



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
ONCOLOGIA, EMATOLOGIA E PATOLOGIA

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/D3 - MALATTIE DEL SANGUE, ONCOLOGIA E REUMATOLOGIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/15 - MALATTIE DEL SANGUE

IMPIEGO DELLE MODERNE TECNICHE DI IMAGING FUNZIONALI PSMA-PET E
WB-DWI-MRI NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO DI NUOVA DIAGNOSI:
COMPARAZIONE TRA DIVERSE METODICHE E STANDARDIZZAZIONE DELLA
VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA

Presentata da: Gabriella De Cicco

Coordinatore Dottorato

Manuela Ferracin

Supervisore

Michele Cavo

Co-supervisore

Elena Zamagni

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
2. DIAGNOSI	3
3. CARATTERIZZAZIONE GENETICO-MOLECOLARE	4
4. STADIAZIONE E STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA.....	8
5. CRITERI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO	11
6. LA MALATTIA SCHELETRICA NEL MIELOMA MULTIPLO	14
6.1. TECNICHE DI IMAGING PER LA VALUTAZIONE BASALE.....	14
6.1.1. WBLDCT	14
6.1.2. 18F-FDG-PET/TC.....	14
6.1.3. WB-MRI	16
6.2. NUOVE TECNICHE DI IMAGING FUNZIONALE	17
6.2.1. DWI-MRI.....	17
7. TECNICHE DI IMAGING PER LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO E CRITERI DI STANDARDIZZAZIONE	19
7.1. [18F]FDG-PET/TC.....	20
7.2. WB-MRI e DWI-MRI	22
8. TERAPIA	25
8.1. TERAPIA DI PRIMA LINEA.....	26
8.1.1. TERAPIA DEL PAZIENTE ELEGGIBILE A TRAPIANTO.....	26
8.1.2. TERAPIA DEL PAZIENTE NON ELEGGIBILE A TRAPIANTO	27
8.2. TERAPIA DEL MIELOMA RICADUTO/REFRATTARIO	29
9. SIGNIFICATO DEL PROGETTO DI RICERCA.....	31
10. Ga-PSMA-PET/TC vs FDG-PET/TC	32
10.1. PREMESSA.....	32
10.2. OBIETTIVI	32
10.3. MATERIALI E METODI.....	32

10.4.	ANALISI STATISTICA	33
10.5.	RISULTATI.....	33
10.6.	DISCUSSIONE	35
11.	WB-DWI-MRI vs FDG-PET/TC	37
11.1.	PREMESSA.....	37
11.2.	OBIETTIVI	38
11.3.	MATERIALI E METODI.....	38
11.4.	ANALISI STATISTICA	38
11.5.	RISULTATI.....	39
11.6.	DISCUSSIONE	44
12.	STANDARDIZZAZIONE DELLA RISPOSTA STRUMENTALE E CORRELAZIONE CON MRD MIDOLLARE	47
12.1.	PREMESSA.....	47
12.2.	OBIETTIVI	48
12.3.	MATERIALI E METODI.....	48
12.4.	ANALISI STATISTICA	49
12.5.	RISULTATI.....	49
12.6.	DISCUSSIONE	52

IL MIELOMA MULTIPLO

1. INTRODUZIONE

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia ematologica appartenente al gruppo delle discrasie plasmacellulari; rappresenta circa l'1% di tutte le patologie tumorali e circa il 10% delle neoplasie ematologiche. L'incidenza globale della malattia è circa 1.78 per 100.000 abitanti nel 2020, con una maggiore incidenza registrata in Australia, Nuova Zelanda, Nord America e Europa del Nord, mentre i tassi di incidenza più bassi sono riportati in Africa, Melanesia e Sud Asia [1]. È lievemente più frequente nei maschi che nelle femmine, ed ha un'incidenza due volte superiore nell'etnia africo-americana rispetto a quella caucasica [2]. L'età mediana alla diagnosi è pari a 69 anni, con una prevalenza che aumenta con l'età.

Il Mieloma Multiplo origina virtualmente in tutti i casi da una precedente gammopatia monoclonale di significato non determinato (MGUS) [3]. La MGUS presenta una prevalenza del 5% nella popolazione di età >50 anni e del 10% negli individui di età >80 anni, con un rischio di progressione a mieloma multiplo dell'1% per anno e del 18% a 20 anni. Un'entità distinta rispetto alla MGUS è il mieloma asintomatico o smoldering (SMM), che rappresenta una condizione intermedia tra MGUS e Mieloma Multiplo, con un rischio di progressione stimato del 10% all'anno per i primi 5 anni (50% in 5 anni), poi 3% all'anno per i successivi 5 anni (65% in 10 anni), quindi dell'1% all'anno per gli anni in avanti (sovrapponibile al rischio di progressione della gammopatia monoclonale) [4].

2. DIAGNOSI

Per la diagnosi di Mieloma Multiplo vengono applicati i criteri revisionati dell'International Myeloma Working Group [5], come mostrato in Tabella 1.

La valutazione iniziale del paziente con sospetto mieloma multiplo comprende l'esecuzione di test laboratoristici quali emocromo con formula leucocitaria, creatinina sierica, calcemia, albumina, lattico deidrogenasi (LDH), beta2 microglobulina sierica, dosaggio delle proteine sieriche con elettroforesi, immunofissazione sierica, dosaggio IgG, IgA, IgM, dosaggio delle catene leggere libere sieriche, proteinuria delle 24 ore con elettroforesi delle proteine urinarie e immunofissazione urinaria. In circa il 97% dei casi è rilevabile agli esami ematochimici una componente monoclonale sierica e/o un incremento delle catene leggere libere sieriche; circa il 2% dei pazienti, affetti da

mieloma non secernente, non presenta alcuna componente monoclonale e/o sbilanciamento delle catene leggere rilevabile al basale [6].

La diagnosi di Mieloma Multiplo richiede la presenza di uno o più “myeloma defining events” (MDE) in aggiunta alla presenza di un infiltrato midollare di plasmacellule clonali $\geq 10\%$ o diagnosi istologica di plasmocitoma, scheletrico o extramidollare. I MDE sono rappresentati dai criteri CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni osteolitiche) e da ulteriori tre biomarcatori (SLiM CRAB): infiltrato midollare plasmacellulare clonale $\geq 60\%$, rapporto delle catene leggere libere coinvolte/non coinvolte ≥ 100 , infine 1 o più lesioni focali di almeno 5 mm di diametro rilevabili in MRI.

La biopsia osteo-midollare dovrebbe essere eseguita sempre in caso di sospetto mieloma multiplo, al fine di effettuare analisi morfologiche, di citofluorimetria e immunoistochimiche, quindi indagini di citogenetica convenzionale e FISH per la definizione del rischio citogenetico. Infine, i campioni raccolti al baseline possono essere utilizzati per successive indagini di Multi Flow Cytometry (MFC) o Next Generation Sequencing (NGS), metodiche raccomandate per la definizione della Malattia Minima Residua (MRD) dopo trattamento.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti, inoltre, ad una valutazione strumentale, volta a verificare la presenza di malattia scheletrica, con una delle tecniche di imaging definite dal Consensus dell'IMWG. Tale aspetto verrà approfondito nelle sezioni successive.

3. CARATTERIZZAZIONE GENETICO-MOLECOLARE

La complessità genetica del mieloma multiplo è frutto di un processo multistep, che porta la plasmacellula ad assumere un fenotipo neoplastico attraverso il continuo verificarsi di eventi mutazionali [7]. Tali eventi si distinguono in primari e secondari; le anomalie primarie iniziano il processo di trasformazione della plasmacellula, indirizzandola verso l'evoluzione a cellula mielomatosa; tuttavia, è il verificarsi di eventi secondari a determinare l'effettiva progressione a MM [8].

Le tecniche impiegate in pratica clinica per la ricerca delle anomalie genetiche nel paziente con MGUS e MM sono il cariotipo convenzionale con tecnica a bandeggio e la FISH (Fluorescent In-Situ Hybridization). Mentre la citogenetica convenzionale ha una sensibilità del 20-30% e richiede la valutazione delle plasmacellule in metafase, la FISH consente la rilevazione di anomalie citogenetiche anche in interfase, ovvero la fase più lunga del ciclo cellulare, conferendole una

Classificazione	Definizione
Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) non IgM	Devono essere presenti tutti i 3 criteri: - CM non IgM <3 gr/dL - PC clonali midollari <10% - Assenza di danno d'organo come ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni scheletriche che possano essere attribuite a un disordine plasmacellulare
Mieloma Smoldering	Devono essere presenti entrambi i criteri: - CM (IgG o IgA) ≥ 3 gr/dL o CM urinaria ≥ 500 mg/24 ore e/o PC clonali midollari 10-60% - Assenza di MDE o Amiloidosi
Mieloma Multiplo	Devono essere presenti entrambi i criteri: - PC clonali midollari $\geq 10\%$ e/o esame istologico compatibile con plasmocitoma osseo o extramidollare - Almeno uno tra i seguenti MDE: - o Presenza di danno d'organo riconducibile alla discrasia plasmacellulare (CRAB): ▪ Ipercalcemia: calcio >11 mg/dL o >1 mg/dL rispetto al limite di laboratorio ▪ Insufficienza renale: clearance della creatinina <40 ml/min o creatinina >2 mg/dL ▪ Anemia: Hb <10 gr/dL o >2 gr/dL sotto il limite di laboratorio ▪ Lesioni scheletriche: una o più lesioni osteolitiche rilevabili con radiografia dei segmenti scheletrici, CT, PET-TC. - o PC clonali midollari $\geq 60\%$. - o sFLC ratio involved/uninvolved >100 (il valore delle catene leggere coinvolte deve essere ≥ 100 mg/L). - o Più di 1 lesione focale di almeno 5 mm di diametro in MRI.
Leucemia Plasmacellulare	Devono essere presenti entrambi i criteri: - Diagnosi di Mieloma Multiplo - PC circolanti (identificate al microscopio ottico o con formula strumentale) $\geq 5\%$.
Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) non IgM	Devono essere presenti tutti i 3 criteri: - CM IgM ≥ 3 gr/dL - Infiltrato linfoplasmacellulare midollare <10% - Assenza di anemia, sintomi costituzionali, iperviscosità, linfadenopatie o epato/splenomegalia riconducibili alla patologia linfoproliferativa.
MGUS a catene leggere	Devono essere presenti tutti i criteri: - Alterata sFLC ratio (<0.26 o >1.65) - Aumentati valori assoluti della catena leggera libera coinvolta. - Assenza di CM sierica all'immunofissazione - Assenza di danno d'organo riconducibile alla discrasia plasmacellulare - PC clonali midollari <10% - CM urinaria <500 mg/24 ore
Plasmocitoma solitario	Devono essere presenti tutti i 4 criteri: - Esame istologico di singola lesione scheletrica o extramidollare compatibile con plasmocitoma - Assenza di PC clonali midollari - Assenza di lesioni scheletriche (oltre al plasmocitoma solitario) - Assenza di danno d'organo riconducibile a malattia linfoproliferativa o plasmacellulare.
Plasmocitoma solitario con minimo coinvolgimento midollare	Devono essere presenti tutti i 4 criteri: - Esame istologico di singola lesione scheletrica o extramidollare compatibile con plasmocitoma - PC clonali midollari <10% - Assenza di lesioni scheletriche (oltre il plasmocitoma solitario) - Assenza di danno d'organo riconducibile a malattia linfoproliferativa o plasmacellulare.

Tabella 1. Criteri diagnostici IMWG per mieloma multiplo e discrasie plasmacellulari. Adattato da Rajkumar et al. [5]

maggior capacità di identificare traslocazioni, delezioni o mutazioni cromosomiche [9].

Accanto alle tecniche di citogenetica convenzionale e FISH, largamente impiegate in pratica clinica, negli ultimi anni sempre più interesse ha destato la possibilità di caratterizzare in maniera estensiva il genoma della plasmacellula neoplastica attraverso tecniche di gene expression profiling (GEP); tali tecniche, utilizzate in principio per migliorare la comprensione della complessità genetica-molecolare che sottende la patogenesi del mieloma multiplo, sono state successivamente applicate all'interno di studi clinici per sviluppare dei modelli riproducibili di classificazione genetica. Il primo modello proposto è stato prodotto dall'University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS), nel quale, a partire dai risultati di GEP di 414 pazienti con Mieloma Multiplo di nuova diagnosi, sono stati caratterizzati sette sottogruppi molecolari, ciascuno dei quali associato a una diversa EFS e OS; nello studio è stato impiegato un pannello comprendente il profilo di espressione di 70 geni, di cui il 30% localizzato sul cromosoma 1 [10].

In citogenetica convenzionale, gli eventi primari si distinguono in cariotipo iperdiploide e non iperdiploide, che differiscono per il tipo di anomalia citogenetica che conduce la plasmacellula differenziata alla trasformazione verso un fenotipo patologico.

Il cariotipo iperdiploide prevede l'acquisizione di uno o più cromosomi aggiuntivi in una popolazione cellulare clonale, in particolare dei cromosomi 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17 e 19 [11, 12]. Dall'altra parte, il cariotipo non iperdiploide è prevalentemente caratterizzato dalla traslocazione del locus 14q32 che codifica per la catena pesante delle immunoglobuline (IGH), e la porta in giustapposizione con una regione codificante per un oncogene su un secondo cromosoma [13]. Ne risulta che la trascrizione dell'oncogene traslocato sia regolata dalla trascrizione del gene IGH, attivamente espresso nelle plasmacellule. I geni maggiormente coinvolti sono la ciclina D1 (11q13), la ciclina D3 (6p21), FGFR3 e MMSET (4p16) e c-maf (16q23) [14, 15].

Se da un lato gli eventi primari determinano la creazione di una sottopopolazione di plasmacellule clonali, sono tuttavia gli eventi secondari a promuoverne la trasformazione ultima a cellule mielomatose. La maggior parte degli eventi secondari sono di natura genetica/citogenetica, e comprendono traslocazioni, delezioni, mutazioni geniche. Le traslocazioni secondarie interessano principalmente il gene MYC (8q24), la cui iperespressione è associata con progressione tardiva e prognosi infausta. È poco frequente nella gammopatia monoclonale di incerto significato, mentre è riscontrata in circa il 15% dei casi di MM e in oltre il 50% dei casi nelle forme avanzate.

La delezione del gene oncosoppressore tp53 al locus 17p13 determina la perdita di p53, regolatore trascrizionale coinvolto nei processi di riparazione del danno al DNA, nella regolazione del ciclo cellulare e nell'induzione dei meccanismi di apoptosi. Tale mutazione si associa a forme di malattia più aggressive, con frequente coinvolgimento extramidollare e prognosi sfavorevole [16, 17]. Le mutazioni di Ras, riscontrabili in circa il 40% dei casi alla diagnosi, si associano a un fenotipo di malattia aggressivo e ridotta sopravvivenza.

Gli eventi mutazionali più frequenti e il loro impatto clinico sono descritti in Tabella 2.

Anomalia citogenetica	Geni coinvolti	Frequenza	Impatto clinico
Cariotipo iperdiploide	Trisomie ricorrenti che coinvolgono numerosi cromosomi eccetto cromosoma 1, 13 e 21	45%	Buona prognosi, rischio citogenetico standard. Alta sensibilità a Lenalidomide
t(11;14)	CCND1	20%	Buona prognosi, rischio citogenetico standard
t(6;14)	CCND3	5%	Buona prognosi, rischio citogenetico standard
t(4;14)	NSD2	10%	Rischio intermedio, alta sensibilità a Bortezomib
t(14;16)	MAF	3-5%	Rischio intermedio, associato
t(14;20)	MAFb	<1%	Rischio intermedio
Gain(1q)	CKS1B, MCL-1, IL-6R, PBX-1, SLAMF7, FcRH5, ANP32E, BCL9, PDZK1	30%	Rischio intermedio, aumenta l'instabilità genomica
Del(17p)	Tp53	10%	Rischio alto, più frequente nelle fasi avanzate di malattia

Tabella 2. Anomalie citogenetiche e impatto clinico nel MM. Adattato da Rajkumar et. al [18]

4. STADIAZIONE E STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

La stratificazione prognostica del mieloma multiplo tiene conto di diversi fattori, di natura sia clinica che citogenetica, da cui derivano differenti scores e classificazioni.

Il primo sistema di stadiazione è stato elaborato nel 1975 da Bian G.M. Durie e S.E. Salmon; esso prende in considerazione esclusivamente fattori clinici, di cui valuta l'impatto sulla sopravvivenza globale, come mostrato in Tabella 3 [19].

Stadio DS	Criteri	OS mediana (mesi)
Stadio I	Presenza di tutti i seguenti criteri: - Emoglobina >10 gr/dL - Calcemia <12 mg/dL - Assenza di lesioni osteolitiche - IgG <5 gr/dL - IgA <3 gr/dL - CM urinaria <4 gr/die	61
Stadio II	Non rientra nello stadio I o III	54
Stadio III	Uno o più dei seguenti criteri: - Emoglobina <8.5 gr/dL - Calcemia >12 mg/dL - Presenza di lesioni osteolitiche - IgG >7 gr/dL - IgA >5 gr/dL - CM urinaria >12 gr/dL	30

Tabella 3. Stadio Durie-Salmon per la stratificazione prognostica del MM. Adattato da B.G. Durie e S.E. Salmon [19]

Successivamente, nel 2005, un consensus panel internazionale ha sviluppato un secondo sistema di stadiazione, l'International Staging System (ISS), che include i livelli di albumina e di beta2 microglobulina sieriche [20]. In seguito, la performance prognostica dell'ISS score è stata implementata dall'integrazione dei valori di lattico deidrogenasi (LDH) e dei risultati citogenetici in FISH, portando allo sviluppo del Revised International Staging System (R-ISS) (Tabella 4) [21]. Più recentemente, nel 2022, è stata sviluppata una seconda revisione dell'International Staging System, nota come R2-ISS, che, rispetto al precedente R-ISS, include l'amplificazione e gain 1q tra i parametri citogenetici, e tiene conto, nel calcolo dello score, dell'eventuale copresenza di più alterazioni citogenetiche [22].

Stadio R-ISS	Criteri	OS a 5 anni (%)
Stadio I	Tutti i seguenti criteri: - Beta 2 microglobulina <3.5 mg/dL - Albumina $\geq$3.5 gr/dL - LDH nei limiti - Assenza di alterazioni citogenetiche ad alto rischio*	77%
Stadio II	Tutti i seguenti criteri: - Beta 2 microglobulina <5.5 mg/dL - Albumina <3.5 gr/dL - Qualsiasi valore di LDH - Qualsiasi alterazione citogenetica	62%
Stadio III	Tutti i seguenti criteri: - Beta 2 microglobulina >5.5 mg/dL - Qualsiasi valore di albumina - LDH superiore ai limiti di laboratorio - Presenza di alterazioni citogenetiche ad alto rischio*	47%

*alto rischio citogenetico definito come presenza di almeno una tra t(4;14), t(14;16), del17p.

