



Collana di Aggiornamenti

NUMERO **13**

CASCIANI

POLETTINI

SOLLAKU

MASSELLI

DE ANGELIS

GUALDI

RUOLO DELL'IMAGING NELLE MALATTIE EMATOLOGICHE



Collana di Aggiornamenti

RUOLO DELL'IMAGING NELLE MALATTIE EMATOLOGICHE

EMANUELE CASCIANI, ELISABETTA POLETTINI,
SAADI SOLLAKU, GABRIELE MASSELLI,
CRISTINA DE ANGELIS, GIANFRANCO GUALDI

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente
U. RECINE

Vice-Presidenti
R. MASSINI, M. RAJA

Tesoriere
M.A. PERRETTI

Consiglieri Elettivi e di Diritto
F. ALEGIANI, D. ANTONELLIS,
M. BAROLO, M. BOSCO, G. FUMAGALLI,
A. MARZETTI, R. MASSINI, C. PARASCANI,
A. PELLICELLI, M.A. PERRETTI, L. PIERELLI,
M. RAJA, U. RECINE,
L. GASBARRONE, A. MAGI
A. TANESE, G. VISCO

Presidente Emerito
B. CONDORELLI

Segretario
P. COLLETTA

Revisori dei Conti
G. NERA, M. AVIGO, S. CONTI

COMITATO REDAZIONALE

Direttore Responsabile
U. RECINE

Direttore Scientifico
G. VISCO

Comitato di Redazione
F. ALEGIANI, A. ANDRIANI, M. BAROLO,
M. DI GIROLAMO, R. MASSIMI, M. RAJA,
U. RECINE, G. VISCO

Coordinamento redazionale
P. COLLETTA

INDICE

RUOLO DELL'IMAGING NELLE MALATTIE EMATOLOGICHE	4
IMAGING NELLE ANEMIE	6
IMAGING NELLA EMOCROMATOSI	7
IMAGING NEI LINFOMI	11
IMAGING NEL MIELOMA MULTIPLO	15
IMAGING NELL'AMILOIDOSI CARDIACA	19
BIBLIOGRAFIA.....	23

RUOLO DELL'IMAGING NELLE MALATTIE EMATOLOGICHE

AUTORI

EMANUELE CASCIANI

Reparto di Diagnostica per immagini,
Clinica PIO XI, Roma, Italia

ELISABETTA POLETTINI

Reparto di Diagnostica per immagini,
Clinica PIO XI, Roma, Italia

SAADI SOLLAKU

Reparto di Diagnostica per immagini,
Clinica PIO XI, Roma, Italia

GABRIELE MASSELLI

Radiologia DEA,
Azienda Policlinico Umberto I, Roma, Italia

CRISTINA DE ANGELIS

UOC Medicina Nucleare,
Azienda Policlinico Umberto I, Roma, Italia

GIANFRANCO GUALDI

Reparto di Diagnostica per immagini,
Clinica PIO XI, Roma, Italia

► L'evoluzione tecnologica nelle ultime decadi è stata vertiginosa, basti pensare all'introduzione nella pratica clinica degli apparecchi di *Risonanza Magnetica (RM) ad alto campo (3T)* che hanno migliorato in maniera sensibile l'imaging morfologico e soprattutto funzionale (diffusione, perfusione e spettroscopia), *alle TC di ultima generazione*, che sono sempre più veloci (l'acquisizione cardiaca è effettuata nel tempo di un battito cardiaco) e dotate di algoritmi che riducono in maniera significativa l'utilizzo delle radiazioni ionizzanti. Inoltre *lo sviluppo di nuovi traccianti PET*, come la F-colina e il Ga-PSMA per i tumori della prostata, la F-DOPA e il Ga-DOTA per lo studio dei tumori neuroendocrini, i traccianti β -amiloide per lo studio dell'Alzheimer o la ricerca di localizzazioni da amiloidosi, oltre al collaudato FDG (fluoro-desossiglucosio), che permettono di esplorare specifiche vie metaboliche e recettoriali rendendo la diagnostica sempre più fine.

Il quesito diagnostico posto dall'ematologo è un prerequisito fondamentale per la scelta della metodica d'imaging da utilizzare da parte dello specialista di imaging che deve, seguendo le indicazioni ALARA (As Low As Reasonably Achievable, il livello [di radiazioni] più basso ragionevolmente raggiungibile), garantire al paziente il minimo rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti, con il massimo guadagno diagnostico (Tabella 1).

Nel caso dei linfomi e dei mielomi è importante ricordare che gli apparecchi ibridi PET/TC permettono di associare all'esame PET l'acquisizione TC con mdc, in modo da ottenere in un unico esame sia le informazioni morfologiche che quelle funzionali correlabili con l'attività di malattia, con notevole miglioramento diagnostico e organizzativo, riduzione dei tempi di diagnosi e dei

