18F]FDG è variabile e l'interpretazione di un singolo esame post-terapia PET/TC con [18F]FDG in assenza di un esame PET/TC basale comporta il rischio di una valutazione inaccurata della risposta alla terapia.
3. L'interpretazione di una captazione focale precoce del BM in assenza di osteolisi sulla TC è difficile, in particolare nei pazienti con basso metabolismo del glucosio o anemia; è buona prassi considerare la captazione focale su due o più immagini adiacenti.
4. Le fratture ossee recenti possono causare captazione ossea circoscritta falsamente positiva, ovvero non correlata alla presenza di lesioni attive. Tale quadro richiede almeno un mese per la normalizzazione metabolica, se causato solo da fenomeni traumatici. Un correlato RM certamente aumenta la specificità del reperto.
5. Il materiale osteosintetico può compromettere la qualità dell'immagine e determinare un risultato falso positivo a livello dell'interfaccia osso-materiale osteosintetico. Questo può essere dovuto sia al processo di guarigione ossea in corso, sia a una possibile infezione ossea.
6. La differenziazione tra malattia ossea extramidollare (EMD) e una patologia non maligna non correlata, ad esempio un processo infiammatorio, può risultare complessa. In caso di incertezza, è consigliabile ricorrere a tecniche di imaging mirate o a una biopsia.

7. Considerando che l'età mediana alla diagnosi del mieloma multiplo (MM) è di circa 70 anni, l'interpretazione dei reperti positivi può risultare impegnativa. I cambiamenti degenerativi dello scheletro possono presentare anomalie simili alle lesioni da MM. Per esempio, i noduli di Schmorl (o ernie discali intraspongiose), si presentano alle immagini TC assiali come lesioni litiche con margine osteosclerotico e possono mostrare captazione nelle immagini TC nelle prime fasi dalla loro formazione. Un orletto osteosclerotico periferico può anche essere rinvenuto in alcuni casi di lesioni litiche mielomatose in risposta alla terapia. E' pertanto sempre buona norma osservare le aree litiche ipermetaboliche a livello dei somi vertebrali anche in taglio sagittale, al fine di escluderne la continuità col comparto discale adiacente. Inoltre, una significativa captazione focale infiammatoria può essere osservata a livello di tendini, osteofiti e alterazioni degenerative artrosiche. In tali casi, le immagini TC sono utili per una valutazione accurata della localizzazione dei reperti sopradescritti ed una corretta interpretazione di natura.

C. BIBLIOGRAFIA

Nanni C, Deroose CM, Balogova S, Lapa C, Withofs N, Subesinghe M, Jamet B, Zamagni E, Ippolito D, Delforge M, Kraeber-Bodéré F. EANM guidelines on the use of [¹⁸F]FDG PET/CT in diagnosis, staging, prognostication, therapy assessment, and restaging of plasma cell disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Dec;52(1):171-192. doi: 10.1007/s00259-024-06858-9. Epub 2024 Aug 29. PMID: 39207486; PMCID: PMC11599630.

Kaiser M, Goh V, Stern S, Spencer N, Rabin N, Ramasamy K, Lawless S, Soutar R, Ashcroft J, Pratt G, Messiou C, Bygrave C; BSH Committee. Advanced imaging for earlier diagnosis and morbidity prevention in multiple myeloma: A British Society of Haematology and UK Myeloma Society Good Practice Paper. *Br J Haematol*. 2024 Oct;205(4):1319-1325. doi: 10.1111/bjh.19716. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39248274.

Nanni C, Kobe C, Baeßler B, Baues C, Boellaard R, Borchmann P, Buck A, Buvat I, Chapuy B, Cheson BD, Chrzan R, Cottreau AS, Dührsen U, Eikenes L, Hutchings M, Jurczak W, Kraeber-Bodéré F, Lopci E, Luminari S, MacLennan S, Mikhael NG, Nijland M, Rodríguez-Otero P, Treglia G, Withofs N, Zamagni E, Zinzani PL, Zijlstra JM, Herrmann K, Kunikowska J. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Focus 4 consensus recommendations: molecular imaging and therapy in haematological tumours. *Lancet Haematol*. 2023 May;10(5):e367-e381. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00030-3. PMID: 37142345.

Kraeber-Bodéré F, Jamet B, Bezzi D, Zamagni E, Moreau P, Nanni C. New Developments in Myeloma Treatment and Response Assessment. *J Nucl Med*. 2023 Sep;64(9):1331-1343. doi: 10.2967/jnumed.122.264972. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37591548; PMCID: PMC10478822.

Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Bailly C, Tacchetti P, Versari A, Chauvie S, Gallamini A, Gamberi B, Caillot D, Patriarca F, Macro M, Boccadoro M, Garderet L, Barbato S, Fanti S, Perrot A, Gay F, Sonneveld P, Karlin L, Cavo M, Bodet-Milin C, Moreau P, Kraeber-Bodéré F. Standardization of ¹⁸F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 10;39(2):116-125. doi: 10.1200/JCO.20.00386. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151787.

Nanni C. PET-FDG: Impetus. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 22;12(4):1030. doi: 10.3390/cancers12041030. PMID: 32331374; PMCID: PMC7226158.

Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, Bellò M, Gallamini A, Patriarca F, Gay F, Gamberi B, Ghedini P, Cavo M, Fanti S, Zamagni E. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET Use). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):712-719. doi: 10.1007/s00259-017-3909-8. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29270787.

Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt M, Usmani SZ, Vesole DH, San-Miguel J, Kumar SK, Richardson PG, Mikhael JR, da Costa FL, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orłowski RZ, Chng WJ, Einsele H, Lonial S, Barlogie B, Anderson KC, Rajkumar SV, Durie BGM, Zamagni E. 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 Apr;18(4):e206-e217. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4. PMID: 28368259.

D. INDICE