Tabella 4. Stadiazione R-ISS per MM. Adattato da Palumbo et al. [21]

Una stratificazione prognostica basata principalmente sulla valutazione di fattori citogenetici è stata elaborata dalla Mayo Clinic, che ha sviluppato il modello mSMART 3.0 per la classificazione di rischio del mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM) (Tabella 5) [23]

Infine, sono attualmente riconosciuti quali fattori prognostici indipendenti la presenza di plasmacellule circolanti (CPC) e la malattia extramidollare.

Il significato prognostico sfavorevole delle plasmacellule circolanti è stato dimostrato in tutte le discrasie plasmacellulari, ed in particolare, nei pazienti con NDMM, ne è stato provato l'impatto negativo su gli outcomes di sopravvivenza OS e PFS.

La valutazione della presenza di CPC al momento della stadiazione iniziale è fortemente raccomandata; le tecniche di possibile impiego sono: l'analisi morfologica dello striscio di sangue periferico e la formula strumentale, metodiche dotate di scarsa sensibilità; l'analisi immunofenotipica del sangue periferico, tecnica attualmente preferita per la quantificazione delle PC circolanti; infine, la citofluorimetria multiparametrica (MCF) e next generation flow (NGF), dotate di alta sensibilità, impiegate attualmente nell'ambito di studi clinici e scarsamente disponibili in pratica clinica.

Alto rischio	Rischio standard
- t(4;14)	- Trisomie
- t(14;16)	- t(1;14)
- t(14;20)	- t(6;14)
- Del 17p	
- Mutazione p53	
- 1q+ (Gain or Amp 1q) o Del 1p	
- GEP HR	
- Double Hit Myeloma: presenza di 2 alterazioni citogenetiche ad alto rischio	
- Triple Hit Myeloma: presenza di 3 o più alterazioni citogenetiche ad alto rischio	

Tabella 5. Stratificazione prognostica del Mieloma Multiplo mSMART [23].

La malattia extramidollare è attualmente definita come la presenza di plasmocitomi a livello di organi e tessuti che non si sviluppano per contiguità da una lesione scheletrica, bensì originano dalla diffusione ematogena delle plasmacellule clonali [24]. Essa rappresenta un fattore prognostico sfavorevole indipendente, associato a ridotta sopravvivenza, in diverse metanalisi e studi retrospettivi [25, 26]. La metodica attualmente raccomandata per la valutazione della EMD è la [18F]FDG-PET/TC, in quanto in grado di descriverne l'aspetto morfologico e definirne i parametri metabolici [27]; inoltre, la presenza di EMD rilevata alla diagnosi con la PET/TC è risultata correlata con ridotta OS e PFS [28].

5. CRITERI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Il trattamento del Mieloma Multiplo ha subito sostanziali cambiamenti negli ultimi anni grazie all'introduzione in terapia di nuove molecole e combinazioni farmacologiche innovative, consentendo quindi a un numero sempre crescente di pazienti di raggiungere risposte profonde, con impatto significativo sulla sopravvivenza a lungo termine, in particolare sulla progression free survival (PFS) e time to progression (TTP). Pertanto, si è resa evidente la necessità di definire in maniera sempre più precisa e con strumenti più sensibili la risposta al trattamento del paziente con Mieloma Multiplo.

I criteri standard di risposta al trattamento attualmente in uso, raccomandati dall'IMWG, sono descritti in tabella 6.

Risposta	Descrizione
Stringent complete response (sCR)	Criteri di risposta completa più normalizzazione del sFLC ratio e assenza di plasmacellule clonali all'immunoistochimica.
Complete response (CR)	Immunofissazione sierica ed urinaria negativa e scomparsa di qualunque plasmocitoma dei tessuti molli e < 5% di plasmacellule midollari. *
Very good partial response (VGPR)	CM sierica e urinaria rilevabile con immunofissazione ma non con elettroforesi o riduzione della CM sierica $\geq 90\%$ più urinaria < 100 mg/24h. **
Partial response (PR)	Riduzione della CM sierica $\geq 50\%$ ed urinaria $\geq 90\%$ o 50% della differenza fra i livelli di FLC coinvolte e non coinvolte. Se la CM sierica ed urinaria non sono misurabili, è richiesta una riduzione > 50% della differenza fra i livelli di FLC coinvolte e non coinvolte. Se la CM sierica ed urinaria e FLC non sono misurabili, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ delle plasmacellule midollari (purché l'infiltrazione midollare al baseline fosse > 30%). In aggiunta ai criteri sopra elencati, è richiesta una riduzione > 50% delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli se presenti al baseline
Stable disease (SD)	Non soddisfatti i criteri per le altre categorie di risposta
Minimal response (MR)	Riduzione della CM sierica $\geq 25\%$ ma < 50% e Riduzione della CM urinaria del 50- 89%. Se presente Plasmocitoma: riduzione della massa del 25-49% Non aumento delle dimensioni e del numero di lesioni litiche ossee (aumento della frattura da compressione non esclude risposta).
Progressione di malattia (PD)	- Aumento del 25% del valore più basso raggiunto di: - CM sierica (con aumento assoluto di almeno 500 mg/dL, o 1g/dL se la CM minima era $\geq 5\text{g/dL}$) e/o - CM urinaria (con aumento assoluto di almeno 200 mg/24h) - Se CM non misurabile, differenza tra le sFLC (di almeno 100 mg/dL) - Se anche le sFLC non sono dosabili, percentuale di plasmacellule midollari (l'aumento assoluto deve essere $\geq 10\%$)

-
- Comparsa di nuove lesioni ossee o di plasmocitoma o aumento delle lesioni preesistenti Aumento della calcemia (Ca²⁺ sierico corretto >11,5 mg/dL) attribuibile unicamente al disturbo proliferativo delle plasmacellule
-

* Nei pazienti in cui l'unico metodo per misurare la malattia è attraverso i livelli di sFLC la risposta completa è definita da un normale sFLC ratio (da 0,26 a 1,65).

**Nei pazienti in cui l'unico metodo per misurare la malattia è attraverso i livelli di sFLC è definita da una diminuzione >90% nella differenza tra la catena leggera coinvolta e la catena leggera non coinvolta.

Tabella 6. Criteri IMWG di risposta al trattamento.

In aggiunta ai criteri riportati in tabella, di natura laboratoristica e immunoistochimica, nel 2016 l'IMWG ha stabilito i criteri per la definizione di malattia minima residua (MRD) negatività, la cui valutazione si basa sull'impiego di tecniche estremamente sensibili per la ricerca di plasmacellule clonali su sangue midollare. Le metodiche raccomandate dall'IMWG sono:

- **Next generation flow (NGF):** tecnica sviluppata a partire dalla citometria a flusso multiparametrica (MCF), utilizza numerosi markers di superficie per identificare le plasmacellule e distinguere le plasmacellule clonali da quelle normali. I marcatori di superficie più utili a tali scopi includono CD138, CD38, CD45, CD56, CD19, e le catene leggere delle immunoglobuline κ e λ citoplasmatiche; inoltre, le plasmacellule patologiche possono esprimere in maniera aberrante i marcatori CD20, CD27, CD28, CD81, CD117, e CD200 [29]. La metodica EuroFlow next generation flow, attualmente in uso, si basa sull'impiego di due pannelli a 8 colori; utilizza marcatori sia per antigeni di superficie, adatti per l'identificazione di plasmacellule aberranti, sia per le catene leggere delle immunoglobuline κ e λ citoplasmatiche, necessari per stabilirne la clonalità [30]. Tale tecnica è stata ampiamente validata, è dotata di elevata sensibilità (fino a 10^{-5}), ed è largamente riproducibile, vista la frequente disponibilità della strumentazione adatta presso i laboratori di citofluorimetria. Non richiede necessariamente un campione midollare d'esordio, in quanto le plasmacellule con fenotipo aberrante rispetto a quelle normali possono essere identificate a qualsiasi time-point; il campione di sangue midollare deve essere ben cellulato (> 5 milioni di cellule) e l'analisi può essere effettuata solo a fresco.
- **Next generation sequencing (NGS):** prevede l'amplificazione e il sequenziamento dei segmenti di DNA codificanti per il gene delle immunoglobuline; in particolare, dopo l'amplificazione del DNA, effettuata utilizzando primers specifici per i loci IGH-VDJH, IGH-DJH o IGK, la sequenza genica codificante per il gene delle immunoglobuline viene sequenziata e vengono determinate le frequenze dei diversi clonotipi. Una volta identificato

il clone d'esordio, è possibile monitorarne i livelli ai successivi time points e verificarne la persistenza, raggiungendo una sensibilità fino a 10^{-6} . Tale tecnica richiede necessariamente la processazione di un campione di sangue midollare d'esordio, fresco o congelato, per definire il clonotipo; richiede un numero di cellule inferiore rispetto alla NGF (almeno 1 milione di cellule, ma quantità maggiori aumentano la sensibilità della metodica).

Tali metodiche vengono impiegate nella definizione della MRD negatività, come riportato in tabella 7.

Criteri MRD	Descrizione
Sustained MRD-negative	MRD negatività a livello midollare (tramite NGF o NGS, o entrambe) e imaging, confermata per almeno 1 anno.
Flow MRD-negative	Assenza di plasmacellule clonali con fenotipo aberrante a livello midollare mediante NGF, utilizzando la procedura standard EuroFlow (o metodo equivalente validato), con una sensibilità minima pari o superiore a 1 su 10^5 cellule nucleate.
Sequencing MRD-negative	Assenza di plasmacellule clonali a livello midollare mediante NGS ottenute dal sequenziamento del DNA midollare) utilizzando la piattaforma LymphoSIGHT (o metodo equivalente validato) con una sensibilità minima pari o superiore a 1 su 10^5 cellule nucleate.
Imaging plus MRD-negative	MRD-negatività mediante NGF o NGS associata alla scomparsa di ogni area di aumentata captazione del radiotracciante riscontrata alla diagnosi o ad una PET/CT* precedente, con un SUV inferiore a quello riscontrato nel mediastino o nei tessuti normali.

*Vengono applicati i criteri di Zamagni et al. e IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET use). Le immagini PET per la definizione della MRD dovrebbero essere acquisite una volta che è stata documentata una MRD midollare (in NGF o NGS).

Tabella 7. Criteri IMWG per la definizione di MRD negatività. Adattato da Kumar et al. [31]

6. LA MALATTIA SCHELETRICA NEL MIELOMA MULTIPLO

La malattia scheletrica è una delle principali caratteristiche del Mieloma Multiplo, con una frequenza di circa l'80% al momento della diagnosi e di oltre il 90% nelle fasi avanzate di malattia. Essa costituisce uno dei criteri di sintomaticità codificati per stabilire la necessità di una terapia sistemica (CRAB, bone lesions), genera un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e costituisce un'importante causa di morbidità e mortalità. Pertanto, la corretta identificazione della patologia scheletrica rappresenta uno degli aspetti di maggiore rilevanza nella gestione del paziente con MM. In tale contesto, le tecniche di imaging giocano un ruolo fondamentale nella rilevazione delle lesioni ossee, incluse quelle localizzate in aree ad alto rischio di frattura e di complicanze neurologiche, nell'identificazione di eventuali siti di malattia extramidollare, nella diagnosi differenziale tra plasmocitoma solitario e MM. Inoltre, le tecniche di imaging funzionale trovano anche applicazione nella valutazione della risposta strumentale al trattamento, in particolare nei pazienti con mieloma non secernente e/o con normale rapporto delle sFLC [32].

6.1. TECNICHE DI IMAGING PER LA VALUTAZIONE BASALE

6.1.1. WBLDCT

La TC low dose whole body (WBLDCT) è una tecnica di imaging efficace per la ricerca di lesioni osteolitiche in tutti i distretti scheletrici, con una sensibilità del 70% e una specificità del 90%, con particolare accuratezza nella valutazione del rachide e del bacino. Essa presenta diversi vantaggi, tra cui la facile disponibilità in gran parte dei centri, i costi contenuti rispetto a metodiche che valutino separatamente i diversi distretti corporei, la rapidità di acquisizione delle immagini, le basse dosi di radiazioni, generalmente pari a 3.2-4.8 mSV, cui è esposto il paziente [33, 32]. Inoltre, i risultati di un recente studio hanno mostrato come la WBLDCT sia una tecnica utile per la valutazione non solo delle lesioni osteolitiche ma anche del coinvolgimento midollare a seconda del pattern di attenuazione periferica [34].

Le raccomandazioni dell'IMWG prevedono l'utilizzo della WBLDCT in caso di sospetta MGUS, mieloma smoldering, mieloma sintomatico e in caso di sospetta recidiva di malattia [35].

6.1.2. 18F-FDG-PET/TC

La 18F-Fluorodeossiglucosio (18F)FDG-PET/TC è una tecnica di imaging funzionale, in grado di combinare l'aspetto metabolico fornito dalla PET con quello morfologico descritto in CT. Essa

rappresenta il gold standard per la valutazione di numerose patologie oncologiche ed ematologiche, in particolare dei linfomi; negli ultimi anni, la FDG-PET/TC ha acquisito un ruolo sempre più centrale nella valutazione strumentale del paziente con MM, grazie alla possibilità di studiare tutti i distretti scheletrici in un'unica sessione, in tempi contenuti, alla sensibilità nell'identificazione della malattia extramidollare ed, infine, alla capacità di distinguere lesioni metabolicamente attive e inattive.

Tecnicamente, essa prevede la somministrazione al paziente, che dovrà aver mantenuto il digiuno per almeno le sei ore antecedenti l'esame e aver sospeso eventuali farmaci antidiabetici, di un analogo del glucosio radiomarcato, in cui il gruppo idrossilico C2 è sostituito da un atomo di fluoro 18 ad emissione di positroni. Una volta somministrato per via endovenosa, il radiotracciante, insieme al glucosio, viene trasportato attraverso la membrana cellulare all'interno della cellula, dove una esochinasi intracitoplasmatica scinde la molecola in glucosio-6-fosfato e [18F]FDG-6 fosfato; quest'ultimo non viene ulteriormente metabolizzato e resta intrappolato all'interno della cellula, permettendo in questo modo di stimare in maniera accurata il gradiente metabolico delle lesioni. La valutazione metabolica si affianca all'acquisizione di immagini di correzione e attenuazione con al TC low dose [36]. L'interpretazione delle immagini si fonda sulla definizione del valore di captazione standardizzato (SUVmax), indice semi-quantitativo del metabolismo delle lesioni.

Nonostante l'elevata sensibilità della [18F]FDG-PET/TC, è necessario tenere in considerazione la possibilità di falsi positivi e falsi negativi. I risultati falsamente positivi possono essere dovuti ad artefatti, come la presenza di devices metallici, oppure a captazione aspecifica in loci di infiammazione e/o infezione, sedi di interventi chirurgici, aree di frattura e rimodellamento, o recente somministrazione di chemioterapia o fattore di crescita granulocitario. I falsi negativi, invece, possono essere legati ad iperglicemia, recente assunzione di steroide, lesioni craniche o prossime all'encefalo, oppure ad una impossibilità da parte delle cellule di captare il glucosio a causa di una ridotta espressione del trasportatore del glucosio GLUT-1.

Oltre al suo valore diagnostico, la [18F]FDG-PET/TC riveste anche un ruolo prognostico nel paziente con NDMM; è stato dimostrato come la presenza di almeno 3 lesioni focali in FDG-PET alla valutazione basale sia direttamente correlata alla presenza di fattori prognostici sfavorevoli (elevati beta2 microglobulina, LDH, PCR e profilo di alto rischio in GEP) e a una ridotta PFS e OS [37]. Inoltre, il numero di lesioni focali >3, il valore di SUVmax >4.2, la presenza di malattia

extramidollare è risultato significativamente associato con una ridotta PFS e OS in una popolazione di pazienti affetti da NDMM candidati a trapianto autologo [38].

La [18F]FDG-PET/TC è attualmente la tecnica di scelta secondo le raccomandazioni dell'IMWG per la valutazione della malattia extramidollare, della stadiazione del plasmocitoma solitario, e riveste inoltre un ruolo centrale nell'assessment scheletrico al baseline.

6.1.3. WB-MRI

La risonanza magnetica whole-body (WB-MRI) è una tecnica di imaging dotata di elevata sensibilità e specificità per lo studio dell'infiltrazione midollare da MM, basandosi sull'impiego di sequenze T1 e T2 pesate, con o senza mezzo di contrasto, in cui l'intensità del segnale dipende principalmente dalla composizione del tessuto rispetto alla quantità di acqua e contenuto adiposo [39]. Le sequenze T1 pesate sono le migliori per lo studio del midollo osseo grazie al suo elevato contenuto di grasso, che appare iperintenso rispetto ai muscoli e i dischi intervertebrali adiacenti; nelle sequenze T2 pesate il tessuto adiposo appare invece iso o ipointenso rispetto all'adipe sottocutaneo [39]. Il contrasto del midollo osseo rispetto alle strutture circostanti può essere aumentato utilizzando sequenze di soppressione del grasso quali le sequenze STIR (Short time inversion recovery), che consentono di annullare il segnale originato da tessuti con tempo di rilassamento longitudinale corto, come il grasso, applicando un tempo di inversione breve. Ne consegue che le lesioni scheletriche da mieloma multiplo convenzionalmente sono caratterizzate da iperintensità nelle sequenze STIR e ipointensità in quelle T1 pesate, con aumentata captazione del mezzo di contrasto in T1 [32]. I mezzi di contrasto utilizzati nel setting della MRI per il MM si basano sull'impiego di gadolinio, molecola relativamente inerte ma potenzialmente nefrotossica in pazienti con insufficienza renale al basale [40]; tuttavia, grazie alla sua elevata risoluzione e contrasto intrinseco dei tessuti studiati, la MRI non necessita in gran parte dei casi dell'impiego di mezzo di contrasto per lo studio scheletrico.

Le raccomandazioni dell'IMWG suggeriscono l'impiego della WB-MRI nella stadiazione del plasmocitoma solitario a partenza ossea, nel mieloma asintomatico per escludere la presenza di lesioni focali, nella gammopatia monoclonale di incerto significato e nel mieloma multiplo di nuova diagnosi in caso le indagini di primo impiego (LDWBCT o FDG-PET/TC) risultino negative e/o non dirimenti [35].