TABELLA 1: METODICHE D'IMAGING IN EMATOLOGIA

METODICA	BIOMARKER	INDICAZIONI	VANTAGGI	SVANTAGGI
TC	Valuta dimensioni, caratteristiche densitometriche e impregnazione contrastografica delle lesioni	- Stadiazione, valutazione ad interim e risposta alla terapia dei linfomi - Stadiazione nei mielomi - Ricerca neo e sanguinamento attivo	- Ampia diffusione sul territorio - buona sensibilità e specificità	- Utilizza radiazioni ionizzanti
RM <i>Sequenze standard DWI/ADC Perfusione Spettroscopia</i>	Cellularità Neoangiogenesi Informazioni metaboliche	- Sospette lesioni cerebrali, midollari, addominali, ossee, - Amiloidosi cardiaca - Emocromatosi - Stadiazione dei MM	- Non utilizza radiazioni ionizzanti	- Alcune controindicazioni (pacemaker, claustrofobia)
18F-FDG-PET-TC	Valuta il metabolismo glucidico delle lesioni e caratteristiche densitometriche in un unico esame	- Stadiazione, valutazione ad interim e risposta alla terapia dei linfomi - Stadiazione e risposta alla terapia dei MM	- Elevata sensibilità e specificità - Riproducibilità	- Utilizza radiazioni ionizzanti e traccianti radioattivi
Scintigrafia con Tc-99m-HDP	99mTc-HDP si lega alle fibrille ATTR	Amiloidosi cardiaca (ATTR)	- Costi bassi - Elevata sensibilità e specificità	- Traccianti radioattivi
18F-b-amiloide-PET-TC	Ricerca placche di beta-amiloide	Amiloidosi cardiaca e sistemica (ATTR) (work in progress *)	- Potenziale elevata specificità	-Utilizza radiazioni ionizzanti e traccianti radioattivi - Costi elevati
PET-RM	RM: dipende dalle sequenze utilizzate PET: dipende dal radiotracciante utilizzato	-Work in progress **	Tutti i vantaggi della RM e della PET in un unico esame	- Costi elevati - Tempi lunghi d'esame - Scarsa disponibilità

* L'esiguo numero di studi attualmente presenti in letteratura, seppur promettenti, non ne consentono l'utilizzo nella pratica clinica.

** L'esiguo numero di apparecchi PET/RM presenti sul territorio ne limitano attualmente l'utilizzo alla sola ricerca.

costi. È pertanto fondamentale che chi esegue l'esame abbia conoscenze specifiche sia di radiologia che di medicina nucleare. In questi anni la stretta collaborazione tra Radiologo/Medico Nucleare ed Ematologo ha portato, specialmente nei linfomi, a sviluppare un linguaggio comune e condiviso indispensabile per l'interpretazione clinica dei reperti PET.

Mezzi di contrasto in TC e RM. La richiesta di esami TC e RM con mezzo di contrasto (MdC) è progressivamente aumentata negli anni. Rispetto al passato, gli attuali MdC sia a base di iodio (I) per la TC che a base di gadolinio (Gd) per la RM, sono molto più sicuri, ma possono ancora oggi essere responsabili di reazioni avverse da ipersensibilità o di danno renale acuto.

Lo specialista radiologo valuta la possibilità di effettuare una premedicazione (cortisonici e antistaminici) o di utilizzare un'altra metodica radiologica per risolvere il quesito diagnostico nei pazienti con pregressa reazione allergica o simil-allergica, in presenza di mastocitosi, di asma bronchiale o di orticaria-angioedema non controllati dalla terapia farmacologica o in caso di pregressa anafilassi senza causa scatenante riconoscibile. Non costituiscono fattori di rischio l'allergia a molluschi, crostacei o altri alimenti, farmaci, né reazioni da ipersensibilità ad anti-settici iodati (Betadine o iodoformio).

I fattori di rischio per lo sviluppo di nefropatia da MdC sono l'insufficienza renale cronica, l'età avanzata, la disidratazione, il diabete, gravi patologie cardio-vascolari, la concomitante assunzione di farmaci

nefrotossici e anche ripetuti esami con MdC a breve distanza di tempo. Il riconoscimento dei fattori di rischio e l'utilizzo sempre più frequente dell'idratazione con soluzione salina o somministrazione di bicarbonati ha permesso di ridurre le nefropatie da MdC. Il mieloma (MM) e le altre paraproteinemie, di per sé non sono fattori di rischio, ma possono comportare danno renale acuto se associate a disidratazione, insufficienza renale o ipercalcemia. Secondo le linee guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR 2018 - V 10.1), il marker della funzione renale da utilizzare prima della somministrazione di MdC è la valutazione del filtrato glomerulare renale (eGFR) ottenuta con la creatinemia. Il rischio di possibile danno renale acuto da MdC, sia contenente iodio che gadolinio, aumenta in caso di $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 mq}$. Il metodo da preferire per la valutazione del GFR nei pazienti adulti è il CKD-EPI. La funzione renale ridotta, inoltre, può "facilitare" la tossicità intrinseca del Gd nell'indurre la fibrosi nefrogenica sistemica (NSF), una rara condizione di fibrosi cutanea irreversibile che insorge entro 2-10 settimane dalla somministrazione di MdC contenente Gd. Questa patologia e la deposizione di Gd nei tessuti (cervello, osso, cute, fegato e rene) sono state documentate ed associate a fattori di rischio come la bassa stabilità dell'agente chelante il gadolinio e le dosi elevate e ripetute; attualmente si utilizzano gli agenti macrociclici, considerati i più stabili dal punto di vista termodinamico e cinetico.

IMAGING NELLE ANEMIE

L'imaging è di supporto nelle identificazioni delle cause di anemia ed è subordinata alle indagini di laboratorio di primo (emocromo, reticolociti, ferritina) o secondo livello che servono ad impostare correttamente il percorso diagnostico, evitando sprechi inutili. La prima metodica d'imaging da utilizzare è di solito l'ecografia, che può rilevare alterazioni grossolane (ad es. masse addominali) guidando le ulteriori indagini di approfondimento, come la TC o la RM con MdC.