6.2. NUOVE TECNICHE DI IMAGING FUNZIONALE

6.2.1. DWI-MRI

La risonanza magnetica whole-body con sequenze pesate in diffusione per l'acqua libera (WB-DWI-MRI, o DWI-MRI) è una tecnica di imaging innovativa estremamente utile nello studio del midollo osseo grazie all'elevata sensibilità nel rilevare la densità cellulare, il contenuto relativo di adipe e tessuto emopoietico midollare, il contenuto d'acqua e la perfusione midollare. L'intensità del segnale della DWI-MRI è dovuta alla diffusione delle molecole d'acqua tra tessuti limitrofi; tale moto browniano è fortemente influenzato dalla cellularità dei tessuti, che, quando aumentata, come nel caso delle lesioni neoplastiche, limita la capacità di diffusione dell'acqua libera [41, 42]. Tecnicamente, le sequenze pesate in diffusione (DWI) prevedono l'applicazione, tra due impulsi di radiofrequenza a 90° e a 180° , di due gradienti di campo magnetico definiti "diffusion sensitizing gradients". L'intensità di tali gradienti può essere modulata in maniera tale da eliminare progressivamente gli effetti della pesatura T2 dell'immagine e incrementare la dipendenza dell'intensità del segnale dal fenomeno della diffusione. La coppia di gradienti è applicata preferibilmente lungo tre direzioni ortogonali (x,y,z), e, in base alla diffusibilità delle molecole indotte da tali gradienti, variano la saturazione e l'intensità del segnale: più una molecola è in grado di muoversi per movimenti diffusivi (diffusione libera) maggiore sarà la saturazione del segnale dopo l'applicazione dei gradienti di diffusione e quindi minore sarà l'intensità del segnale nell'immagine pesata in diffusione. Al contrario, minore è il grado di spostamento della molecola per movimenti diffusivi (diffusione ristretta) minore sarà il grado di saturazione del segnale indotta dalla coppia di gradienti, più elevata sarà l'intensità del segnale nell'immagine pesata in diffusione. Le sequenze DWI possono essere acquisite con diversi gradi di dipendenza del segnale dalla diffusione, a seconda dell'ampiezza, della durata di applicazione dei gradienti e sulla base dell'intervallo di tempo che li distanzia. Questi tre parametri possono essere riassunti in un indice quantitativo sintetico detto b-value espresso in sec/mm^2 . Se il b-value è pari a 0 sec/mm^2 il contributo della diffusione all'intensità del segnale è nullo e l'immagine sarà fondamentalmente una sequenza Spin Echo T2 pesata. Al crescere del b-value diminuisce progressivamente la pesatura in T2 dell'immagine ed aumenta progressivamente la pesatura in diffusione. Il b-value è scelto dall'operatore e varia generalmente tra 0-1000. Sino a valori di b500 il contributo della diffusione è modesto e prevalgono gli effetti T2, tra 500 e 700 si ottengono immagini moderatamente pesate in diffusione, le immagini ottenute con b 800-1000 sono fortemente pesate

in diffusione. Conoscendo l'intensità del segnale di un dato volume nelle immagini DWI ottenute con due diversi fattori b , è possibile risalire quantitativamente al coefficiente di diffusione apparente o ADC. I valori di ADC ottenuti vengono convertiti in scala di grigi o in mappe colorimetriche generando la cosiddetta mappa di ADC, che rappresenta un'immagine parametrica del coefficiente di diffusione, e può essere valutata qualitativamente o quantitativamente all'interno di regioni di interesse. Un volume con diffusione estremamente libera (es: un fluido) avrà un elevato segnale nelle immagini b_0 (effetto T2) basso segnale nelle immagini b_{1000} (diffusione libera) e mostrerà elevati valori di coefficiente di diffusione, quindi alto segnale nella mappa ADC. Per contro un volume con restrizione della diffusione (es: tessuto ipercellulare con membrane cellulari integre) avrà un'intensità segnale medio-alta nelle immagini b_0 , mostrerà un elevato segnale nelle immagini b_{1000} (in relazione alla restrizione della diffusione) e bassi valori di coefficiente di diffusione (basso segnale nella mappa di ADC) [43] .

La capacità della DWI-MRI di rilevare sia la presenza di lesioni focali che di malattia midollare diffusa in tutti i distretti corporei la rende una metodica estremamente interessante per la valutazione del paziente con mieloma multiplo sia al momento della diagnosi che dopo trattamento. Inoltre, evidenze recenti suggeriscono l'esistenza di una correlazione negativa dei livelli di ADC con il grado di infiltrazione midollare alla diagnosi [44], e hanno dimostrato come la variazione dei valori di ADC dopo trattamento correli con la risposta. In particolare, al termine della terapia, si osserva un incremento dei valori medi di ADC nei pazienti in cui è documentabile una risposta di malattia, mentre nessuna variazione significativa si osserva nei non responders [45]. Nelle fasi successive, invece, si assiste a un progressivo decremento dei valori di ADC, a causa del ripristino della normale quota di tessuto emopoietico e adipe a livello midollare [46]. Infine, un recente studio condotto su 107 pazienti con NDMM candidabili a trapianto ha mostrato come la persistenza di lesioni focali in DWI-MRI dopo ASCT rappresenti un fattore predittivo indipendente di ridotta sopravvivenza libera da malattia [47].

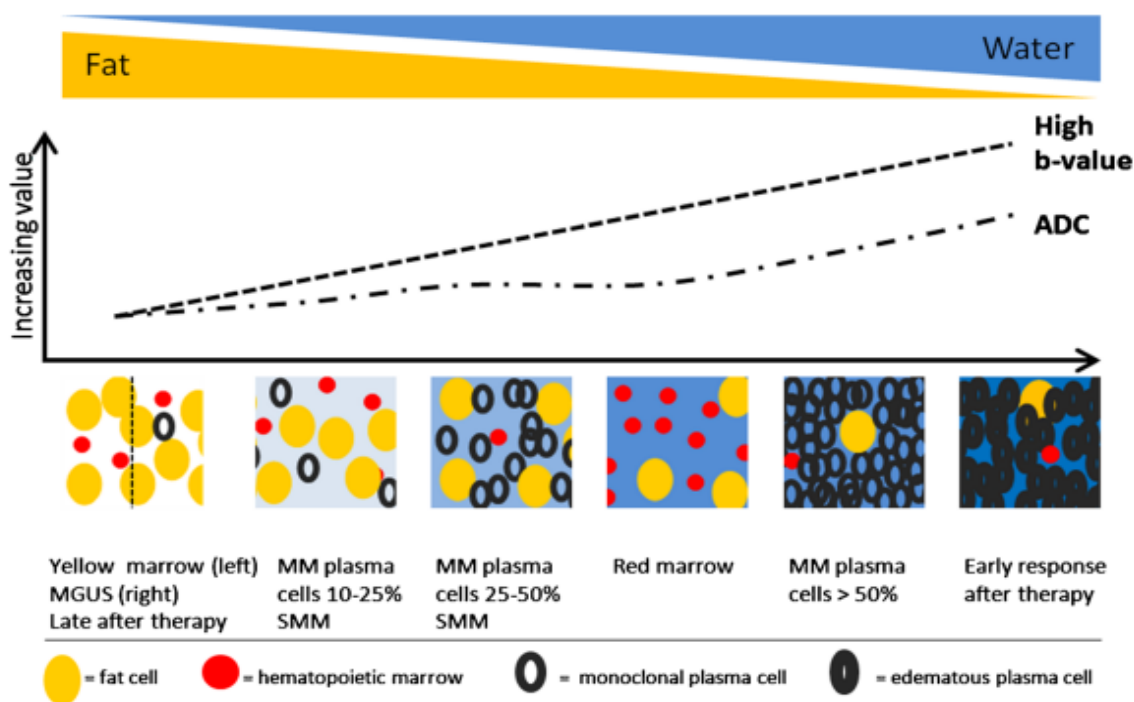


Fig.1 Adattata da MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings, Duotit 2016

7. TECNICHE DI IMAGING PER LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO E CRITERI DI STANDARDIZZAZIONE

La tecnica di imaging attualmente raccomandata dall'IMWG per la valutazione della risposta strumentale al trattamento è la [18F]FDG-PET/TC, grazie alla sua capacità di distinguere lesioni metabolicamente attive e inattive e di fornire una precisa caratterizzazione anatomica delle lesioni scheletriche e extramidollari. Inoltre, il suo impiego è preferito rispetto all'utilizzo di WB-MRI per un più alto tasso di falsi positivi in risonanza al termine del trattamento [27, 32]. Il ruolo prognostico della risposta strumentale con FDG-PET è stato dimostrato da diversi studi prospettici [48]. Uno studio condotto da Davies et al. ha dimostrato come, per pazienti affetti da NDMM con lesioni focali rilevabili al baseline, la risposta metabolica delle lesioni a 7 giorni dal termine della terapia di induzione costituisca un fattore prognostico favorevole, mentre la persistenza di positività PET a 7 giorni correlasse negativamente con gli outcomes di sopravvivenza PFS e OS [49]. Un successivo studio Italiano, condotto su una coorte di 192 pazienti affetti da NDMM trattati con terapia di induzione e doppio trapianto autologo di consolidamento, ha dimostrato come la

persistenza di lesioni focali captanti con un SUV max>4.2 al termine del trattamento rappresentasse un fattore predittivo di ridotta PFS [38], dato confermato successivamente su una coorte più ampia di 282 NDMM [50]. Infine, un ulteriore studio, il IFM2009 trial, condotto su una popolazione di 134 pazienti, i quali avevano ricevuto valutazione strumentale con FDG-PET e MRI al momento della diagnosi, a 3 mesi dall'inizio della terapia e, infine, prima del mantenimento, ha dimostrato come la negativizzazione dei reperti PET/TC sia a 3 mesi che al termine del trattamento producesse un impatto favorevole sugli indici di sopravvivenza. Tale dato non è stato riprodotto invece dall'applicazione della rivalutazione strumentale con MRI. Inoltre, nello stesso studio è stata analizzata la correlazione tra risposta strumentale e MRD midollare valutata con citofluorimetria multiparametrica, ed è emerso come la PFS fosse migliore nei pazienti che raggiungevano una risposta sia strumentale che midollare rispetto a pazienti che presentavano una persistente positività in uno dei due distretti; inoltre, tra i pazienti MRD positivi, quelli con PET positiva al termine del trattamento presentavano un outcome significativamente peggiore rispetto ai pazienti MRD e PET negativi [28].

Sulla scorta di tali dati l'IMWG ha pertanto raccomandato l'utilizzo della FDG-PET/TC per la valutazione della risposta strumentale al trattamento [31].

7.1. [18F]FDG-PET/TC

Nonostante la [18F]FDG-PET sia la metodica più sensibile e specifica per la valutazione strumentale della risposta al trattamento, i risultati ottenuti possono talvolta essere equivoci e difficili da interpretare. Possono, infatti, verificarsi dei falsi positivi e falsi negativi; inoltre, la mancanza di criteri standardizzati per l'interpretazione delle immagini rende difficoltosa una corretta valutazione della risposta al trattamento. In diversi studi sono stati applicati criteri semiquantitativi, in particolare le variazioni del SUVmax; esse possono risentire della qualità del radiotracciante, del tempo di captazione, delle variabili metaboliche associate al paziente, della dimensione delle lesioni, degli algoritmi di ricostruzione delle immagini e della tipologia di strumento [51]. Non è stato possibile, pertanto, raggiungere un consensus per la definizione di PET-positività e PET-negatività; ne consegue che i dati strumentali ottenuti nel contesto di diversi studi e in pratica clinica quotidiana risultino scarsamente riproducibili e non armonizzati. Sono state proposte numerose raccomandazioni per l'interpretazione della [18F]FDG-PET/TC nel MM; nel 2016 l'Italian nuclear medicine expert group ha proposto i criteri di standardizzazione IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET Use), di natura puramente descrittiva, per minimizzare

l'impatto che diverse tecnologie potrebbero esercitare sull'interpretazione delle immagini [52]. Le variabili descritte nell'ambito dei criteri IMPeTUs sono: lo stato metabolico del midollo osseo, il numero e la localizzazione delle lesioni focali PET-captanti, con o senza osteolisi alle immagini TC di correzione, presenza di malattia extramidollare, presenza di malattia paramidollare, infine presenza di frattura. Per l'interpretazione visiva dell'immagine vengono applicati i criteri di Deauville (Tabella 8).

DS	Descrizione
1	Nessuna captazione
2	$\leq$ captazione del pool ematico del mediastino
3	$>$ captazione del pool ematico del mediastino, $\leq$ captazione epatica
4	$>$ captazione epatica +10%
5	$>>$ captazione epatica (due volte o più)

Tabella 8. Criteri di Deauville.

Insieme al Deauville score (DS), vengono descritti nei criteri IMPeTUs: il numero, il sito e il carattere (litico o non) delle lesioni focali; il sito (nodale/extranodale) della malattia extramidollare, il sito della malattia paramidollare, la presenza o meno di fratture (Tabella 9).

Tipo di lesione	Localizzazione	Numero	Grading
Malattia midollare diffusa	Midollo osseo	-	Punteggio DS 1-5
Lesioni:	Cranio (Skull, S)	x=1 (no lesioni)	Punteggio DS 1-5
- Focali (F)	Rachide (Spine, SP)	x=2 (da 1 a 3 lesioni)	
	Extra-rachide (Extraspinal, ExP)	x=3 (da 4 a 10 lesioni)	
		x=4 (>10 lesioni)	
- Litiche (L)		x=1 (no lesioni)	
		x=2 (da 1 a 3 lesioni)	
		x=3 (da 4 a 10 lesioni)	
		x=4 (>10 lesioni)	
Fratture (Fr)	Almeno 1 sito		
Malattia paramidollare (PM)	Almeno 1 sito		
Malattia extramidollare (EM)	Almeno 1 sito	Nodale*/Extranodale** (N/EN)	Punteggio DS 1-5

*malattia nodale: cervicale (C), sopraclavicolare (SC), mediastinica (M), ascellare (Ax), retroperitoneale (Rp), mesenterica (Mes), inguinale (In)

** malattia extranodale: fegato (Li), Muscoli (Muss), Milza (Spl), altro (Oth)

Tabella 9. Criteri IMPeTUs. Adattato da Nanni C et al. [53]

I criteri IMPeTUs sono stati applicati in diversi studi clinici, che ne hanno dimostrato, oltre la riproducibilità, anche il valore prognostico, e hanno contribuito a stabilire i cut-off.

In primo luogo, uno studio di sottoanalisi condotto su 236 pazienti, arruolati in due studi prospettici randomizzati indipendenti di fase III (EMN02 e IMF2009), ha dimostrato come l'ottenimento di un FLs e BM DS ≤ 3 prima del mantenimento rappresenti un fattore predittivo di aumentata PFS e OS, e come tale valore di DS possa essere utilizzato quale cut-off rappresentativo per la definizione di PET-negatività dopo trattamento [54]. Sulla base di questi risultati, lo stesso gruppo ha in seguito formulato una proposta di revisione dei criteri di risposta PET al trattamento (Tabella 10) [55].

Risposta PET al trattamento	Criteri di risposta
Risposta metabolica completa (CMR)	Captazione $\leq$ epatica a livello midollare (BM) e delle lesioni focali (FLs) precedentemente identificate (incluse lesioni extra e paramidollari) (DS 1-3)
Risposta metabolica parziale	Riduzione del numero o della captazione del BM/FLs presenti al basale, ma persistenza di captazione $>$ a quella epatica (DS 4-5)
Malattia metabolica stabile	Nessuna variazione significativa del numero o della captazione del BM/FLs presenti all'esordio.
Progressione metabolica	Comparsa di nuove FLs rispetto al baseline

Tabella 10. Criteri standardizzati di risposta strumentale nel MM. Adattato da Zamagni et al. [55]

Infine, l'applicabilità e la validità dei criteri di Deauville [35] per la definizione di MRD PET/TC è stata confermata in una serie prospettica indipendente di pazienti con NDMM arruolati nello studio di fase II FORTE; da tale analisi è emersa una correlazione positiva statisticamente significativa tra la risposta strumentale valutata in PET e la risposta completa laboratoristica. Inoltre, è stata evidenziata una buona concordanza tra MRD negatività midollare valutata con MFC (sensibilità 10^{-5}) e la risposta strumentale PET, sia sulla malattia midollare diffusa (concordanza 94%), che sulle lesioni focali (concordanza 63%) [56].

7.2. WB-MRI e DWI-MRI

La WB-MRI, inclusa la DWI-MRI, è attualmente riconosciuta come la tecnica più sensibile per l'imaging del midollo osseo [57, 58]; essa inoltre consente lo studio simultaneo di tutti i segmenti scheletrici in una unica seduta [59], non prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, identifica eventuali complicanze quali lesioni scheletriche con associata compressione del canale [60]. L'IMWG raccomanda la WB-MRI come metodica di prima scelta nel paziente con mieloma smoldering e con plasmocitoma solitario osseo [35], e la British Society of Hematology ne

raccomanda l'utilizzo in tutti i pazienti con mieloma multiplo sia di nuova diagnosi, sia per il monitoraggio della risposta dei pazienti con mieloma oligo secernente o non secernente, e nei casi di malattia extramidollare [61].

Finora, tuttavia, la mancanza di linee guida definite circa l'acquisizione delle immagini, l'interpretazione e la descrizione delle stesse ha reso i risultati prodotti all'interno di studi clinici e in pratica clinica quotidiani poco uniformi e difficilmente confrontabili.

Vista la sempre crescente importanza della WB-MRI e l'introduzione di tecniche funzionali innovative quali la DWI-MRI, è apparsa necessaria la condivisione di criteri standardizzati e riproducibili.

Pertanto, a partire dalle linee guida Metastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer, o MET-RADS, recentemente pubblicate, sull'uso della WB-MRI per la valutazione delle metastasi [62], sono state prodotte da un gruppo internazionale di esperti le raccomandazioni Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS), progettate per promuovere la standardizzazione e ridurre le variazioni nell'acquisizione e nell'interpretazione delle immagini, e fornire una guida per la refertazione della WB-MRI nel MM [63].

Il protocollo utilizzato per lo sviluppo dei criteri My-RADS prevedeva l'acquisizione combinata di sequenze morfologiche e di almeno una sequenza di imaging funzionale. In primo luogo venivano eseguite scansioni del rachide in toto per ottenere sequenze sia T1 che T2 pesate (in alternativa a queste ultime potevano essere utilizzate sequenze STIR o in soppressione del grasso); successivamente, venivano acquisite, sul piano assiale ed eventualmente anche coronale, sequenze T1 pesate e sequenze pesate in diffusione dell'acqua libera per tutti i segmenti scheletrici, applicando da 2 (50-100 sec/mm² e 800-900 sec/mm²) a 3 (50-100 sec/mm², 500-600 sec/mm² e 800-900 sec/mm²) b-values. Per tutte le aree positive in DWI veniva poi calcolato il coefficiente apparente di diffusione (ADC).

La descrizione dei reperti WB-MRI, ottenuti dall'applicazione della WB-MRI, doveva includere: il pattern di coinvolgimento midollare dei diversi distretti esaminati (focale, diffuso, focale su diffuso, micronodulare o variegato a sale e pepe), la presenza o meno di fratture, e se presenti la natura infiltrativa o da carico delle stesse, il numero e la dimensione delle lesioni, infine la categoria RAC nella valutazione della risposta al trattamento (Tabella 11).

RAC	Localizzazione	Descrizione
1: risposta altamente probabile	Tessuti molli	Compatibile con RECIST v1.1 per risposta
	Scheletro	5. Ripristino del normale contenuto di grasso in aree precedentemente infiltrate da malattia focale/diffusa 6. Riduzione inequivocabile di numero e dimensione delle lesioni focali 7. Riconversione di midollo diffusamente infiltrato in noduli definiti, con evidenza di riduzione del burden tumorale 8. Riduzione delle lesioni dei tessuti molli associate alla malattia scheletrica. 9. Comparsa di grasso intra-peritumorale all'interno o intorno alle lesioni focali 10. Incremento dell'ADC delle lesioni da $<1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$ a $>1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$ 11. Incremento $\geq 40\%$ dell'ADC dal valore baseline con corrispondente normalizzazione del b-value.
2: Risposta probabile	Tessuti molli	Reperti che non rientrano nella categoria RACIST v1.1 della risposta completa o parziale
	Osso	Miglioramento del quadro che non raggiunge i criteri RAC1, ad esempio: 12. Modesta riduzione del numero e delle dimensioni delle lesioni focali; 13. Incremento dell'ADC delle lesioni da $<1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ a $<1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$. 14. Incremento dell'ADC dal 10 al 40% con corrispondente riduzione del b-value.
3: Stabile	Tutti i distretti	Nessun cambiamento osservabile
4: Progressione probabile	Tessuti molli	Reperti che non rientrano nella categoria RACIST v1.1 della progressione.
	Osso	15. Evidente peggioramento del quadro strumentale, che non rientra nella categoria RAC5 16. Dubbia comparsa di nuove lesioni. 17. Nessuna riduzione dimensionale delle lesioni ma aumento dell'intensità del segnale con b-value elevato. 18. Ricaduta di malattia: ricomparsa di lesioni presenti al basale poi negativizzate con la terapia o aumento dimensionale di lesioni parzialmente regredite/stabilizzate con il trattamento. 19. Comparsa di lesioni intracanalari occupanti spazio non associate a sintomatologia neurologica e non richiedenti terapia radiante.
5: Progressione molto probabile	Tessuti molli	Progressione che rientra inequivocabilmente nei criteri RACIST v. di progressione.
	Osso	20. Comparsa di nuove fratture in aree a rischio e/o compressione midollare richiedente trattamento chirurgico o radiante. 21. Comparsa inequivocabile di nuove lesioni (da 5 a 10 mm) o diffusa infiltrazione midollare in aree precedentemente non interessate. 22. Aumento inequivocabile di numero o dimensione delle lesioni. 23. Evoluzione delle lesioni da focali a malattia diffusa. 24. Comparsa/aumento di lesioni paramidollari. 25. Comparsa di nuove lesioni/aree di aumentata intensità alle sequenze con alto b-value con valori di ADC tra $600-1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$.

Tabella 11. Criteri di risposta MRI al trattamento nel Mieloma Multiplo (MY-RADS). Adattato da Messiou et al. [63]

8. TERAPIA

Lo scenario terapeutico del Mieloma Multiplo è in costante evoluzione, grazie all'introduzione, negli ultimi anni, di molecole innovative e di nuove combinazioni farmacologiche.

I farmaci attualmente approvati per il Mieloma Multiplo possono essere classificati, in base al meccanismo d'azione che sottende il loro effetto terapeutico, in diverse classi:

- **Immunomodulatori (IMiDs)**: includono Talidomide, Lenalidomide e Pomalidomide, esercitano un effetto anti-neoangiogenico, immunomodulatorio e antinfiammatorio inibendo l'attività del TNF- α ; [64] possono causare citotossicità diretta inducendo danno al DNA mediato dalla produzione di radicali liberi [65]. Essi, inoltre, legano Cereblon e attivano la Cereblon 3 ligasi, determinando degradazione di due fattori trascrizionali per i linfociti B, IKZF1 e IKZF3. Questo ultimo meccanismo d'azione è alla base dello sviluppo dei **CELMoDs** (Cereblon E3 ligase modulators), di cui fanno parte Ixazomib e Pomalidomide, che presentano una più alta affinità di legame con Cereblon, amplificandone gli effetti terapeutici [66].
- **Inibitori del proteasoma (PIs)**: includono Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib. Uno dei principali effetti anti-mieloma consiste nel blocco della subunità proteolitica β del proteasoma, con conseguente inibizione del segnale di sopravvivenza cellulare, potenziamento del segnale pro-apoptotico, e aumento dello stress ossidativo [67].
- **Anticorpi monoclonali**: fanno parte di questa categoria gli anticorpi anti-CD38 Daratumumab e Isatuximab e anti-SLAMF7 Elotuzumab. Esplicano la loro azione attraverso meccanismi di citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC), fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP) e citotossicità complemento mediata (CDC), che attiva la cascata proteolitica [68].
- **Anticorpi coniugati**: appartiene a tale classe Belantamab-Mafodotin, anticorpo monoclonale anti-BCMA coniugato con monometil auristatina-F (MMAF). Una volta internalizzato all'interno della cellula, MMAF esplica la sua azione attraverso inibizione della polimerizzazione della tubulina, determinando arresto del ciclo cellulare al checkpoint G2/M, con conseguente induzione dell'apoptosi cellulare [69].
- **Anticorpi bispecifici (BiAbs) e Bispecific T-cell engagers (BiTes)**: le due categorie differiscono per la struttura, essendo i BiAbs anticorpi interi ingegnerizzati, mentre i BiTes sono proteine ricombinanti composte da due frammenti variabili di anticorpi a catena

singola. Entrambi esercitano un effetto immuno-terapeutico legando contemporaneamente le cellule tumorali e le cellule effettrici del sistema immunitario, con conseguente attivazione e proliferazione T cellulare e lisi tumorale [70]. Di tale classe fanno parte Teclistamab e Eltranatamab (BCMA x CD3) e Talquetamab (GPRC5D x CD3).

- **Chimeric antigen receptor T cells (CAR-T):** sono prodotti a partire dai linfociti autologhi del paziente, che vengono modificati in vitro per riconoscere e legare gli antigeni tumorali sulla plasmacellula, attivandosi nei confronti delle cellule della malattia [71]. I due prodotti attualmente approvati FDA e EMA sono idecabtagene vicleucel e ciltacabtagene autoleucel, entrambi rivolti contro il BCMA [72].

8.1. TERAPIA DI PRIMA LINEA

Nella scelta della terapia di prima linea del paziente affetto da Mieloma Multiplo di nuova diagnosi (NDMM) in primo luogo è necessario stabilire l'eleggibilità o meno del paziente a trapianto autologo, prendendo in considerazione numerosi fattori, quali l'età del paziente, le comorbidità, lo stato di malattia.

8.1.1. TERAPIA DEL PAZIENTE ELEGGIBILE A TRAPIANTO

Per pazienti fit, di età inferiore a 70 anni, senza comorbidità significative, la terapia di prima scelta consiste in una fase di induzione, seguita da mobilizzazione e raccolta di cellule staminali emopoietiche autologhe (CSE), successivamente chemioterapia ad alte dosi con supporto di CSE (trapianto autologo, ASCT), una eventuale fase di consolidamento, infine mantenimento con Lenalidomide [73].

La fase di induzione prevede l'impiego di una combinazione di tre o quattro farmaci. Lo standard of care è stato per anni rappresentato dalla tripletta Bortezomib-Talidomide-Desametasone (VTD); più recentemente, tuttavia, due studi multicentrici randomizzati CASSIOPEIA e GRIFFIN hanno dimostrato come l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti CD38 Daratumumab alla tripletta VTD e VRd, rispettivamente, in fase di induzione, seguita da un singolo trapianto autologo, una fase di consolidamento e successivamente mantenimento, sia in grado di produrre un vantaggio significativo in termini di PFS rispetto all'impiego del regime a tre farmaci [74, 75].

Sulla scorta di questi risultati, la quadrupletta DaraVTD è stata approvata da EMA e rappresenta attualmente il nuovo standard of care per la terapia di induzione del paziente TENDMM.

Le strategie di mobilitazione delle CSE autologhe si basano sull'impiego di fattore di crescita granulocitario (G-CSF), preceduto o meno dalla somministrazione di chemioterapia mobilizzante con Ciclofosfamide 2-4 gr/m². In caso di inadeguata mobilitazione (CD34+ <20/μL dopo 4-5 giorni di stimolazione con G-CSF) è possibile ricorrere all'impiego di Plerixafor, il quale, bloccando reversibilmente il CXCR-4, inibisce il legame con SDF-1, determinando un rilascio in circolo dei progenitori emopoietici.

Il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT) prevede la somministrazione di Melphalan 200 mg/m² (140 mg/m² in caso di eGRF <60 ml/min), seguito da reinfusione di cellule staminali emopoietiche. L'efficacia di un secondo trapianto autologo, eseguito a distanza di 3-6 mesi dal precedente, è stato studiato nell'ambito di studi clinici, di cui il principale è lo studio di fase III EMN02/HO95, dal quale è emerso come il secondo trapianto arrechi un beneficio in termini di PFS e OS, in particolare nel caso di pazienti affetti da mieloma ad alto rischio citogenetico e con elevato R-ISS alla diagnosi [76].

La fase di consolidamento prevede l'utilizzo di ulteriori 2 cicli della terapia impiegata in induzione a distanza di circa 3 mesi dal trapianto autologo.

Infine, la fase di mantenimento prevede l'impiego di Lenalidomide, considerata attualmente lo standard of care per il mantenimento post-trapianto sulla scorta dei risultati di due grandi studi randomizzati, nei quali Lenalidomide ha dimostrato un miglioramento di PFS e OS rispetto al placebo [77, 78].

8.1.2. TERAPIA DEL PAZIENTE NON ELEGGIBILE A TRAPIANTO

La terapia di prima linea del paziente affetto da Mieloma Multiplo non candidabile a trapianto è stata basata fino al 2019 sull'impiego farmaci immunomodulanti, secondo lo schema Lenalidomide-Desametasone (Rd), o inibitori del proteasoma, utilizzati nello schema Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP), in regimi di doppia o tripla combinazione, rispettivamente.

Successivamente, uno studio di fase III condotto su 525 pazienti affetti da NDMM ha confrontato il regime Lenalidomide-desametasone con Bortezomib-Lenalidomide-Desametasone (VRd), dimostrando la superiorità di quest'ultimo in termini di PFS e OS [79]; pertanto, nell'aprile 2019 lo schema di combinazione VRd è stato approvato da EMA per la terapia di prima linea del paziente affetto da mieloma multiplo non eleggibile a trapianto.

Più recentemente, sono stati condotti due ampi studi di fase III, che hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 Daratumumab allo standard of care Rd e VMP.

Nello studio di fase III ALCYONE, 706 pazienti, affetti da NDMM non eleggibili a trapianto, sono stati randomizzati a ricevere terapia di prima linea con DaraVMP o VMP per 9 cicli; nel braccio DaraVMP, Daratumumab è stato proseguito fino a progressione. I risultati dello studio hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza in termini di PFS e OS per i pazienti arruolati trattati secondo schema DaraVMP rispetto a VMP [80].

Nello studio di fase III MAIA, 737 pazienti, affetti da NDMM non eleggibili a trapianto, sono stati randomizzati a ricevere terapia di prima linea con DaraRd o Rd, entrambi regimi continuativi fino a intolleranza o progressione. I risultati dello studio hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza in termini di PFS per i pazienti arruolati trattati secondo schema DaraRd rispetto a Rd, con una OS non raggiunta ad un follow up di 64 mesi [81].

Sulla scorta dei risultati sopra riportati, EMA ha approvato nell'ottobre 2019 DaraVMP e DaraRd per la terapia di prima linea dei pazienti non candidabili a trapianto; rappresentano i regimi attualmente raccomandati dalle linee guida EHA-ESMO (Figura 2) [73].

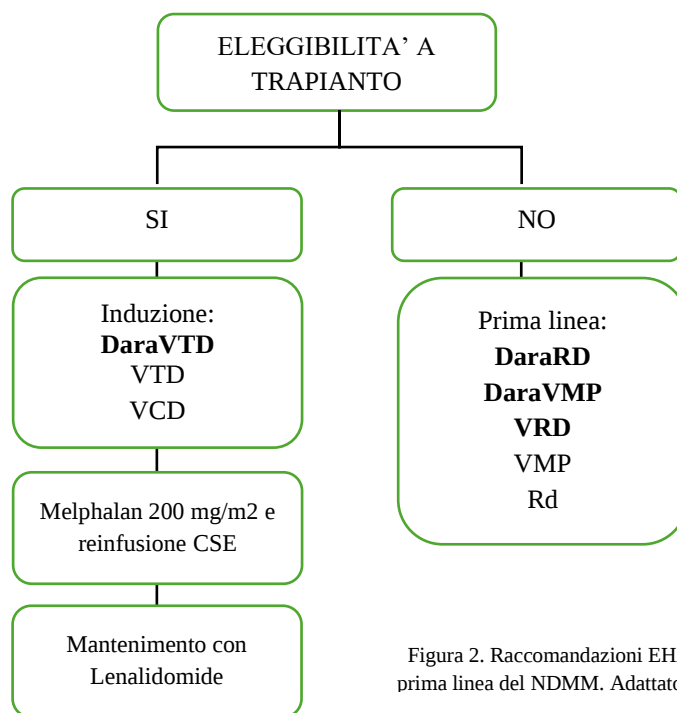


Figura 2. Raccomandazioni EHA-ESMO per la terapia di prima linea del NDMM. Adattato da Dimopoulos et al. [73]

8.2. TERAPIA DEL MIELOMA RICADUTO/REFRATTARIO

La terapia del mieloma multiplo ricaduto/refrattario (RRMM) prevede l'impiego di diverse combinazioni farmacologiche, la cui scelta è guidata caso per caso da diversi fattori, quali l'intervallo di tempo intercorso dall'ultimo trattamento, la risposta alle precedenti terapie, l'aggressività della malattia alla ricaduta e il performance status [18].

Le terapie ≥ 2 linea consistono in triplete farmacologiche che includano almeno due farmaci a cui il paziente non risulti refrattario.

I pazienti che con il trapianto autologo abbiano raggiunto una risposta completa duratura (almeno 36 mesi) possono essere considerati per una seconda procedura trapiantologica alla prima ricaduta. Nei pazienti che non siano candidabili a un trapianto autologo di salvataggio, la seconda linea di terapia dovrebbe basarsi sull'impiego di regimi Lenalidomide-based, quali Carfilzomib-Lenalidomide-desametasone (KRd), Daratumumab-Lenalidomide-desametasone (DaraRd), Ixazomib-Lenalidomide-desametasone (IRd), o Elotuzumab-Lenalidomide-desametasone (EloRd) nei pazienti trattati in prima linea con schemi terapeutici contenenti Bortezomib, senza Lenalidomide o Daratumumab.

I pazienti anziani ricaduti dopo DaraRd, oppure giovani ricaduti dopo Lenalidomide di mantenimento, sono candidati a terapia di seconda linea con Pomalidomide-Bortezomib-Desametasone (PVd), Daratumumab-Carfilzomib-desametasone (DaraKd) o Isatuximab-Carfilzomib-desametasone (IsaKd) (questi ultimi due regimi sono preferiti nei pazienti refrattari anche a Bortezomib).

Per le ricadute successive alla prima, le opzioni terapeutiche sono più limitate.

Per i pazienti che siano esposti o refrattari a Bortezomib e Lenalidomide e che siano stati trattati con anticorpi monoclonali anti CD38, DaraKd o IsaKd sono possibili opzioni.

Per pazienti che siano refrattari ad almeno 2 linee di terapia, inclusa Lenalidomide e un inibitore del proteasoma, sono disponibili le combinazioni Elotuzumab-Pomalidomide-desametasone (EloPD) e Isatuximab-Pomalidomide-desametasone (IsaPd).

Per pazienti triplo-refrattari (a immunomodulanti, inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali) le opzioni terapeutiche includono l'utilizzo di Belantamab Mafodotin o la combinazione Selinexor (inibitore dell'exportina 1) con desametasone $\pm$ Bortezomib (SVd o Sd) [73].

I farmaci di più recente introduzione per il RRMM sono gli anticorpi bispecifici e le cellule CAR-T.

Attualmente sono disponibili due anticorpi bispecifici anti-BCMA, teclistamab e elranatanab per pazienti che abbiano ricevuto almeno 4 linee precedenti di terapia, e un anticorpo anti GPRC5D, talquetamab, opzione percorribile nei pazienti trattati in precedenza con farmaci anti-BCMA. Tali molecole presentano il vantaggio di essere prontamente disponibili per i pazienti con forme di ricaduta aggressiva.

Idecabtagene vicleucel (ide-cel) e ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) sono i due costrutti CAR-T diretti contro il BCMA al momento disponibili nel setting del mieloma multiplo ricaduto/refrattario; nel 2023 entrambi hanno ricevuto approvazione EMA, con indicazione nell'ambito del RRMM dopo tre linee di terapia, compresi un anticorpo monoclonale anti CD38, un immunomodulante e un inibitore del proteasoma [18].

9. SIGNIFICATO DEL PROGETTO DI RICERCA

La malattia scheletrica rappresenta una delle presentazioni cliniche più frequenti del mieloma multiplo, con un'incidenza riportata pari a circa l'80% al momento della diagnosi, percentuale che aumenta nelle forme ricadute/refrattarie [82]. Pertanto, la corretta identificazione della patologia scheletrica, con tecniche di imaging quanto più sensibili e specifiche, è di fondamentale importanza; tra le metodiche maggiormente impiegate in tale setting figura la PET-TC con 18F-Fluorodeossiglucosio (FDG), in quanto dotata di elevata sensibilità, pari all'85-90%, per l'identificazione delle lesioni focali, della malattia para ed extramidollare, ed infine per la definizione della malattia midollare diffusa non focale. L'impiego della FDG-PET è attualmente raccomandato dalle linee guida dell'International Myeloma Working Group per l'identificazione della malattia scheletrica alla diagnosi, per la stadiazione del plasmocitoma solitario scheletrico, inoltre per la valutazione strumentale di risposta al trattamento e la definizione della malattia minima residua strumentale [35]. Nonostante la sua elevata sensibilità, la FDG-PET può, tuttavia, risultare falsamente negativa nel 10-15% dei casi. I motivi di tale comportamento non sono al momento definiti in maniera univoca, ma uno dei meccanismi imputati sembra essere la ridotta espressione da parte delle plasmacellule patologiche di Esochinasi 2, enzima coinvolto nelle prime tappe della glicolisi.

In questo setting di pazienti, pertanto, la FDG-PET non rappresenta la metodica migliore per la definizione del coinvolgimento osseo da mieloma multiplo; tuttavia, l'utilizzo di tecniche di imaging innovative, impiegate in maniera alternativa o complementare alla FDG-PET, potrebbe consentire una più precisa identificazione della malattia scheletrica, sia al momento della diagnosi che nella valutazione della risposta al trattamento, favorendo la corretta gestione clinica del paziente. Il presente progetto di ricerca si pone quale scopo la valutazione dell'efficacia di due tecniche di imaging innovative, 68Ga-PSMA-PET (PSMA-PET) e DWI-WB-MRI (WB-MRI), per l'assessment scheletrico del paziente affetto da mieloma multiplo di nuova diagnosi, confrontate con il gold-standard FDG-PET, applicate al momento della stadiazione e al time point post-terapia o pre-mantenimento.

Inoltre, una parte del progetto è stata dedicata a valutare la correlazione tra malattia minima residua (MRD) midollare e strumentale (eseguita con metodica FDG-PET) e l'impatto che tali parametri esercitano sull'outcome in termini di OS e PFS.