Anemia in emergenza/urgenza. L'imaging è utile in molte situazioni in urgenza, come nei pazienti con trauma addominale grave che possono avere un esame obiettivo iniziale normale o nei pazienti politraumatizzati e/o incoscienti o che non sono in grado di

fornire una chiara storia del trauma guidandone la difficile gestione e individuando lesioni importanti non rilevabili all'esame obiettivo. L'ecografia FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma) permette di individuare a letto del paziente la presenza di fluido libero (emoperitoneo, emotorace e / o emopericardio) con elevata accuratezza. La TC con MdC, rappresenta la tecnica gold standard, nei traumi emodinamicamente stabili permettendo di individuare la sede del sanguinamento, stabilirne la natura arteriosa o venosa e supportare la gestione del paziente (Figura 1a).

Sanguinamento gastrointestinale. L'esofagogastroduodenoscopia e la colonscopia rappresentano il gold standard per la diagnostica e il trattamento in urgenza delle emorragie gastrointestinali. L'imaging può invece essere utile per individuare i sanguinamenti del piccolo intestino. Le cause del sanguinamento possono essere diverse a seconda dell'età del paziente: enteropatie correlate a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e lesioni vascolari (teleangectasie) sono più comuni nei pazienti anziani, specialmente quelli con comorbidità cardiache e renali, mentre le malattie infiammatorie croniche e la patologia neoplastica sono più frequenti nei giovani e negli adulti. L'enterografia TC o l'enterografia RM sono le tecniche migliori per la valutazione del piccolo intestino, in quanto distendendo le anse intestinali con una soluzione acquosa contenente un preparato ad azione osmotica (SELG) si ottengono informazioni sul lume, sulla mucosa, sulla parete e sulle strutture circostanti. In urgenza, si possono ottenere informazioni sulla fonte del sanguinamento anche eseguendo una semplice TC addome-pelvi con MdC. La scelta tra enterografia TC ed enterografia RM si basa sulle condizioni del paziente, sull'età e sulla capacità di collaborazione del paziente durante l'esame, preferendo, quando possibile, l'enterografia RM che non utilizza radiazioni ionizzanti.

Patologia neoplastica. L'anemia è uno dei segni con cui si possono presentare i tumori del piccolo intestino (Figura 1b e c). L'enterografia TC e l'enterografia RM rappresentano le metodiche d'elezione per la diagnosi e la stadiazione dei tumori del piccolo intestino, che non può essere studiato con le endoscopie. La prima ha una elevata sensibilità

(85%) e specificità (97%) per la rilevazione sia delle forme maligne come adenocarcinoma, carcinoma, linfoma e GIST (gastrointestinal stromal tumor) che delle forme benigne come polipi, lipomi e leiomiomi.

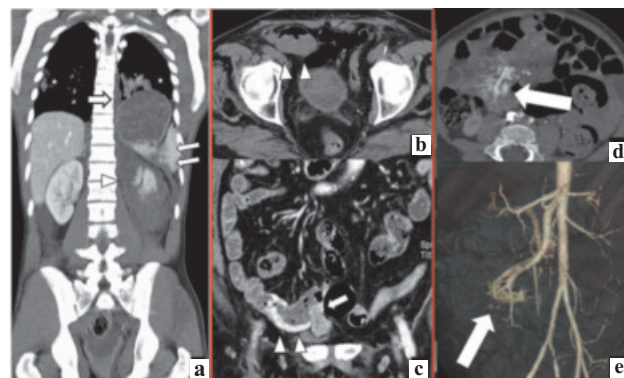
Malattia infiammatoria intestinale (IBD). L'anemia è tra le manifestazioni più frequenti delle IBD. La sua prevalenza è intorno al 24% e può essere dovuta a infiammazione cronica e/o ad un sanguinamento cronico. Dopo gli esami endoscopici, l'ecografia delle anse del piccolo intestino, l'enterografia TC o l'enterografia RM sono le metodiche che permettono di valutare la presenza di localizzazioni digiunale o ileale di malattia Crohniana, l'estensione di malattia, il grado di interessamento parietale, l'attività di malattia e la presenza di complicanze, quali ascessi e fistole. Si preferiscono l'ecografia e l'enterografia RM nei bambini e nei giovani adulti, per evitare le radiazioni ionizzanti in una patologia cronica che richiede molti controlli nel corso degli anni.

IMAGING NELLA EMOCROMATOSI

Tra le tecniche d'imaging non invasive, la RM è l'unica metodica che permette di rilevare, quantificare e monitorare nel tempo il sovraccarico di ferro epatico e cardiaco. L'ecografia non ne consente il rilevamento, mentre la TC non è sufficientemente sensibile o specifica per la valutazione quantitativa del sovraccarico. Il fegato è il principale organo di immagazzinamento del ferro, il primo a mostrare un sovraccarico di ferro e l'unico a mostrare una relazione lineare tra la sua concentrazione e il ferro corporeo totale. Pertanto, l'imaging RM per la quantificazione del ferro epatico fornisce una buona stima del grado di sovraccarico di ferro e consente la previsione del rischio di complicanze. La RM è diventata competitiva anche nei confronti della biopsia epatica, che ha il vantaggio, rispetto alla RM, di fornire ulteriori informazioni istopatologiche.