10. Ga-PSMA-PET/TC vs FDG-PET/TC

10.1. PREMESSA

La 18F-FDG-PET/TC rappresenta una delle metodiche maggiormente utilizzate per la definizione della malattia scheletrica del paziente con mieloma multiplo, in quanto combina l'aspetto funzionale della PET con la valutazione morfologica della CT [83]. Tale caratteristica la rende una tecnica particolarmente idonea alla valutazione della malattia extramidollare [84]. Attualmente, viene riportata in letteratura una sensibilità della FDG-PET nel setting del mieloma multiplo pari a circa l'85-90% [27]; tuttavia, nel 10-15% dei casi la FDG-PET può risultare falsamente negativa. I fattori che possono concorrere alla falsa negatività sono numerosi (iperglicemia, utilizzo di steroide, prossimità delle lesioni al cranio); di recente, due studi indipendenti hanno dimostrato come una ridotta espressione di esochinasi 2 intracellulare, enzima coinvolto nei primi passaggi della glicolisi, sia associata ad un'incidenza di falsi negativi FDG-PET nel mieloma multiplo di nuova diagnosi pari al 11% [85, 86].

Tali evidenze hanno determinato il sorgere di grande interesse circa l'utilizzo di radiotraccianti alternativi nella valutazione scheletrica del mieloma multiplo; tra i radiotraccianti finora impiegati nell'ambito di studi clinici figurano la 11-Metionina [87], la colina [88], 11C-Acetato [89], mentre dati di preclinica sono attualmente disponibili per l'antigene murino anti-CD138 marcato con ⁶⁴Cu [90], [18F]Fludarabina [91].

10.2. OBIETTIVI

Il presente studio prospettico, non farmacologico, si pone quale scopo la valutazione dell'efficacia della 68[Ga]PSMA-PET/TC nell'identificazione della malattia scheletrica nel paziente con mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM), confrontata con il gold-standard [18F]FDG-PET/TC.

10.3. MATERIALI E METODI

Dal novembre 2021 all'aprile 2024 sono stati arruolati 50 pazienti affetti da NDMM, i quali hanno ricevuto, al momento della diagnosi, valutazione strumentale con PSMA-PET e FDG-PET, effettuate ad un massimo di 14 giorni di distanza. Le due metodiche sono state confrontate in termini di numero di lesioni focali (FLs), lesioni paramidollari (PMLs), gradiente metabolico (SUV max) e captazione midollare diffusa (BM).

10.4. ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi descrittiva per tutte le variabili in studio. Le variabili distribuite in modo continuo sono state descritte utilizzando misure di tendenza centrale, quali media e mediana, e misure di dispersione, quale il range interquartile (IQR), mentre le variabili con una distribuzione discreta sono state riportate con le loro frequenze assolute e relative.

La relazione tra le variabili qualitative è stata valutata mediante l'uso del test di indipendenza χ^2 e del test T di Student, ove appropriato.

Il livello di significatività per tutte le analisi è stato fissato a 0.05 (C.I. 95%).

L'analisi dei dati è stata eseguita in SPSS (IBM, v 25.0).

10.5. RISULTATI

Dei 50 pazienti arruolati, il 100% (n=50) era affetto da mieloma multiplo sintomatico, richiedente terapia ematologica; 33 pazienti (66%) risultavano eleggibili a trapianto e sono stati trattati secondo schema Bortezomib-Talidomide e Desametasone (VTD) (n=1, 2%), Daratumumab-VTD (n=28, 56%) o Daratumumab-VRD (n=5, 10%), nell'ambito di un programma terapeutico comprensivo di una fase di induzione, successivamente mobilitazione e raccolta di CSE, seguita da chemioterapia ad alte dosi con supporto di CSE, quindi una fase di consolidamento e infine mantenimento; 15 pazienti (30%), non idonei a ricevere trapianto autologo, hanno ricevuto terapia di combinazione con Daratumumab-Lenalidomide e Desametasone, regime continuativo fino a intolleranza o progressione. 1 paziente (2%) è deceduto per evento infettivo prima di intraprendere terapia specifica.

L'età mediana della popolazione era pari a 66 anni [47-78], e la distribuzione tra i due sessi risultava pressochè sovrapponibile [M=26 (25%), F 24 (48%)].

Il rischio citogenetico è risultato valutabile in 39/50 pazienti, di cui 20 (51.2%) presentavano rischio standard, mentre i restanti 19 (48.7%) mostravano un alto rischio citogenetico alla diagnosi (30.7% single hit, 18% double/triple hit) (Tabella 12).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti al momento della diagnosi a valutazione strumentale con entrambe le metodiche PSMA-PET e FDG-PET. L'analisi comparativa delle due tecniche ha mostrato concordanza in 38 pazienti (76%) dei casi e discordanza nei restanti 12 casi (24%) (p .00004). Nei casi concordi (n=38), le indagini strumentali sono risultate entrambe negative nel 34% (n=17) e entrambe positive nel 42% (n=21) dei casi.

CARATTERISTICHE	N = 50
Età mediana, anni	66 [47-78]
Sesso:	
Maschi, N (%)	26 (52)
Femmine, N (%)	24 (48)
Eleggibilità a trapianto, N (%):	
TE	34 (68)
TIE	15 (30)
Non trattati	1 (2)
R-ISS, N (%):	
I	15 (30)
II	20 (40)
III	4 (8)
Not evaluable	11 (22)
Rischio citogenetico, (disponibile per 39 NDMM pts) N (%):	
Standard risk	20 (51.2)
High risk*	19 (48.7)
Single hit	12 (30.7)
Double / triple hit	7 (18)

*alto rischio definito come: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p, gain(1q), del(1p).

Tabella 12. PSMA-PET vs FDG-PET: Caratteristiche dei pazienti

Nei casi di doppia positività (n=21), i due traccianti FDG e PSMA hanno identificato le stesse lesioni per numero e localizzazione in 9 pazienti (18%), mentre in 6 casi (12%) la FDG-PET ha mostrato un maggior numero e in 5 casi (10%) un numero inferiore di siti coinvolti rispetto alla PSMA-PET; in 1 caso (2%) le lesioni rilevate dalle due metodiche sono risultate differenti per sito e gradiente metabolico.

Nei casi di discordanza (n=12), la FDG-PET è risultata positiva in 11 pazienti (22%) con PSMA-negativa, mentre in 1 caso (1%) la PSMA-PET ha mostrato esito positivo a fronte di una FDG-PET negativa (Tabella 13).

Analizzando la capacità di identificazione delle FLs e PML, sono state rilevate in totale 303 lesioni ipercaptanti (FLs 290, PML 13); la FDG-PET ha rilevato il 93% delle FLs individuate (n=271) e il 100% delle PML (n=13), mentre la PSMA-PET è risultata positiva nel 31% delle FLs (n=90) e nel 92% delle PML (n=12). La captazione midollare diffusa è stata riscontrata in 17 pazienti sottoposti a FDG-PET, e di essi solo 6 risultavano positivi in PSMA-PET. Il SUVmax mediano è pari a 5.7 (2.3-25) con FDG e 5.25 (3.5-7.22) con PSMA per le FLs, e pari a 5.45 (3.3-11.8) con FDG e 4.7 (3.5-9.1) con PSMA per le PML (Tabella 14).

	PSMA-PET	FDG-PET	N (%)
Concordanza n=38 (76%)	Negativa	Negativa	17 (34)
	Positiva	Positiva	21 (42)*
Discordanza n=12 (24%)	Positiva	Negativa	1 (2)
	Negativa	Positiva	11 (22)

*FDG=PSMA N=9, FDG>PSMA N=6, FDG<PSMA N=5, FDG ≠ PSMA N=1

Tabella 13. PSMA-PET vs FDG-PET: concordanza e discordanza

	Totale, N	FDG-PET	PSMA-PET	p-value
Lesioni focali, N (%)	290	271 (93)	90 (31)	0.25
Lesioni paramidollari, N (%)	13	13 (100)	12 (92)	0.9
Malattia extramidollare, N (%)	0	/	/	/
Captazione midollare diffusa, N (%)	17	17 (100)	6 (35)	0.019
FLs, median SUVmax	-	5.7 [2.3-25]	5.25 [3.5-7.22]	
PMLs median SUVmax	-	5.45 [3.3-11.8]	4.7 [3.5-9.1]	

Tabella 14. FDG-PET vs PSMA-PET: capacità di indentificazione di FLs, PMLs, BM e EMD

10.6. DISCUSSIONE

La PET-PSMA è una metodica già nota in ambito urologico, essendo impiegata per la stadiazione e valutazione della risposta al trattamento del paziente affetto da carcinoma prostatico [92]. Negli ultimi anni il suo utilizzo è stato testato nel contesto di diverse neoplasie solide, quali il tumore a cellule chiare del rene, l'epatocarcinoma e il glioma, con risultati preliminari incoraggianti [93]. Il meccanismo alla base della potenziale utilità del PSMA quale radiotracciante in ambito extra urologico sembra risiedere nell'espressione dell'antigene prostatico specifico da parte delle cellule endoteliali, coinvolte nel processo di neoangiogenesi tumorale [94]

Nel Mieloma Multiplo l'impiego della PSMA-PET è riportato in alcuni case reports e studiato su piccole casistiche di pazienti, con risultati promettenti [95, 96, 97].

Il presente studio è stato condotto analizzando la performance diagnostica della PSMA-PET confrontata con FDG-PET, con l'obiettivo di testarne l'efficacia e l'eventuale complementarità.

Sono stati arruolati 50 pazienti, tutti affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi, sottoposti a valutazione strumentale con doppia metodica FDG-PET e PSMA-PET al momento della diagnosi, con un intervallo di tempo tra l'esecuzione dei due esami di massimo 14 giorni. Nel 24% dei casi i risultati ottenuti sono risultati discordi, con una netta prevalenza dei casi di positività FDG e negatività PSMA (22%), e solo un caso di positività PSMA (una singola lesione focale senza corrispettivo TC) con FDG negatività (2%). Anche nei casi di concordanza, le due metodiche non sono risultate del tutto sovrapponibili, in quanto il numero e il gradiente delle lesioni identificate differivano nel 24% dei casi di doppia positività. La PET-FDG ha rilevato un numero maggiore di FLs, seppur non statisticamente significativo, mentre FDG-PET e PSMA-PET sono risultate pressochè sovrapponibili nell'identificazione delle lesioni paramidollari. La captazione midollare diffusa è stata invece maggiormente riscontrata in FDG-PET rispetto alla PSMA-PET.

In conclusione, la PSMA-PET non sembra rappresentare una valida alternativa al gold standard FDG-PET per la valutazione della malattia scheletrica del paziente affetto da mieloma multiplo di nuova diagnosi; non sono noti dati circa il potenziale ruolo del PSMA nelle fasi più avanzate di malattia.

11. WB-DWI-MRI vs FDG-PET/TC

11.1. PREMESSA

La WB-MRI è una delle tecniche diagnostiche maggiormente impiegate nel MM, e rappresenta la metodica raccomandata dall'IMWG per la stadiazione del plasmocitoma solitario e del mieloma smoldering [35]. Le sequenze in diffusione pesata per l'acqua libera (Diffusion-weighted imaging, DWI) si basano sulla produzione di immagini in cui il contrasto tra i tessuti è dovuto al movimento dell'acqua tra i diversi compartimenti intracellulare, transmembrana, extracellulare e intravascolare; l'interpretazione delle immagini tiene in considerazione sia la ricostruzione morfologica, effettuata applicando differenti pesi di diffusione (b-value), sia la mappatura quantitativa ottenuta applicando il coefficiente di diffusione apparente (ADC) derivato dalle suddette ricostruzioni. L'infiltrazione di organi o tessuti da parte di cellule tumorali strettamente adese, a determinare pertanto una riduzione dello spazio extracellulare, produce delle aree di estrema restrizione dell'acqua libera, di conseguenza di elevato segnale e bassi valori di ADC. In caso di risposta al trattamento, la riduzione o scomparsa delle cellule neoplastiche determina un incremento dello spazio extracellulare, cresce la capacità di diffusione dell'acqua libera e di conseguenza si assiste ad un aumento dei valori di ADC [98].

Per ciò che riguarda il segnale midollare, le immagini riprodotte in DWI-MRI possono risentire fortemente della microarchitettura e della quantità di adipe contenuta a livello del midollo. Fisiologicamente il segnale midollare in DWI è caratterizzato da valori di ADC molto bassi, dovuti alla presenza di una abbondante quota di cellule adipose, bassa vascolarizzazione e spazio extracellulare limitato, mentre le lesioni focali e l'infiltrazione midollare diffusa, a causa di una aumentata cellularità, aumentata vascolarizzazione e ridotto contenuto di grasso, possono presentare valori di ADC aumentati [99].

Le sequenze DWI sono state introdotte per la prima volta nel 2004 [100], e hanno presto suscitato forte interesse per la valutazione scheletrica del mieloma multiplo, vista la grande differenza di segnale esistente tra il midollo normale e il midollo interessato da infiltrazione plasmacellulare. Numerosi studi hanno dimostrato l'elevata sensibilità della DWI-MRI nella definizione del coinvolgimento osseo nel MM al momento della diagnosi [101], e sempre più forti evidenze reclamano un suo ruolo nella risposta al trattamento [46, 102, 45].

11.2. OBIETTIVI

È stato condotto uno studio prospettico monocentrico, interventistico, non farmacologico.

I criteri di eleggibilità allo studio sono i seguenti:

- Nuova diagnosi di Mieloma Multiplo (NDMM /SMM).

Gli obiettivi sono:

- Confrontare la performance diagnostica di 18F-FDG PET/CT e WB-DWI-MRI nel mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM o SMM) al momento della stadiazione iniziale e della valutazione della risposta al trattamento;
- Valutare la correlazione di 18F-FDG PET/CT e WB-DWI-MRI con le caratteristiche prognostiche e con l'outcome clinico;
- Validare i criteri di risposta strumentale (Deauville scale e MY-RADS per FDG-PET e DWI-MRI, rispettivamente) in pratica clinica.

11.3. MATERIALI E METODI

Dall'ottobre 2022 al luglio 2024, 124 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi hanno ricevuto FDG-PET in combinazione con DWI-WB-MRI (WB-MRI) al momento dell'esordio, inoltre al time point pre-mantenimento (per i pazienti candidabili a trapianto), o dopo un anno di terapia (nei pazienti non eleggibili a trapianto) in caso di positività di almeno una delle due metodiche al time point basale. Sono stati applicati i criteri IMPeTuS e MY-RADS per la definizione delle lesioni focali, della captazione midollare diffusa e nella valutazione della risposta alla terapia. Le due metodiche sono state confrontate in termini di numero di lesioni focali (FLs), lesioni paramidollari (PML), malattia extramidollare (EMD) e malattia midollare diffusa.

11.4. ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi descrittiva per tutte le variabili in studio. Le variabili distribuite in modo continuo sono state descritte utilizzando misure di tendenza centrale, quali media e mediana, e misure di dispersione, quale il range interquartile (IQR), mentre le variabili con una distribuzione discreta sono state riportate con le loro frequenze assolute e relative.

Per descrivere le variabili è stata eseguita un'analisi univariata, mentre per valutare la correlazione tra due o più variabili è stata eseguita un'analisi di correlazione. Il test χ^2 è stato utilizzato per valutare la presenza di associazioni tra variabili qualitative e, ove necessario, sono stati calcolati anche gli *odds ratio*. Per valutare le differenze nelle mediane tra i gruppi è stato utilizzato il test

non parametrico Kruskal Wallis. Per le analisi di concordanza è stato utilizzato il coefficiente statistico Kappa di Cohen.

Il livello di significatività per tale analisi è stato fissato a 0,05 (C.I. 95%).

Tutta l'analisi dei dati è stata eseguita in R-Studio 4.2.1.

11.5. RISULTATI

Dei 124 pazienti inclusi nello studio, 40 (32%) risultavano affetti da mieloma asintomatico (SMM) e 1 da gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) (1%), pertanto non hanno necessitato di terapia specifica. 83 pazienti erano affetti da NDMM (67%); di questi, il 61.5% (n=51) è stato candidato a terapia di induzione secondo schema Dara-VTD in un programma terapeutico comprensivo di chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali emopoietiche autologhe (trapianto autologo), mentre il restante 38.5% (n=32), non candidabile a trapianto autologo, è stato avviato a terapia continuativa secondo schema DaraRD. Le caratteristiche dei pazienti affetti da NDMM sono riassunte nella tabella 15.

CARATTERISTICHE	N = 83
Myeloma defining events, N (%):	
Ipercalcemia	8 (9.6)
Insufficienza renale	8 (9.6)
Anemia	19 (22.9)
Lesioni scheletriche	52 (62.7)
BM PC	55 (66.3)
SFLC ratio	32 (38.6)
Lesioni focali MRI	64 (77.1)
Malattia extramidollare	2 (2.4)
Eleggibilità al trapianto, N (%):	
TE	51 (61.5)
TIE	32 (38.5)
R-ISS (valutabile per 75 NDMM pts), N (%):	
I	25 (33.3)
II	45 (60.0)
III	5 (6.7)
Rischio citogenetico (disponibile per 72 NDMM pts), N (%):	
Standard risk	31 (43.1)
High risk	41 (56.9)
Single hit	28 (38.9)
Double / triple hit	13 (18.0)
Leucemia plasmacellulare	1 (1.2)

Tabella 15.WB-MRI vs FDG-PET: Caratteristiche dei pazienti

Tra i pazienti affetti da NDMM, 53 (64%) presentavano lesioni scheletriche in CT; tutti i 53 casi (100%) risultavano positivi in WB-MRI, mentre la PET-FDG risultava positiva nel 90% dei casi (FLs 88%, malattia midollare diffusa 2%).

Nei restanti 30 pazienti con NDMM (36%) la CT risultava negativa per lesioni ossee o extramidollari; in questo setting, il 33.5% dei pazienti (n=10) risultava negativo anche in WB-MRI e in FDG-PET. Dei restanti 20 pazienti CT negativi (66.5%), 19 (63%) erano positivi per lesioni focali in WB-MRI, di cui 9 (30%) FDG-PET negativi e 10 (33%) FDG-PET positivi (FLs 16.5%, malattia midollare diffusa 16.5%). Solo in 1 caso (3.5%) la FDG-PET mostrava una captazione midollare diffusa a fronte di una WB-MRI negativa (Tabella 16).

NDMM pts	DWI-MRI	N (%)	FDG-PET	N (%)
CT positiva	Negativa	0	Negativa	5 (9.5)
53	Positiva	53 (100)	Positiva	48 (90.5)
CT negativa	Negativa	11 (36.5)	Negativa	10 (33.3)
30	Positiva	19 (63.5) *	Positiva	1 (3.3)
			Negativa	9 (30)
			Positiva	10 (33.3)

*in 2 pazienti l'unico criterio di trattamento era la presenza di lesioni focali documentate con MRI, in 1 caso la diagnosi iniziale di plasmocitoma solitario non è stata confermata per presenza di multiple lesioni in MRI
Tabella 16. WB-MRI vs FDG-PET: concordanza e discordanza.

Analizzando la capacità di identificazione delle FLs, la WB-MRI e la FDG-PET sono risultate positive nel 81% e 58% dei casi (p. 0.0022), rispettivamente, mentre per le PML la WB-MRI è risultata positiva nel 27% dei casi contro il 19% dei casi positivi in FDG-PET (p. 0.0001). Per la malattia extramidollare, nell'intera popolazione di studio sono stati identificati 2 casi, entrambi rilevati sia in WB-MRI che in FDG-PET (Tabella 17-18).