È stato dimostrato che la RM del fegato è più precisa della biopsia epatica per la valutazione del ferro corporeo totale a causa della minore variabilità del campionamento rispetto al frammento biotico. Tuttavia, anche se la biopsia è utilizzata anche per la stadiazione della fibrosi epatica nei pazienti con emocromatosi. Pertanto, la quantificazione del ferro epatico basata sulla RM è stata proposta come alternativa

FIGURA 1



Politrauma. Ricostruzione MPR sul piano coronale di TC (a). Contusioni polmonari nel parenchima bilateralmente (asterisco), rottura dell'emidiaframma sin con erniazione dello stomaco nella cavità toracica (freccia), frattura della milza (freccie) e frattura del polo superiore del rene (punta di freccia). **GIST con sanguinamento in fase attiva.** TC senza (b) e con mdc sul piano coronale (c) di neoplasia ileale a livello della fossa iliaca ds (freccia) con sanguinamento in fase attiva (punte di freccia). **Fistola artero-venosa ileale in paziente con melena massiva.** TC con mdc (d) e ricostruzioni 3D (e) dimostrano ectasia dell'arteria mesenterica superiore e di ramificazioni arteriose e venose ileali (freccia in d ed e).

non invasiva alla biopsia epatica sia per monitorare l'andamento dell'accumulo di ferro nel tempo che per prevedere la presenza di fibrosi. Esistono diversi protocolli per quantificare il ferro nel fegato, la trattazione dei quali si rimanda a testi di Diagnostica d'Imaging specializzati.

IMAGING NEI LINFOMI

Stadiazione.

Tutti i pazienti affetti da linfoma devono fare, come stadiazione pre-trattamento, una TC collo torace addome pelvi con MdC e una ^{18}F -FDG-PET/TC, soprattutto in caso di forme FDG avide. Gli apparecchi ibridi PET/TC permettono di effettuare entrambi gli esami in un'unica seduta. Non tutte le forme di linfoma hanno la stessa affinità per l'FDG come si può osservare nella Tabella 2.

In casi particolari possono essere necessari altri esami d'imaging, come in presenza di sintomi cerebrali in cui la TC con MdC, ma soprattutto la RM con MdC, possono fornire informazioni sulla presenza di lesioni cerebrali e di diffusione leptomeningea oppu-

TABELLA 2: INTENSITÀ DELLA CAPTAZIONE DI FDG NEI DIVERSI SOTTOTIPI DI LINFOMI

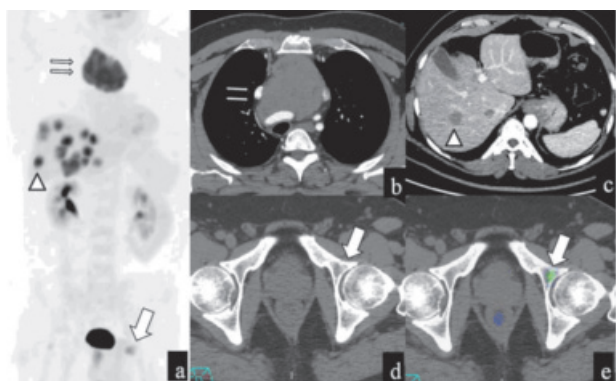
SOTTOTIPI	ENTITA' DELLA CAPTAZIONE
<i>LNH a cellule B</i>	
Linfoma diffuso a grandi cellule B	Elevata
Linfoma di Burkitt	
Linfoma anaplastico a grandi cellule	
Linfoma follicolare (grado 3)	Moderata - Elevata
Linfoma follicolare (gradi 1 e 2)	Moderata - Bassa
Linfoma mantellare	Nessuna - Elevata
Linfoma della zona marginale (incluso MALT)	
Linfoma linfocitico a piccole cellule	
	Nessuna - Bassa
<i>Linfoma di Hodgkin</i>	
Sclerosi nodulare	Elevata
Cellularità mista	Moderata - Elevata
Deplezione linfocitaria	
Predominanza linfocitaria	Bassa
<i>Linfoma a cellule T</i>	
Linfoma extranodale a cellule NK	Elevata
Linfoma periferico a cellule T	
Linfoma/Leucemia a cellule T dell'adulto	Moderata
Linfoma cutaneo a cellule T	
Micosi fungoide / Sindrome di Sezary	Bassa

re in caso di localizzazione testicolare, dove è indicata una valutazione ecografica o ancora nel LNH primitivo osseo in cui sono utili sia la TC che la RM. La ^{18}F -FDG-PET/TC con MdC iodato è attualmente il gold standard nella stadiazione e ristadiazione dei

pazienti con linfoma, in quanto permette di valutare sede, dimensioni, caratteristiche morfologiche e attività metabolica delle localizzazioni linfonodali e extranodali in un unico esame (Figura 2).

In PET, oltre alla valutazione qualitativa, basata sul criterio visivo di captazione (lieve, moderata, severa), al pattern di uptake delle lesioni (focale/diffuso; omogeneo/disomogeneo), utile soprattutto a livello midollare e splenico, è importante valutare il parametro quantitativo *maximum standardized uptake value* (SUVmax) che fornisce informazioni sull'aggressività della malattia, sulla prognosi e sulla trasformazione dei LNH indolenti verso forme più aggressive. Generalmente, i linfomi classicamente FDG avidi (LH, DLBCL in primis) si presentano con lesioni francamente captanti. Altre forme di LNH (es: follicolare) possono invece presentarsi con plurime lesioni con pattern di captazione molto variabile (da lieve a intenso). È buona norma inoltre indicare nel referto la Reference Lesion (RL), ossia la lesione target, utile come guida biotica per la caratterizzazione istologica.

Il coinvolgimento splenico è molto comune in diverse forme di linfomi, sia nel LH che LNH. Nella revisione di Lugano viene stabilito in 13 cm il diametro massimo di normalità della milza. Segni TC

FIGURA 2

PET-TC di stadiazione in uomo 55 anni affetto da LNH a grandi cellule di tipo B. Voluminosa massa mediastinica ad elevata attività metabolica che comprime e disloca i vasi epiaortici e i tronchi venosi brachicefalici (freccie in a e b). Multiple localizzazioni di malattia epatiche; lesione target a livello del segmento V (punta di freccia in a e c). Captazione focale da localizzazione di malattia ossea a carico dell'acetabolo sinistro (freccia in a ed e), in assenza di alterazioni densitometriche alla TC (freccia in d).

che possono suggerire il coinvolgimento splenico sono: la splenomegalia massiva, tumefazione/i solide o piccoli noduli intraparenchimali e la presenza di adenopatie all'ilo splenico.

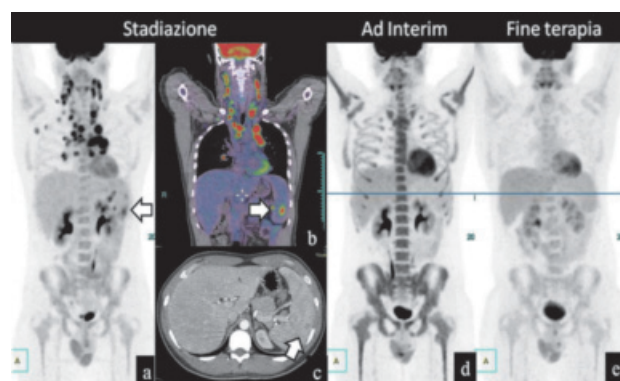
Nei linfomi tipicamente FDG avidi, le lesioni spleniche averse di FDG (Figura 3) o la captazione diffusa del parenchima splenico superiore a quella del parenchima epatico prima dell'inizio della terapia, sono da considerare come localizzazioni di malattia (Figura 4). Il coinvolgimento degli organi solidi si manifesta in TC con masse generalmente vascolarizzate. Il coinvolgimento epatico primitivo è raro (Figura 2); in TC le localizzazioni epatiche, spesso accompagnate da adenopatie retroperitoneali, si presentano generalmente come masse solide ipodense rispetto al fegato circostante o come infiltrazioni periportal. In presenza di reperti PET patologici, senza un corrispettivo morfologico alla TC, è utile una correlazione con RM con MdC epatospecifico.

Il coinvolgimento renale è tipico delle forme avanzate e si può manifestare in TC con un aumento delle dimensioni del rene o come una massa renale generalmente ipodensa rispetto al parenchima renale dopo MdC o in altri casi come coinvolgimento del tessuto perirenale.

Il pancreas può essere coinvolto da masse linfonodali (Figura 5), mentre il LNH primitivo pancreatico è raro e si presenta come tumefazione alla TC e avido di FDG alla PET-TC. Le localizzazioni surrenaliche si possono riscontrare nei LNH e sono generalmente averse di FDG.

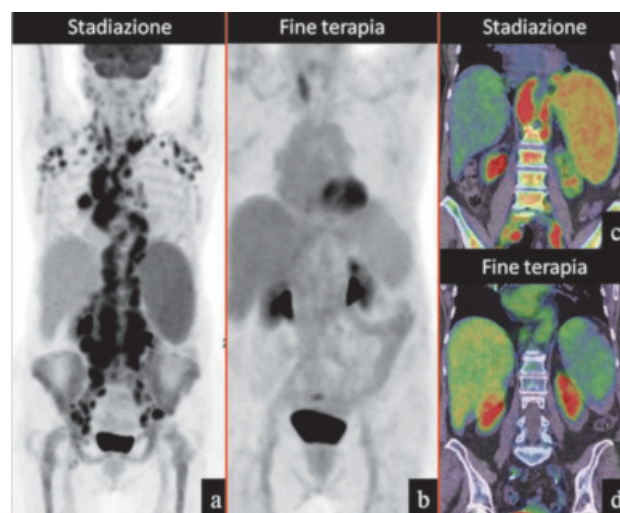
Le localizzazioni del tratto gastrointestinale sono comuni nei LNH e hanno diverse presentazioni all'imaging. Le localizzazioni più frequenti sono quelle gastriche, poi quelle tenuali e infine quelle coliche; le localizzazioni esofagee sono rare. Il linfoma gastrico rappresenta circa il 35% dei LNH dell'apparato gastroenterico. La malattia interessa inizialmente solo mucosa e sottomucosa, lasciando indenne la tonaca muscolare e può determinare in TC un marcato ispessimento della parete gastrica. Frequente è l'interessamento delle stazioni linfonodali locoregionali. L'ileo distale è la sede più frequente delle localizzazioni del piccolo intestino che si presentano in TC con un aspetto polipoide o più frequentemente con un ispessimento parietale circonferenziale, che non determina ostruzione del viscere. La probabilità di rilevare le localizzazioni gastrointestinali in PET è