	PET/CT	WB-MRI	p-value
Lesioni focali, N (%)	48 (57.8)	67 (80.7)	
1-3, N (%)	25 (30.1)	29 (34.9)	0.0022
4-10, N (%)	10 (12.0)	13 (15.7)	
>10, N (%)	13 (15.7)	25 (30.1)	
Malattia paramidollare, N (%)	16 (19.3)	23 (27.7)	0.0001
Malattia extramidollare, N (%)	2 (2.4)	2 (2.4)	/
Malattia midollare diffusa, N (%)	32 (38.6)	22 (26.5)	0.0934

Tabella 17. WB-MRI vs FDG-PET: capacità di indentificazione di FLs, PMLs, BM e EMD

	PET/CT	WB-MRI	p-value
Cranio, N (%)	5 (6.0)	10 (12.0)	0.9887
1-3, N (%)	4 (4.8)	4 (4.8)	
4-10, N (%)	1 (1.2)	2 (2.4)	
>10, N (%)	0 (0)	4 (4.8)	
Rachide cervicale, N (%)	12 (14.5)	20 (24.1)	0.0001
1-3, N (%)	9 (10.8)	9 (10.8)	
4-10, N (%)	3 (3.6)	6 (7.2)	
>10, N (%)	0 (0)	5 (6.0)	
Rachide dorsale, N (%)	19 (22.9)	34 (41.0)	0.0001
1-3, N (%)	11 (13.3)	12 (14.5)	
4-10, N (%)	1 (1.2)	9 (10.8)	
>10, N (%)	7 (8.4)	13 (15.7)	
Rachide lombosacrale, N (%)	22 (26.5)	40 (48.2)	0.0382
1-3, N (%)	15 (18.1)	21 (25.3)	
4-10, N (%)	3 (3.6)	10 (12)	
>10, N (%)	4 (4.8)	9 (10.8)	
Pelvi, N (%)	21 (25.3)	47 (56.6)	0.0019
1-3, N (%)	14 (16.9)	26 (31.3)	
4-10, N (%)	3 (3.6)	11 (13.3)	
>10, N (%)	4 (4.8)	10 (12.0)	
Torace, N (%)	29 (34.9)	35 (42.2)	0.0001
1-3, N (%)	16 (19.3)	19 (22.9)	
4-10, N (%)	10 (12.0)	8 (9.6)	
>10, N (%)	3 (3.6)	8 (9.6)	
Arti, N (%)	23 (27.7)	37 (44.6)	0.0056
1-3, N (%)	18 (21.7)	23 (27.7)	
4-10, N (%)	4 (4.8)	8 (9.6)	
>10, N (%)	1 (1.2)	6 (7.2)	

Tabella 18. WB-MRI vs FDG-PET: capacità di identificazione delle FLs nei diversi distretti scheletrici.

La malattia midollare diffusa è stata rilevata nel 26% dei casi con WB-MRI e nel 38% dei casi con FDG-PET, dimostrando una discreta concordanza (p. 00934, κ 0.29). E' stata verificata la correlazione della malattia diffusa con la presenza di uno stadio ISS e R-ISS avanzato (=3) alla diagnosi, di anemia e piastrinopenia, di una elevato infiltrato plasmacellulare midollare e di alti valori di componente monoclonale sierica e proteinuria all'esordio. La correlazione della malattia diffusa con i sopracitati dati clinici è stata dimostrata solo con la metodica WB-MRI, mentre con la FDG-PET non è risultata statisticamente significativa (Tabella 19 e Figura 4).

Caratteristiche cliniche all'esordio	PET-CT	WB-MRI
ISS III	0.158	0.011 ✓
R-ISS III	0.409	0.017 ✓
Hb < 10 g/Dl	0.184	0.006 ✓
↓ Hb mediana	0.374	0.007 ✓
PLT < 150 x 10 ³ /MI	0.728	0.051 ~
↑ % BM PC mediana	0.753	0.002 ✓
↑ CM sierica mediana (esclusi pazienti con mieloma micromolecolare)	0.164	0.001 ✓
↑ CM urinaria mediana	0.429	0.032 ✓

Tabella 19. WB-MRI vs FDG-PET: Caratteristiche cliniche all'esordio correlate con BM.

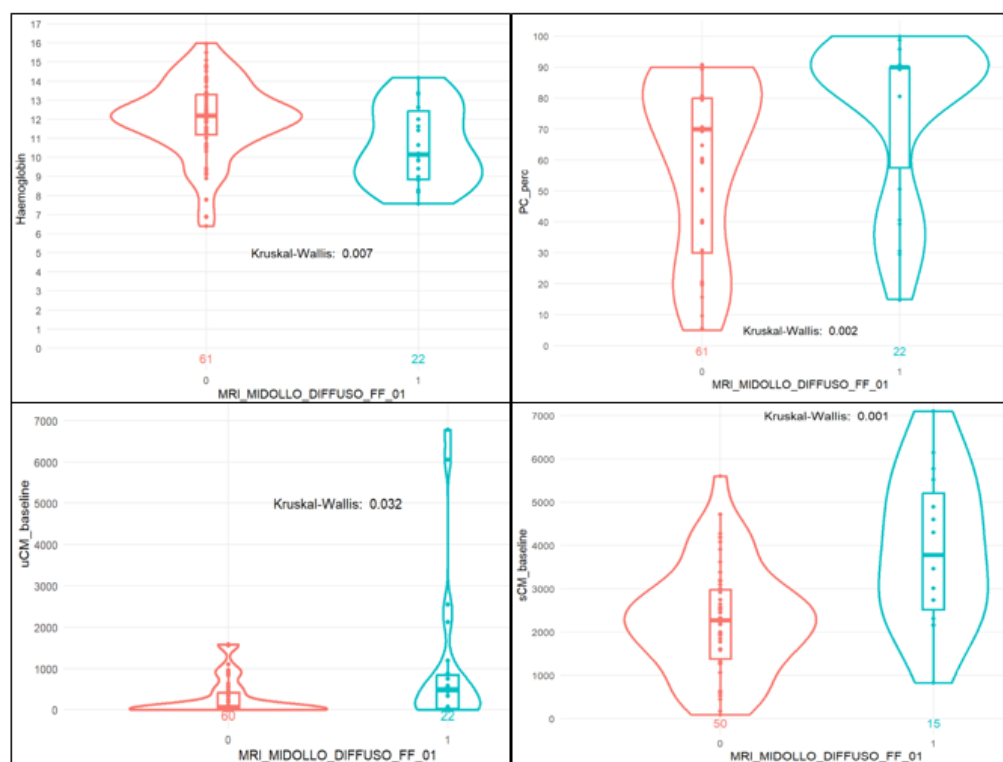


Figura 4. WB-MRI vs FDG-PET: Correlazione tra caratteristiche cliniche all'esordio e malattia midollare diffusa

Per i 41 pazienti con mieloma asintomatico (SMM), la PET-FDG e la WB-MRI sono risultate entrambe negative nel 68.5% dei casi (n=28), entrambe positive con un pattern esclusivamente di malattia midollare diffusa nel 5% dei casi (n=2), mentre nel 14.5% dei casi (n=6) la WB-MRI è

risultata positiva (1 FL in 4 pts e malattia midollare diffusa in 2 pts) a fronte di una FDG-PET negativa. In 5 casi (12%) la PET-FDG è risultata positiva (FLs in 2 casi e malattia midollare diffusa in 2 pazienti), mentre la WB-MRI è risultata negativa (Tabella 20). Non è stata riscontrata una differenza statistica nell'identificazione delle lesioni focali e della malattia midollare diffusa tra le due metodiche nel setting dello SMM (Tabella 21).

	DWI-MRI	FDG-PET	N (%)
SMM 41	Negativa	Negativa	28 (68.5)
	Positiva	Positiva	2 (5)
	Positiva	Negativa	6 (14.5)
	Negativa	Positiva	5(12)

Tabella 20. WB-MRI vs FDG-PET: risultati nel mieloma asintomatico.

	PET/CT	WB-MRI	p-value
Lesioni Focali, N (%):	2 (4.9)	4 (9.8)	0.994
Cranio	0	0	
Rachide	0	1 (2.4)	
Pelvi	0	2 (4.9)	
Torace	1 (2.4)	0	
Arti	1 (2.4)	1 (2.4)	
Malattia midollare diffusa, N (%)	5 (12.2)	4 (9.8)	0.205

Tabella 21. WB-MRI vs FDG-PET: identificazione di FLs e BM nel mieloma asintomatico.

Infine, 21 degli 83 pazienti con NDMM inclusi nello studio hanno raggiunto il time-point post terapia; di essi, 14 pazienti sono stati nuovamente sottoposti a entrambe le metodiche FDG-PET e WB-MRI ai fini di valutazione della risposta (per 7 pazienti negativi al baseline la rivalutazione strumentale non è stata ripetuta). Le due metodiche sono risultate concordi nella valutazione della risposta nel 93% dei casi (Tabella 22).

Pts	Trattamento	Risposta	PET/CT	WB-MRI	BM MRD con NGS	Concordanza
1	Dara-Rd (TIE)	PR	NR	RAC1	Non eseguita	X
2	Dara-Rd (TIE)	PR	PD	RAC3-5	Non eseguita	✓
3	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1	Negativa (sensibilità: 10 ⁻⁵)	✓
4	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1	Negativa (sensibilità: 10 ⁻⁵)	✓
5	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	NE (recente posizionamento di fissatori interni)	Non valutabile	NE
6	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1	Non valutabile	✓
7	Dara-VTd + ASCT (TE)	NE (non secernente)	CMR	RAC1	Negativa (sensibilità: 10 ⁻⁵)	✓
8	Dara-Rd (TIE)	VGPR	NE (negativa al baseline)	RAC1	Ongoing	NE
9	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1	Ongoing	✓
10	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1	Ongoing	✓
11	Dara-Rd (TIE)	VGPR	NE (negativa al baseline)	RAC1	Ongoing	NE
12	Dara-VTd + ASCT (TE)	VGPR	CMR	RAC1	Ongoing	✓
13	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	NE (negativa al baseline)	RAC1	Ongoing	NE
14	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1-2	Positive (sensibilità: 10 ⁻⁵)	✓
15	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	NE (negativa al baseline)	NE (negativa al baseline)	Ongoing	NE
16	Dara-VTd + ASCT (TE)	CR	CMR	RAC1	Ongoing	✓
17	Dara-Rd (TIE)	VGPR	CMR	RAC2-1	Ongoing	✓
18	Dara-Rd (TIE)	VGPR	CMR	RAC1	Ongoing	✓
19	Dara-Rd (TIE)	VGPR	CMR	RAC1	Ongoing	✓
20	Dara-Rd (TIE)	CR	NE (negativa al baseline)	NE (negativa al baseline)	Ongoing	NE
21	Dara-Rd (TIE)	CR	NE (negativa al baseline)	NE (negativa al baseline)	Ongoing	NE

Tabella 22. WB-MRI vs FDG-PET: rivalutazione strumentale post-trattamento.

11.6. DISCUSSIONE

La definizione della malattia scheletrica nel mieloma multiplo assume grande importanza al momento della diagnosi e dopo trattamento al fine di stabilire la risposta alla terapia. Tra le tecniche attualmente raccomandate, la FDG-PET riveste un ruolo fondamentale, in quanto presenta diversi vantaggi: consente di valutare in un'unica sessione tutti i segmenti scheletrici, con alta sensibilità e specificità per le lesioni scheletriche focali > 5 mm ed extramidollari, permette di escludere la presenza di ulteriori localizzazioni nel caso del plasmocitoma solitario, ed assume un significato prognostico quando documenta più di 3 lesioni focali e/o un SUVmax>4.2. Tra gli svantaggi correlati all'impiego della PET-FDG nella definizione della malattia scheletrica alla diagnosi rientrano: la valutazione subottimale dei distretti cranici, la possibilità di falsa positività a causa del posizionamento di device metallici a livello osseo, infiammazione, infezione, recenti interventi chirurgici, altra patologia oncologica, recente chemio-radioterapia, impiego di fattore di crescita granulocitario, inoltre la possibile falsa negatività a causa di iperglicemia, recente impiego di steroidi, presenza di lesioni subcentimetriche a livello delle ossa craniche.

La FDG-PET è inoltre la metodica raccomandata nella rivalutazione strumentale post-terapia, tuttavia mancando al momento di standardizzazione.

La WB-MRI è dotata di elevata sensibilità per l'identificazione del coinvolgimento midollare nel mieloma multiplo, è dotata di grande accuratezza per la valutazione dello scheletro assile e per differenziare le fratture vertebrali patologiche da quelle da carico. È, inoltre, raccomandata per il work up diagnostico del plasmocitoma solitario dei tessuti molli e del mieloma asintomatico.

La WB-DWI-MRI è una tecnica di più recente introduzione [100]; essa consente, attraverso la misurazione di ADC, di effettuare una stima quantitativa della taglia di malattia, ed inoltre permette di valutare con grande accuratezza la presenza di coinvolgimento midollare diffuso non focale [45].

Sono riportate in letteratura esperienze retrospettive circa l'impiego della WB-DWI-MRI vs FDG-PET in pazienti con mieloma multiplo, sia di nuova diagnosi che già trattati in precedenza [58, 57] con risultati incoraggianti circa la capacità della WB-DWI-MRI di identificare lesioni focali rispetto alla FDG-PET.

Il presente studio è stato svolto su una popolazione di 124 pazienti, di cui 41 affetti da mieloma asintomatico e 83 da mieloma multiplo richiedente terapia specifica. Tutti i pazienti hanno eseguito valutazione basale con FDG-PET e WB-DWI-MRI; per la definizione delle lesioni focali, della malattia diffusa e della risposta al trattamento sono stati impiegati i criteri standardizzati IMPeTuS e MY-RADS, applicati alla FDG-PET e WB-MRI, rispettivamente. Dai risultati ottenuti, nel setting del mieloma multiplo di nuova diagnosi, la WB-MRI è risultata essere superiore rispetto alla FDG-PET per l'identificazione delle lesioni focali e della malattia parascheletrica; inoltre, in 2 pazienti la WB-MRI ha fornito l'unico criterio SLIM-CRAB che ha portato i pazienti a ricevere diagnosi di MM sintomatico e, di conseguenza, ad essere candidati a terapia sistemica, ed in un caso, la diagnosi iniziale di plasmocitoma solitario è stata modificata in mieloma multiplo grazie al riscontro in WB-MRI di multiple lesioni focali. FDG-PET e WB-MRI sono risultate sovrapponibili nella diagnosi della malattia extramidollare; tuttavia, tale dato dovrà essere approfondito su una più ampia casistica. Le due metodiche, inoltre, hanno mostrato una discreta concordanza nella valutazione della malattia midollare diffusa; tuttavia, la malattia diffusa risulta correlata a fattori di alto rischio clinico solo quando diagnosticata in WB-MRI.

Nell'ambito del mieloma asintomatico la DWI-MRI riveste un ruolo di grande interesse, in quanto in grado di escludere la presenza di malattia scheletrica, criterio di sintomaticità e pertanto di

trattamento. Nel presente studio non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra FDG-PET e WB-MRI.

Degli 83 pazienti con NDMM, 11 hanno eseguito la valutazione basale ma sono poi usciti dallo studio (6 per progressione, 1 per decesso, 4 persi al follow-up); 21 pazienti sono invece stati sottoposti alla valutazione post-terapia con entrambe le metodiche FDG-PET e WB-MRI. Con i limiti della numerosità del campione, le due metodiche hanno mostrato un'ottima concordanza nella definizione della risposta (pari al 93%).

I risultati del presente studio mostrano come la WB-MRI sia una metodica sensibile e accurata per la definizione della malattia scheletrica nel mieloma multiplo di nuova diagnosi, con una maggiore accuratezza diagnostica rispetto alla FDG-PET nell'identificazione delle lesioni focali, della malattia para ed extramidollare; inoltre, appaiono promettenti, seppur preliminari, i dati circa l'utilizzo della doppia metodica per la valutazione della risposta strumentale al trattamento. Pertanto, la WB-MRI sembra costituire una valida alternativa al gold standard FDG-PET per la stadiazione iniziale del paziente affetto da NDMM; l'utilizzo integrato delle due tecniche al momento della diagnosi, seppur idealmente auspicabile, trova una difficile applicazione in pratica clinica a causa degli elevati costi che entrambe le tecniche comportano. Ulteriori approfondimenti saranno necessari per chiarire il valore prognostico della WB-MRI e della FDG-PET impiegate ai diversi time point basale e post-terapia, inoltre per valutare la correlazione tra risposta strumentale con WB-MRI e FDG-PET con la malattia minima residua midollare.

12. STANDARDIZZAZIONE DELLA RISPOSTA STRUMENTALE E CORRELAZIONE CON MRD MIDOLLARE

12.1. PREMESSA

Lo scenario terapeutico del Mieloma Multiplo ha subito importanti cambiamenti negli ultimi anni, grazie all'introduzione di nuove molecole e combinazioni farmacologiche, che hanno consentito a una quota sempre più alta di pazienti di ottenere risposte profonde e durature. I criteri standardizzati di valutazione della risposta finora in uso erano basati esclusivamente su dati laboratoristici e di citofluorimetria/immunofenotipo, ma negli ultimi anni sempre maggiore importanza ha assunto la definizione della malattia minima residua (MRD) con tecniche validate (NGF/NGS), che, con una sensibilità di 10^{-5} , consentono una stima affidabile della profondità della risposta. Allo stesso tempo, si è resa sempre più evidente la necessità di definire la risposta al trattamento non solo dal punto di vista laboratoristico e midollare, ma di includere nella valutazione anche il compartimento extramidollare. Tale necessità è dettata dalle caratteristiche intrinseche alla patologia mielomatosa, quali l'infiltrazione midollare a spot, che potrebbe determinare una falsa negatività della valutazione midollare, il possibile disallineamento della risposta strumentale con i restanti parametri, infine l'eterogeneità spaziale esistente nel MM [85]. La tecnica di imaging attualmente raccomandata dall'IMWG per la valutazione strumentale della risposta al trattamento è la 18F-FDG-PET [31], in quanto in grado di distinguere lesioni attive da aree metabolicamente non attive. Il ruolo della PET/TC è stato dimostrato da diversi studi prospettici e di real-life, dai quali è emerso come la PET/TC negatività rappresenti un predittore di miglior outcome rispetto alla persistenza di un'attività metabolica [37, 38]. Inoltre, uno studio retrospettivo, condotto sia su pazienti eleggibili a trapianto che non, ha dimostrato come la PET-negatività sia un fattore predittivo indipendente di prolungata PFS e OS [50].

Tuttavia, la mancanza di criteri standardizzati per definire la risposta metabolica completa alla FDG-PET/CT ha sollevato la necessità di stabilire in maniera univoca e armonizzare i criteri di imaging, e di definire valori di cut-off per distinguere i risultati negativi da quelli positivi [103].

Una prima proposta di standardizzazione è stata avanzata dal gruppo di Bologna con la formulazione dei criteri IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET use), basati sull'utilizzo della scala a 5 punti di Deauville, impiegati per la descrizione e l'interpretazione delle lesioni focali,

della malattia extramidollare e della malattia midollare diffusa [53]. Successivamente, uno studio prospettico condotto su 228 pazienti affetti da NDMM candidabili a trapianto, arruolati in due studi europei prospettici randomizzati di fase III, ha impiegato i criteri di Deauville per la definizione della CRM, senza l'utilizzo di cut-off predefiniti, ed è emerso come la riduzione del gradiente metabolico delle lesioni focali e della captazione midollare diffusa al di sotto del gradiente di captazione epatica ($DS < 4$) dopo il trattamento predica fortemente PFS e OS [55]. Sulla base di tali risultati, i criteri di Deauville sono stati proposti quale metodo standardizzato per la definizione della complete metabolic response (CMR) e per la ridefinizione dei criteri di risposta PET proposti dall'IMWG per la valutazione della malattia minima residua strumentale [31]. La validazione di tali criteri su popolazioni indipendenti di pazienti affetti da NDMM eleggibili a trapianto è auspicabile per un eventuale futuro impiego sia nell'ambito di studi sperimentali che in pratica clinica.

Nell'ambito del presente progetto di Dottorato, abbiamo partecipato ad un sotto-studio di imaging ancillare allo studio FORTE, trial multicentrico di fase II randomizzato, rivolto a pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi candidabili a trapianto, nel quale abbiamo applicato i criteri di Deauville alla definizione della CMR. Inoltre, è stata analizzata la complementarità tra MRD midollare con tecnica MFC e strumentale con PET/TC, con l'obiettivo di dimostrare l'importanza della malattia minima residua nel predire l'outcome a lungo termine dei pazienti.

12.2. OBIETTIVI

L'end-point primario dello studio è dimostrare il significato prognostico della 18F-FDG/PET.

L'end-point secondario consiste nel validare i criteri standardizzati di risposta PET, applicando la scala di Deauville, come descritto precedentemente.

12.3. MATERIALI E METODI

109 pazienti dei 474 totali arruolati nello studio FORTE sono stati inclusi nel presente studio ancillare; per tutti i 109 pazienti sono disponibili i risultati della PET-FDG, eseguita presso ciascuno dei 20 centri italiani partecipanti, effettuata ai time points basale e post terapia (entro 20 giorni dopo la terapia di consolidamento, prima dell'inizio del mantenimento). Sono stati valutati i dati riguardanti la captazione midollare diffusa (BM), di cui è stato misurato il gradiente metabolico, le lesioni focali (FLs), e la malattia extramidollare (EMD), di cui sono stati descritti sito, numero e gradiente. Sono stati impiegati i criteri di Deauville per la descrizione visiva del

metabolismo del midollo osseo e delle lesioni focali. La positività PET è stata definita come $DS > 1$, mentre la risposta metabolica completa (CMR) come $DS < 4$.

La MRD midollare è stata valutata con tecnica MFC, ed è stata eseguita in caso di raggiungimento almeno di una VGPR prima del mantenimento.

12.4. ANALISI STATISTICA

È stata eseguita una analisi multivariata secondo il modello di regressione di Cox con l'obiettivo di valutare l'impatto della CMR sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sulla sopravvivenza globale (OS). Inoltre, sono state eseguite analisi di sottogruppo per determinare il ruolo della CMR verificando l'interazione tra CMR e fattori prognostici noti al basale; per rappresentare tali risultati sono stati utilizzati Forest Plot.

Le analisi di sopravvivenza time-to-event sono state effettuate utilizzando come punto di riferimento il time-point pre-mantenimento fissato a 12 mesi, al fine di evitare bias temporali, e i dati sono stati analizzati secondo il metodo Kaplan-Meier.

Per la stima degli hazard ratio (HRs) aggiustati è stato utilizzato il modello dei rischi proporzionali di Cox, aggiustati inoltre anche per fattori prognostici noti al basale, al fine di minimizzare l'impatto di potenziali fattori confondenti.

L'associazione tra le caratteristiche basali e la risposta laboratoristica da un lato, e la CMR dall'altro è stata valutata impiegando il test esatto di Fisher o il test Kruskal-Wallis, se opportuno. L'associazione tra CMR, MRD e risposta secondo i criteri IMWG è stata invece valutata utilizzando il test esatto di Fisher e l'indice V di Cramer.

12.5. RISULTATI

Dei 109 pazienti inclusi nell'analisi, tutti erano affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi, e per ciascuno era disponibile la valutazione strumentale con 18-FDG-PET/TC al basale e al time point post terapia (post-induzione/pre-mantenimento). L'età mediana della popolazione era 56 anni [51-61], con simile distribuzione tra maschi e femmine (M 48%, F 52%). Al momento della diagnosi 40 pazienti (39%) presentavano un R-ISS 1, 52 pts (51%) R-ISS 2, mentre 10 pts (10%) mostravano un R-ISS 3; per 7 pazienti lo stadio R-ISS non è disponibile. Per ciò che riguarda le caratteristiche citogenetiche, 26 pts (26%) presentavano un profilo di alto rischio [definito come almeno una tra $t(4;14)$, $t(14;16)$ e $del(17p)$]. La terapia di induzione, dettata dalla randomizzazione prevista dallo studio, è consistita in KCd + ASCT per 29 pts (27%), KRd12 per 43 pts (39%),

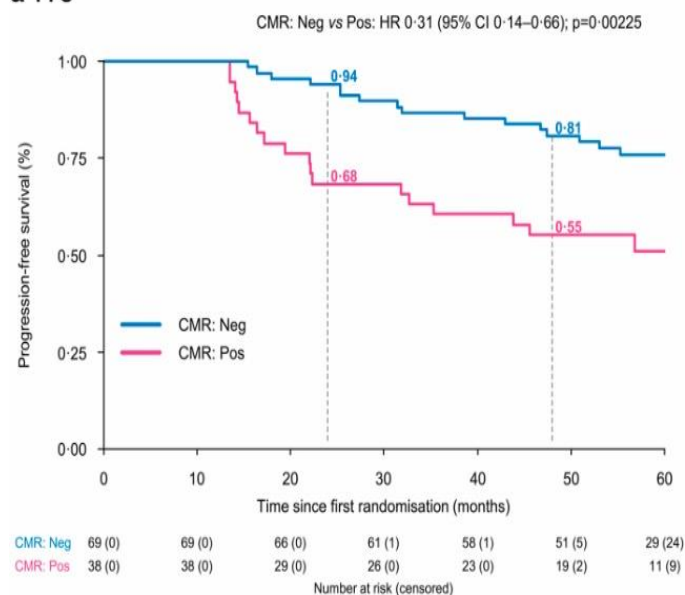
infine KRd + ASCT per i restanti 37 pts (34%). A 12 mesi dall'inizio del trattamento, il 63% dei pazienti (n=69) aveva ottenuto un stringent CR (sCR), il 6% (n=7) risultava in risposta completa (CR), il 24% (n=29) in risposta parziale di ottima qualità (VGPR), infine il 4% (n=4) aveva raggiunto una risposta parziale (PR); non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i bracci di trattamento. Alla valutazione MRD, eseguita al time point pre-mantenimento utilizzando la tecnica MFC (sensibilità 10^{-5}), il 76% dei pazienti (n=83) risultava MRD negativo, il 21% (n=23) MRD positivo; i restanti 3 pazienti risultavano non valutabili.

Dal punto di vista strumentale, tutti i pazienti hanno ricevuto valutazione imaging al basale con FDG-PET/TC, la quale è risultata positiva per FLs nel 93% (n=98) dei pazienti, con DS pari a 1 in 7 pts (7%), 2 in un caso (1%), 3 in 4 pts (4%) e 4 in 93 pts (89%) (il DS delle lesioni focali non è disponibile per 4 pazienti); la stessa PET basale ha mostrato una positività per malattia midollare diffusa (BM) nella pressochè totalità dei casi (106 pts, 99%), con un DS pari a 1 in un paziente (1%), 2 in 34 pts (32%), 3 in 7 pts (7%) e 4 in 65 casi (61%) (DS per BM non disponibile in 2 casi). Il SUV max mediano era pari a 6.04 e 3.5 per FLs e BM, rispettivamente. Si segnala, inoltre, che 8 pazienti (7%) presentavano malattia extramidollare (EMD) alla PET-TC basale.

Al time point pre-mantenimento, la FDG-PET/TC è risultata negativa, con $DS \leq 1$, per FLs nel 60% dei casi (n=65) e per BM nel 11% dei casi (n=12), mentre è risultata francamente positiva, con DS4, in 27 casi (25%) per FLs e in 16 casi (15%) per BM. Tra i pazienti PET negativi al time point pre-mantenimento il 91% era anche MRD negativo, percentuale che scende tra i casi PET positivi al 50%, risultando in una correlazione statisticamente significativa.

Andando quindi ad analizzare il ruolo prognostico della risposta strumentale valutata con metodica PET/TC, è emerso dal presente studio come in analisi univariata la CMR risulti in un vantaggio di sopravvivenza in termini di PFS (HR 0.40, CI 0.20–0.77, $P = 0.0065$) indipendentemente dal braccio di trattamento, stadio ISS, caratteristiche citogenetiche e MRD status. In analisi multivariata, inoltre, sono risultati fattori predittivi indipendenti di aumentata PFS l'ottenimento di una risposta metabolica completa (HR 0.31, CI 0.14–0.66, $P = 0.0023$) e l'assenza di un alto rischio citogenetico (HR 0.31, CI 0.13–0.70, $P = 0.0048$).

a PFS



b os

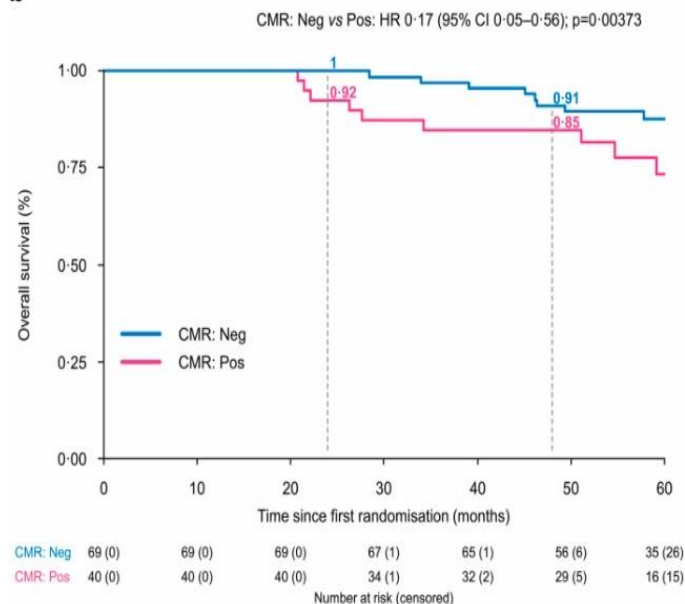
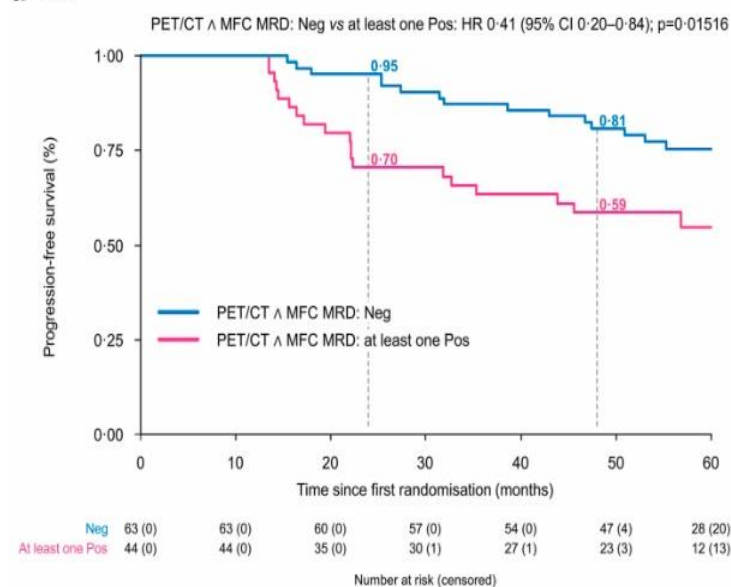


Figura 5: Progression-free survival (a) and overall survival (b) in base alla CMR pre-mantenimento

a PFS



b os

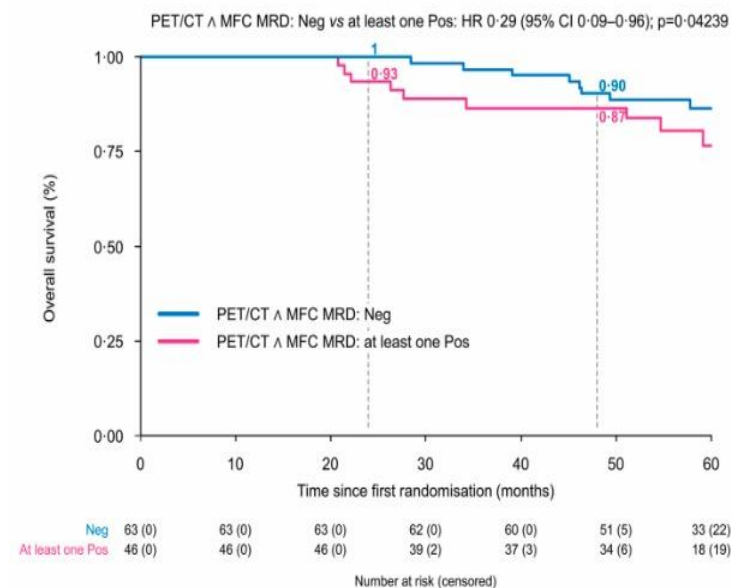


Figura 6: Progression-free survival (a) and overall survival (b) in base alla CMR e negatività MFC pre-mantenimento.

Per ciò che riguarda la sopravvivenza globale, l'OS a 2 e 4 anni è risultata pari al 100% e 91%, rispettivamente, nei pazienti PET negativi, e pari al 92% e 85%, rispettivamente, nei pazienti PET positivi (Figura 5). In analisi multivariata, il raggiungimento della CRM (HR 0.17, CI 0.05–0.56, P 0.0037), l'assenza di caratteristiche di alto rischio genetico (HR 0.10, CI 0.03–0.41, P 0.0011) e normali valori di LDH (HR 0.18, CI 0.06–0.61, P 0.0055) rappresentano fattori predittivi di OS, mentre nessuna rilevanza statistica rivestono lo stadio ISS, il braccio di trattamento e la stratificazione per età.

Nell'ambito della risposta al trattamento, è stata registrata una concordanza tra CMR e MRD negatività (0.64 per FLs e 0.92 per BM), e il raggiungimento di entrambe si trasmette in aumentata PFS (HR 0.45, CI 0.23-0.88, P 0.019) (Figura 6). In analisi multivariata, sono risultati fattori predittivi di aumentata PFS il raggiungimento di entrambe CMR e MRD negatività midollare (HR 0.41, CI 0.20–0.84, P 0.015) e l'assenza di un alto rischio.

12.6. DISCUSSIONE

Nel mieloma multiplo l'impatto prognostico della risposta alla terapia (CR e VGPR) è noto da tempo. Negli ultimi anni il trattamento del mieloma multiplo è stato rivoluzionato dall'avvento di molecole innovative e di nuove combinazioni farmacologiche, che hanno consentito a una quota sempre più alta di pazienti di raggiungere una risposta laboratoristica pressoché completa. Contemporaneamente, è emersa con crescente insistenza la necessità di definire la profondità della risposta al trattamento in maniera precisa e affidabile; a tal fine, è necessario ricorrere all'impiego di metodiche che siano al contempo sensibili, specifiche e riproducibili.

La valutazione della malattia minima residua (MRD) midollare nel mieloma multiplo è stata esplorata inizialmente nell'ambito di trial clinici, ma il suo impiego si sta progressivamente estendendo alla pratica clinica quotidiana, visto l'elevato valore prognostico che tale dato riveste. Tuttavia, la valutazione della MRD a livello esclusivamente midollare potrebbe non stimare correttamente la risposta al trattamento, a causa dell'infiltrazione midollare non omogenea, della possibile estensione extramidollare della malattia e dell'eventuale eterogeneità spaziale; la valutazione combinata della MRD midollare con tecniche di imaging funzionali può contribuire a una più precisa e affidabile definizione della risposta al trattamento. La metodica di imaging attualmente raccomandata dall'IMWG per la valutazione della risposta metabolica completa (CMR) è la FDG-PET/TC, grazie alla sua capacità di distinguere le lesioni metabolicamente attive da quelle inattive.

L'importanza prognostica, in termini di PFS, della FDG-PET alla diagnosi e dell'ottenimento di una risposta completa dopo trattamento, sia metabolica che midollare, è emersa, in particolare, dai risultati dello studio CASSIOPEIA, condotto su una sottopopolazione di 268 pazienti arruolati nel trial randomizzato di fase III CASSIOPEIA (Dara-VTD vs VTD nel NDMM) [104]. Dei 268 pazienti arruolati (DaraVTD 137, VTD 131) il 79.9% risultava FDG-PET positivo alla diagnosi, mentre il restante 20.1% era FDG-PET negativo. È stato dimostrato un significativo vantaggio in termini di PFS per i pazienti PET-negativi al time point basale rispetto ai pazienti PET-positivi ($p=0.0365$). Per 184 pazienti su 268 era disponibile il dato strumentale FDG-PET al time point post-consolidamento; di essi, il 64.1% ($n=118$) aveva raggiunto una CR strumentale, definita come gradiente di captazione della lesione inferiore a quello del pool ematico mediastinico, il 25.5% ($n=47$) una unconfirmed CR, definita come gradiente di captazione della lesione compreso tra quello del pool ematico mediastinico e del fegato, il 9.2% ($n=17$) una PR e l'1.1% (2) una SD. Nella valutazione della concordanza della FDG-PET CR e MRD con tecnica MFC, 102 su 118 pazienti PET-negativi dopo trattamento presentavano anche una MRD negatività midollare ($k=0.0091$) [104].

La CMR non è stata finora descritta in maniera univoca, rendendo poco uniformi e riproducibili i dati provenienti da diversi studi e centri; per superare tale limite, un expert panel italiano di medici nucleari ha proposto dei criteri di standardizzazione (Italian Myeloma Criteria for PET Use, IMPeTUs) di risposta FDG-PET/TC applicando i criteri di Deauville [52].

Nella presente analisi prospettica eseguita su 109 pazienti affetti da NDMM arruolati nello studio di fase II FORTE, è stato studiato il ruolo della FDG-PET nella definizione della risposta metabolica completa (CMR) dopo terapia, è stata analizzata la correlazione tra la malattia minima residua midollare e strumentale, ed inoltre è stata valutata la affidabilità e la riproducibilità dei criteri standardizzati di Deauville quale strumento di valutazione della risposta al trattamento.

I risultati ottenuti dalla suddetta analisi mostrano come la riduzione del gradiente di captazione delle FLs e BM DS <4 rappresenti il principale fattore predittivo di aumentata sopravvivenza libera da malattia; la persistenza di captazione midollare con DS 2-3, registrata nel 89% dei casi, non ha prodotto alcun impatto significativo sugli indici di sopravvivenza.