FIGURA 3

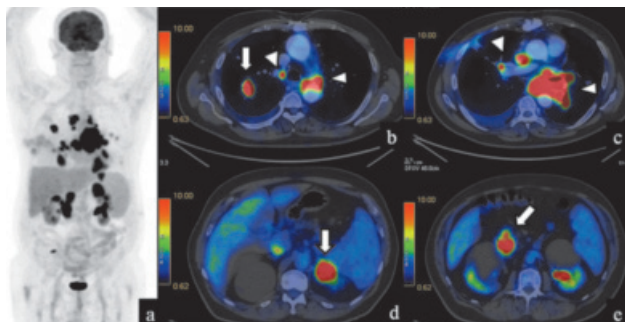


PET-TC di stadiazione, ad interim e di fine terapia in donna di 29 anni affetta da LH classico, sclerosi nodulare. Adenopatie metabolicamente attive sovradiaframmatiche e localizzazione di malattia splenica (freccia in a, b e c). Nella PET-TC ad interim (d) si rileva remissione completa (RC) con scomparsa dell'attività metabolica di tutte le localizzazioni di malattia (Deauville score 1) e diffusa e omogenea distribuzione del radiofarmaco nello scheletro in toto compatibile con iperattivazione midollare, che scompare alla fine della terapia (e).

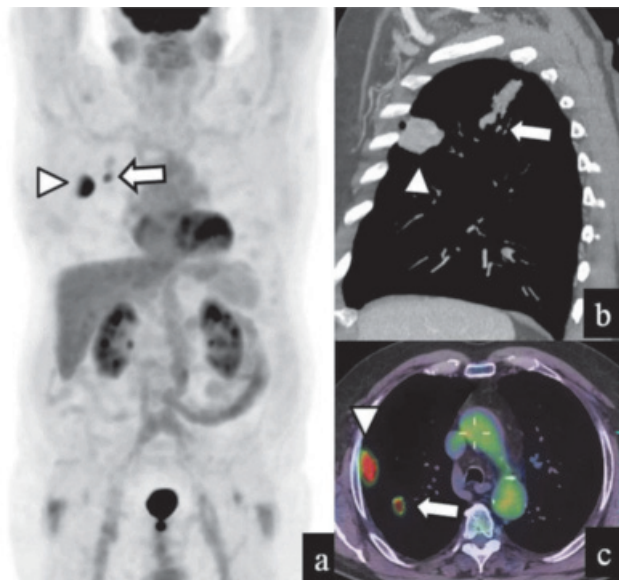
FIGURA 4



PET-TC di stadiazione e di fine terapia in donna 78 anni affetta da LNH follicolare. Multiple adenopatie metabolicamente attive sopra e sottodiaframmatiche e notevole aumento di dimensione della milza che presenta captazione diffusa del tracciante con inversione del fisiologico rapporto epato-splenico (a e c). Scomparsa dell'attività metabolica delle localizzazioni sopra e sottodiaframmatiche (Deauville score 1) e notevole riduzione volumetrica della milza con ripristino del fisiologico rapporto epato-splenico (b e d). Conclusioni: remissione completa (RC).

FIGURA 5

PET-TC di stadiazione in uomo 69 anni affetto da LNH di tipo B di alto grado. Localizzazioni di malattia metabolicamente attive nel polmone ds (freccia in **b**), mediastiniche e ilari (punta di freccia in **b** e **c**), a carico del surrene sin (freccia in **d**) e della testa del pancreas (freccia in **e**).

FIGURA 6

PET-TC di stadiazione di uomo di 72 anni con sospetta neoplasia polmonare all'imaging e diagnosi definitiva di LNH. Presenza di due tumefazioni parenchimatose metabolicamente attive nel lobo superiore del polmone destro (freccia e punta di freccia) in assenza di ulteriori captazioni patologiche. Istologia: LNH extranodale a localizzazione polmonare (stadio IE).

variabile, con un'accuratezza che va dal 50% delle forme Mucosa-Associated Lymphatic Tissue (MALT), al 100% delle forme DLBCL.

Le localizzazioni polmonari si presentano nel 12% dei casi dei LH e nel 4% dei LNH all'esordio. Il LNH primitivo polmonare è raro ed è di solito un DLBCL o un LNH della zona marginale che origina dal tessuto linfoidale bronchiale. In TC l'aspetto è variabile (Figura 6).

Il coinvolgimento polmonare si presenta nel 30% dei casi di LNH dopo trattamento. In PET le localizzazioni polmonari sono avidi di FDG (Figura 5).

Il versamento pleurico di solito è di tipo reattivo secondario all'ostruzione dei linfatici e non capta l'FDG; le presentazioni con masse pleuriche o versamento captante sono rare.

Il coinvolgimento del midollo osseo (MO) all'esordio si verifica nel 50-80% dei LNH di basso grado, nel 25-40% dei LNH di alto grado e nel 5-14% dei LH.

La valutazione del coinvolgimento del MO è essenziale nella gestione di tutti i linfomi. La biopsia è il gold standard per la valutazione del coinvolgimento midollare. La ^{18}F -FDG-PET/TC può dimostrare la presenza di localizzazioni midollari in assenza di alterazioni densitometriche alla TC (Figura 2), sebbene la specificità di questi reperti sia variabile a seconda delle diverse forme di linfoma. La sensibilità e la specificità della PET/TC nella individuazione delle localizzazioni midollari focali o diffuse è alta, al punto che il coinvolgimento del MO può essere escluso con una PET-TC negativa nel LH. Nella nuova classificazione di Lugano, viene infatti riportato che la biopsia midollare può essere evitata nei pazienti affetti da LH con PET-TC negativa e nei pazienti con LNH aggressivi in cui la PET-TC sia francamente positiva. In base a quanto sopra, la biopsia osteo-midollare (BOM) può essere evitata nei LH con PET-TC negativa così come nei LNH aggressivi con PET-TC francamente positiva. In caso di captazione midollare o splenica diffusa nella PET-TC di stadiazione dei LF, la probabilità che la biopsia della cresta iliaca risulti positiva è alta e la PET-TC ha una specificità dell'86%, tranne in caso di infezioni sistemiche, anemia severa e disordini infiammatori che possono portare a falsi positivi (Figura 3). La presenza di intense e focali captazioni scheletriche deve essere riportata come malattia midollare o malattia scheletrica rispettivamente in assenza o in presenza di alterazioni strutturali (litiche/addensanti) alla TC. In caso di singolo reperto PET di malattia midollare (non alterazioni schele-

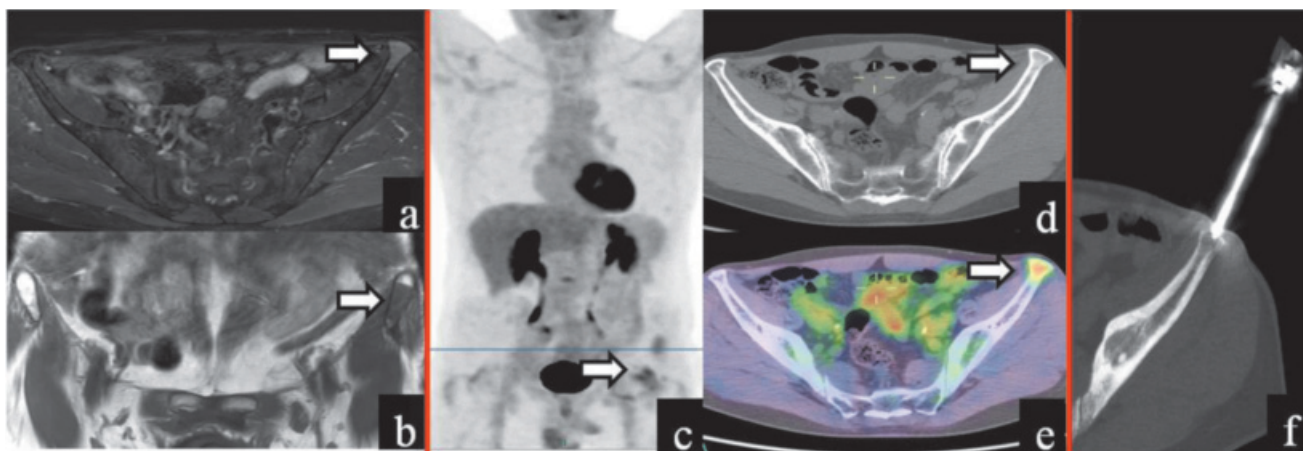
triche alla TC) può essere indicato uno studio RM mirato a conferma del reperto PET.

Il linfoma primitivo osseo è raro ed è di solito una forma DLBCL o LF. L'aspetto TC è molto variabile; generalmente è una lesione litica ma può essere anche sclerotica tipo vertebra d'avorio, o può essere mista con componente litico-blastica (Figura 7).

Il linfoma cerebrale primitivo è raro, rappresentando l'1% dei casi di LNH; la metodica di imaging di

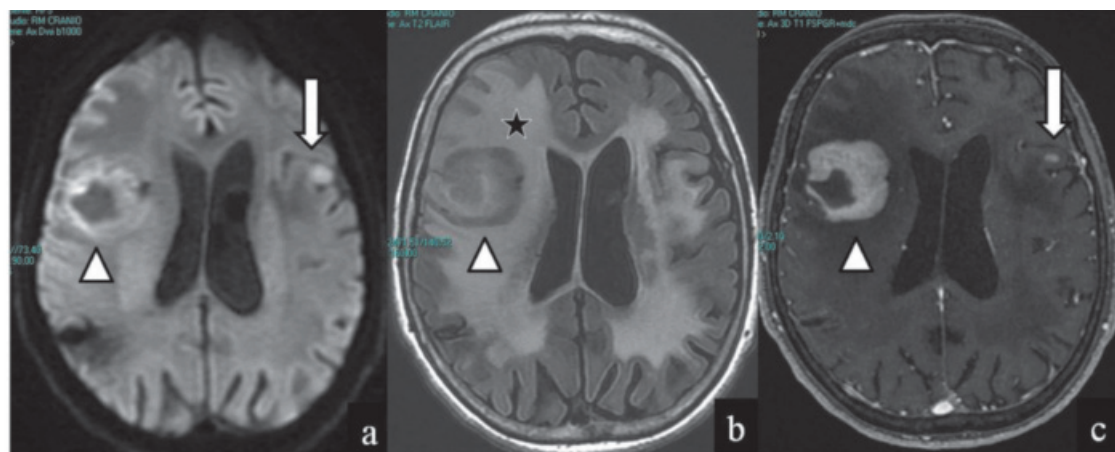
scelta in questi casi è la RM con MdC. Il coinvolgimento intracranico nelle forme avanzate di LNH è più comune, rappresentando il 10-15% dei casi. Le presentazioni all'imaging possono essere molteplici. Il LNH cerebrale primitivo nei pazienti immunocompetenti si presenta in RM come lesioni infiltrative o come una o più masse solide omogeneamente ipointense in T2, con marcata impregnazione contrastografica e elevata cellularità in diffusione (Figura 8).