La risposta metabolica completa (CRM) è stata definita applicando i criteri di Deauville secondo le raccomandazioni dell'IMWG [31], ed è stata verificato come il raggiungimento della CMR correli con aumentata PFS.

Inoltre, nella popolazione in analisi è stata confermata la complementarità della MRD negatività midollare, valutata con MFC, con la CMR strumentale con FDG-PET, con un documentato vantaggio di sopravvivenza per i pazienti che ottengano una negatività MRD con entrambe le metodiche.

In conclusione, i risultati del presente studio suggeriscono l'applicazione dei criteri di Deauville per la definizione della risposta metabolica completa, con l'obiettivo di uniformare l'interpretazione dei reperti FDG-PET tra diversi centri; inoltre, i dati presentati confermano l'impatto prognostico favorevole prodotto dal raggiungimento di MRD negatività strumentale e midollare dopo trattamento, ed incoraggiano l'impiego della FDG-PET e delle tecniche raccomandate da IMWG (NGF/NGS) per la valutazione della risposta profonda metabolica e midollare, rispettivamente, in pratica clinica quotidiana.

Tale studio multicentrico, cui abbiamo partecipato nell'ambito del presente progetto di dottorato, è stato oggetto di pubblicazione su rivista scientifica internazionale nel 2023 [105].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Huang J., Chan S.C., et al. «The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends.» *The Lancet Hematology*, 2022: e670-e677
- [2] Landgren O., Weiss B.M. «Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis.» *Leukemia*, 2009: 1691–1697.
- [3] Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M., et al. «Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) precedes multiple myeloma: a prospective study.» *Blood*, 2009: 5412–5417.
- [4] Kyle R.A., Remstein E.D., Therneau T.M., Dispenzieri A. et al. «Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma.» *The New English journal of medicine*, 2007: 2582-2590.
- [5] Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. «International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.» *Lancet Oncology*, 2014: e538–e548.
- [6] Cowan A.J., Green D.J., Kwok M., Lee S., e Coffey D.G. «Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review.» *JAMA*, 2022: 464-477
- [7] Abdallah N., et al. « Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: Association with disease characteristics and treatment response.» *Blood*, 2020: 1-9.
- [8] Prideaux S.M., O’Brien E.C., e Chevassut T.J. «The Genetic Architecture of Multiple Myeloma.» *Advances in Haematology*, 2014: 1-16.
- [9] Awada H., et al. «A Comprehensive Review of the Genomics of Multiple Myeloma: Evolutionary Trajectories, Gene Expression Profiling, and Emerging Therapeutics.» *Cells*, 2021: 1961.
- [10] Zhan F., Huang Y., Colla S., et al. «The molecular classification of multiple myeloma.» *Blood*, 2006: 2020-2028.
- [11] Magrangeas F., Lodé L., Wuillème S., Minvielle S., e Avet-Loiseau H.. «Genetic heterogeneity in multiple myeloma.» *Leukemia*, 2004: 191-194.

- [12] Brousseau M., et al. «Hyperdiploidy Is a Common Finding in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Monosomy 13 Is Restricted.» *Clinical Cancer Research*, 2007: 6026-6031.
- [13] Chng W.J., Glebov O., Bergsagel P.L., e Kuehl W.M. «Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma.» *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2007: 571-596.
- [14] Bergsagel P.L, e Kuehl W.M. «Chromosome translocations in multiple myeloma.» *Oncogene*, 2001: 5611-5622.
- [15] Kuehl W.M. e Bergsagel P.L. «Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions.» *Nature Reviews Cancer*, 2002: 175-187.
- [16] Walker B.A., Leone P.E., Chiecchio L., et al. «A compendium of myeloma-associated.» *Blood*, 2010; e56-e65.
- [17] Drach J., Ackermann J., Fritz E., et al. «Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy.» *Blood*, 1998: 802-809.
- [18] Rajkumar S.V. «Multiple Myeloma:2024 update on diagnosis, risk stratification, and management.» *American Journal of Hematology*, 2024: 1802-1824.
- [19] Durie B.G., Salmon S.E. « A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.» *Cancer*, 1975: 842-854.
- [20] Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., et al. «International staging system for multiple myeloma.» *Journal of Clinical Oncology*, 2005: 3412-3420.
- [21] Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., et al. « Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group.» *Journal of Clinical Oncology*, 2015: 2863-2869.
- [22] D'Agostino M. et. al. «Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project.» *Journal of Clinical Oncology*, 2022: 3406-3418.
- [23] Mayo Clinic, «<https://www.msmart.org/>,» Jan 2024. [Online].

- [24] Bladé J., Beksac M., Caers J. et al. «Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review.» *Blood Cancer Journal*, 2022.
- [25] Badar T., Srouf S., Bashir Q., Shah N., Al-Atrash G., Hosing C., et al. « Predictors of inferior clinical outcome in patients with standard-risk multiple myeloma.» *European Journal of Haematology*, 2017.
- [26] Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A., Szymonifka J., Nair B., Hoering A., et al. «Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents.» *Hematologica*, 2012.
- [27] Cavo M. 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 Oncology*, 2017: 206.
- [28] Moreau P., Attal M., Caillot D., Macro M., Karlin L., Garderet L. et al. «Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial.» *Journal of Clinical Oncology*, 2017: 2911-2918.
- [29] Flanders A., Stetler-Stevenson M., Landgren O. «Minimal residual disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity.» *Blood*, 2013: 1088-1089.
- [30] Paiva B., Gutierrez N.C., Rosinol L. et al. «High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma.» *Blood*, 2012: 687-691.
- [31] Kumar S. et al. «International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.» *The Lancet Oncology* (Lancet Publishing Group) 17, n. 8 (8 2016): e328-e346.
- [32] Zamagni E., Tacchetti P., Cavo M. «Imaging in multiple myeloma: How? When?» *Blood*, 2019: 644-651.
- [33] Cretti F. e Perugini G. « Patient dose evaluation for the whole-body low-dose multidetector CT WBLDMDCT) skeleton study in multiple myeloma (MM).» *Radiol Med*, 2016: 93-105.

- [34] Koutoulidis V., Terpos E., Klapa I., Cheliotis G., Ntanasis-Stathopoulos I., Boultradaki A., Moulopoulos L.A. «Whole-Body Low-Dose CT in Multiple Myeloma: Diagnostic Value of Appendicular Medullary Patterns of Attenuation.» *Am. J. Roentgenol.*, 2021: 746-751.
- [35] Hillengass J. et al. «International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders.» *Lancet Oncology*, 2019: e302-e312.
- [36] Lecouvet F.E., Vekemans M.C., Van Den Berghe T., Verstraete K. et al. «Imaging of treatment response and minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art WB-MRI and PET/CT.» *Skeletal Radiology*, 2021: 59-80.
- [37] Bartel T.B., et al. «F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma.» *Blood* (American Society of Hematology) 114, n. 10 (2009): 2068-2076.
- [38] Zamagni E., et al. «Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation.» *Blood* (American Society of Hematology) 118, n. 23 (12 2011): 5989-5995.
- [39] Dutoit J.C., Verstraete K. «MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings.» *Insights Imaging*, 2016: 553-569.
- [40] Grobner T.. «Gadolinium — a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?» *nephrology dialysis transplantation*, 2006: 1104-1108.
- [41] Padhani A.R., Khan A.A. «Diffusion weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy.» *Target Oncology* 2010.
- [42] Padhani A.R., Van Ree K., Collins D.J., D'Sa S., Makris A. «Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI.» *American Journal of Roentgenology*, 2013: 163-170.
- [43] Stecco A., Ragozzino A. *L'Essenziale nell'Imaging RMN di diffusione*. 2011.
- [44] Jiping Wang, Bei Zhang, Rongkui Zhang, Li Zhang, Wenyan Jiang, Yaqiu Jiang,. «Role of whole-body diffusion-weighted imaging in evaluation of multiple myeloma.» *Medicine* , 2021.

- [45] Messiou C., Giles S., Collins D.J. et al. «Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI.» *British Journal of Radiology*, 2012: e1198-1203.
- [46] Giles S.L., Messiou C., Collins D.J. et al. «Whole-body diffusion weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma.» *Radiology*, 2014: 785-794.
- [47] Schinke C., Rashe L., Ashby C. et al. «Sequential Imaging with Diffusion-Weighted Whole-Body MRI (DW-MRI) and PET-CT Identifies Patients at High Risk of relapse in multiple myeloma.» *The 65th ASH Annual Meeting Abstracts*. 2023.
- [48] Hillengass J., Landgren O. «Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging “early myeloma”. » *Leukemia Lymphoma* , 2013: 1355-1363.
- [49] Davies F.E., Rosenthal A., Rasche L., Petty N.M. et al. «Treatment to suppression of focal lesions on positron emission tomography-computed tomography is a therapeutic goal in newly diagnosed multiple myeloma.» *Haematologica*, 2018.
- [50] Zamagni E., et al. «PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma.» *Clinical Cancer Research* (American Association for Cancer Research Inc.) 21, n. 19 (10 2015): 4384-4390.
- [51] Bezzi D., Ambrosini V., Nanni C. «Clinical Value of FDG-PET/CT in Multiple Myeloma: An Update» *Seminars in Nuclear Medicine*, 2022: 352-370.
- [52] Nanni C., Zamagni E., Versari A., Chauvie S., Bianchi A., et al. «Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe).» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2016: 414-421.
- [53] Nanni C. et al. «Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USe).» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, n. 5 (5 2018): 712-719.
- [54] Zamagni E., Nanni C., Dozza L., Carlier T., Tacchetti P., Versari A., Chauvie S., Gallamini A., et al. «Standardization of 18F-FDG PET/CT According to Deauville Criteria for MRD

- Evaluation in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients: Joined Analysis of Two Prospective Randomized Phase III Trials.» *Blood*, 2018.
- [55] Zamagni E., 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* 39 (2020): 116-125.
- [56] Zamagni E., Nanni C., Gay F., Dozza L., Rota Scalabrini D., Omedé P., Ribolla R., Galli M., Racca M., Zambello R., et al. «MRD Evaluation By PET/CT According to Deauville Criteria Combined with Multiparameter Flow Cytometry in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma (MM) Patients Enrolled in the Phase II Randomized Forte Trial.» *Blood*, 2019.
- [57] Sachpekidis C. et al. «Application of 18 F-FDG PET and diffusion weighted imaging (DWI) in multiple myeloma: comparison of functional imaging modalities.» 2015, 479-492.
- [58] Pawlyn C., et al. «Whole-body diffusion-weighted MRI: A new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma?» *Leukemia* (Nature Publishing Group) 30, n. 6 (6 2016): 1446-1448.
- [59] Bäuerle T., Hillengass J., Fechtner K., et al. «Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging.» *Radiology*, 2009: 477-485.
- [60] Lecouvet F.E., Vande Berg B.C., Maldague B.E. et al. «Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging.» *Radiology*, 1997: 195-199.
- [61] Chantry A., Kazmi M., Barrington S., et al. «Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma.» *British Journal of Hematology*, 2017: 380-393.
- [62] Padhani A.R., Lecouvet F.E., Tunariu N. et al. «Metastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer.» *European Urology*, 2017: 81-92.

- [63] Messiou C., Hillengass J., Delorme S., Lecouvet F. E., Moulopoulos L. A., Collins D. J., Blackledge M. D., Abildgaard N., Østergaard B., Schlemmer H. P., Landgren O., Asmussen J. T., Kaiser M. F., Padhani A. «Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS).» *Radiology*, 2019: 5-13.
- [64] Holsterin S.A., McCarthy P.L. «Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanism of action and clinical experience.» *Drugs*, 2017: 505-520.
- [65] Parman T., Wiley M.J., Wells P.G. «Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity.» *Nature Medicine*, 1999: 582-585.
- [66] Patel T.H., Van Rhee F., Al Hadidi S. «Cereblon E3 Ligase Modulators Mezigdomide and Iberdomide in Multiple Myeloma.» *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2024: 762-769.
- [67] Nunes A.T., Annunziata C.M. «Proteasome inhibitors: structure and function.» *Seminars in Oncology*, 2017: 377-380.
- [68] Tai Y.T., e Anderson K.C. «Antibody-based therapies in multiple myeloma.» *Bone Marrow Research*, s.d.
- [69] Lassiter G., Bergeron C., Guedry R., Cucarola J., et al. «Belantamab Mafodotin to Treat Multiple Myeloma: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects.» *Current Oncology*, 2021: 640-660.
- [70] Cho S.F., Yeh T.J., Anderson K.C., Tai Y.T. «Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: A journey in progress.» *Frontiers in Oncology*, 2022.
- [71] Sheykhhasan M., Ahmadiéh-Yazdi A., Vicidomini R., Poondla N. et al. «CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future.» *Cancer Gene Therapy*, 2024: 667-686.
- [72] Bellino S., La Salvia A., Cometa M.F., Botta R. «Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives.» *Frontiers in Pharmacology*, 2023.
- [73] Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E., Mateos MV, et al. «Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.» *Annals of Oncology*, 2021: 309-322.

- [74] Moreau P., Attal M., Hulin C., Arnuf B. et al. «Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.» *The Lancet*, 2019: 29-38.
- [75] Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J., Sborov D.W. et al. «Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial.» *Blood*, 2020: 936-945.
- [76] Cavo M., Gay F.M., Patriarca F., Zamagni E. et al. «Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study.» *Blood*, 2017: 401.
- [77] Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G., Calliot D., Moreau P., Fancon T., Stoppa A.M., et al. «Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma.» *New England Journal of Medicine*, 2012: 1782-1791.
- [78] McCarthy P., Owarz K., Hofmeister C., Hurd D.D., et al. «Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma.» *New England of Medicine*, 2012: 1770-1781.
- [79] Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H., et al. «Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial.» *The Lancet*, pp. 519-527, 2017.
- [80] Mateos M.V., Cavo M., Blade J., et al. «Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial.» *The Lancet*, pp. 132-141, 2020.
- [81] Facon T., Kumar S.K., Plesner T., et al., « Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial.» *The Lancet Oncology*, pp. 1582-1596, 2021.
- [82] Terpos E., Berenson J., Raje N., Roodman D.C.. «Management of bone disease in Multiple Myeloma.» *Expert Reviews of Hematology*, 2014: 113-125.

- [83] Zamagni E. e Cavo M. «The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma.» *British Journal of Haematology* 159, n. 5 (12 2012): 499-513.
- [84] Lu, Yu-Yu, et al. «FDG PET or PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma A Systematic Review and Meta-analysis.» 2012.
- [85] Rasche L. et al. «Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG–positron emission tomography in multiple myeloma.» *Blood* 130, n. 1 (7 2017): 30-34.
- [86] Yoshiaki A. et al. «Low hexokinase-2 expression-associated false-negative 18F-FDG PET/CT as a potential prognostic predictor in patients with multiple myeloma.» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (Springer) 46, n. 6 (6 2019): 1345-1350.
- [87] Lapa C. et al. «11C-Methionine-PET in multiple myeloma: A combined study from two different institutions.» *Theranostics* (Ivyspring International Publisher) 7, n. 11 (2017): 2956-2964.
- [88] Nanni C., et al. «11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma.» *World Journal of Surgical Oncology* 5 (2007).
- [89] Ho, Chi Lai, et al. «11C-Acetate PET/CT for metabolic characterization of multiple myeloma: A comparative study with 18F-FDG PET/CT.» *Journal of Nuclear Medicine* (Society of Nuclear Medicine Inc.) 55, n. 5 (5 2014): 749-752.
- [90] Bailly C., et al. «Oncotarget 9061 www.impactjournals.com/oncotarget Comparison of Immuno-PET of CD138 and PET imaging with 64 CuCl₂ and 18 F-FDG in a preclinical syngeneic model of multiple myeloma.» 2018, 9061-9072.
- [91] Hovhannisyan N. et al. «[F]Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma.» *PLoS ONE* (Public Library of Science) 12, n. 5 (5 2017).
- [92] Farolfi A., et al. «Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer.» *Journal of Nuclear Medicine* 62, n. 5 (5 2021): 596-604.
- [93] Van de Wiele C., Sathekge M., de Spiegeleer B, de Jonghe P., Beels L e Maes A. «PSMA-Targeting Positron Emission Agents for Imaging Solid Tumors Other Than Non-Prostate Carcinoma: A Systematic Review.» *International Journal of Molecular Sciences* 20, n. 19 (10 2019): 4886.

- [94] Van de Wiele C. et al. «PSMA-Expression Is Highly Associated with Histological Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Potential Implications for Theranostic Approaches» *Histology and Histopathology* (Histology and Histopathology) 35, n. 9 (2020): 919-927.
- [95] Sasikumar A., Joy A., Pillai M.R., Nanabala R., e Thomas B. «⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Imaging in Multiple Myeloma.» *Clinical Nuclear Medicine* 42, n. 2 (2 2017): e126-e127.
- [96] Wang, Zhijun, Yingzhen Cong, Lu Shi, Yingdan Jiang, e Hongsheng Zhang. «Multiple myeloma with diffuse uptake on ¹⁸F-PSMA-1007 positron emission tomography/computed tomography: a case description and literature review.» *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 13, n. 8 (8 2023): 5369-5373.
- [97] Souza S.P.M., et al. «Head-to-head comparison of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 and [¹⁸F]FDG PET/CT in multiple myeloma.» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 50, n. 8 (7 2023): 2432-2440.
- [98] Messiou C., deSouza N.M.. « Metastasis imaging: current concepts and future challenges.» *Cancer Biomarkers*, 2010: 171-172.
- [99] Messiou C., Kaiser M. «Whole body diffusion weighted MRI – a new view of myeloma.» *British Journal of Hematology*, 2015: 29-37.
- [100] Takahara T., Imai Y., Yamashita T., Yasuda S., Nasu S. e Van Cauteren M. «Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display.,» *Radiation medicine*, vol. 22, n. 4, pp. 275-82, 2004.
- [101] Messiou C., Collins D.J., Morgan V.A., deSouza N.M.. « Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility.» *European Radiology*, 2011: 1713-1718.
- [102] Hillengass J., Bauerle T., Bartl R., Andrulis M., et al. « Diffusion-weighted imaging for noninvasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology.» *British Journal of Hematology*, 2011: 721-728.

- [103] Charalampous C. e Taxiarchis K.«Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma Patients: Minimal Disease With Maximal Implications.» *Frontiers in Oncology* (Frontiers Media S.A.) 11 (1 2022).
- [104] Moreau P., Zweegman S., Perrot A., Hulin C., et al; Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the Cassiopet Companion Study. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 692.
- [105] Zamagni E., Oliva S., Gay F., Capra A., Rota-Scalabrini D., D'Agostino M., Belotti A., Galli M., Rocca M., Zambello R., Gamberi B., Albano D., Bertamini L., Versari A., Grasso M., Sgherza N., Priola C., Fioritoni F., Patriarca F., De Cicco G., Villanova T., et al. «Impact of minimal residual disease standardised assessment by FDG-PET/CT in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma enrolled in the imaging sub-study of the FORTE trial.» *ECliicalMedicine*, 2023.