FIGURA 7



RM bacino, PET-TC e biopsia di reperto occasionale in uomo di 63 anni affetto da artrite psoriasica. La RM dimostra lesione sostitutiva iperintensa nella sequenza STIR (a) e ipointensa nella sequenza T1 (b) a carico del margine anteriore dell'ala iliaca sin (freccia in a e b). La PET-TC dimostra attività metabolica della lesione, senza ulteriori captazioni patologiche in altri distretti (freccia in c ed e), senza alterazione densitometrica in TC (freccia in d). La caratterizzazione istologica mediante biopsia (f) ha dimostrato localizzazione ossea unica di LNH follicolare.

FIGURA 8



RM encefalo in donna di 79 anni affetta da LNH primitivo cerebrale. Le sequenze DWI (a), FLAIR (b) e T1FS dopo mdc (c) dimostrano la presenza di una formazione espansiva in sede frontale destra con marcata impregnazione contrastografica e zona di necrosi centrale (punta di freccia), circondata da reazione edemigena (asterisco in b), responsabile di fenomeni compressivi sul parenchima contiguo e deviazione della linea mediana in sede controlaterale. Ulteriore localizzazione di malattia in sede temporo-insulare corticale sinistra (freccia in a e c).

Nei pazienti immunodepressi le lesioni sono spesso disomogenee con incremento periferico e aspetto simile al glioblastoma multiforme.

L'infiltrazione leptomeningeale si riscontra in circa i 2/3 dei pazienti sintomatici; alla RM si manifesta come diffuso ispessimento o come tumefazione dell'ependima, delle meningi o dei nervi spinali che incrementa dopo mezzo di contrasto (Figura 9).

Infine *la cute* è una sede comune di coinvolgimento extranodale, mentre il LNH primitivo cutaneo è raro. La PET/TC consente una valutazione cutanea completa dell'intero corpo.

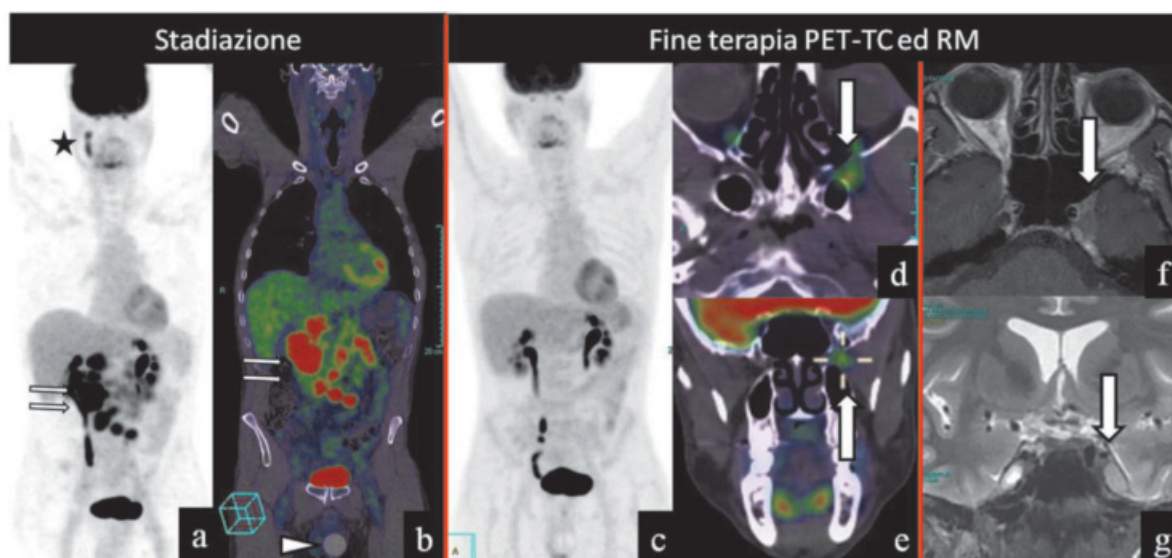
Risposta alla terapia – follow-up.

Allo stato attuale la ^{18}F -FDG-PET/TC rappresenta la migliore metodica d'imaging anche per la definizione della risposta al trattamento dei linfomi (Figura 10). L'esistenza di criteri standardizzati internazionali di lettura delle immagini (Deauville Score;

classificazione di Lugano) consente al clinico di orientarsi in maniera univoca negli snodi decisionali e terapeutici del paziente affetto da linfoma. Lo score di Deauville è basato sull'interpretazione visiva della captazione di FDG delle lesioni, rispetto ai vasi mediastinici e al fegato (Tabella 3).

Alcune patologie possono mimare alla PET/TC progressione di malattia o refrattarietà alla terapia, con importanti conseguenze sulla gestione clinica. Nelle PET/TC ad interim e di fine terapia i processi flogistici, in particolare le infezioni polmonari, devono essere valutate con attenzione: la comparsa di piccoli addensamenti peribronchiali o l'aspetto ad albero in fiore (bronchioli ectasici ripieni di fluido) alla TC, generalmente con modesta captazione di FDG alle PET, rappresentano una flogosi piuttosto che progressione di malattia e richiedono un controllo TC senza contrasto dopo terapia antibiotica, mentre la persistenza

FIGURA 9

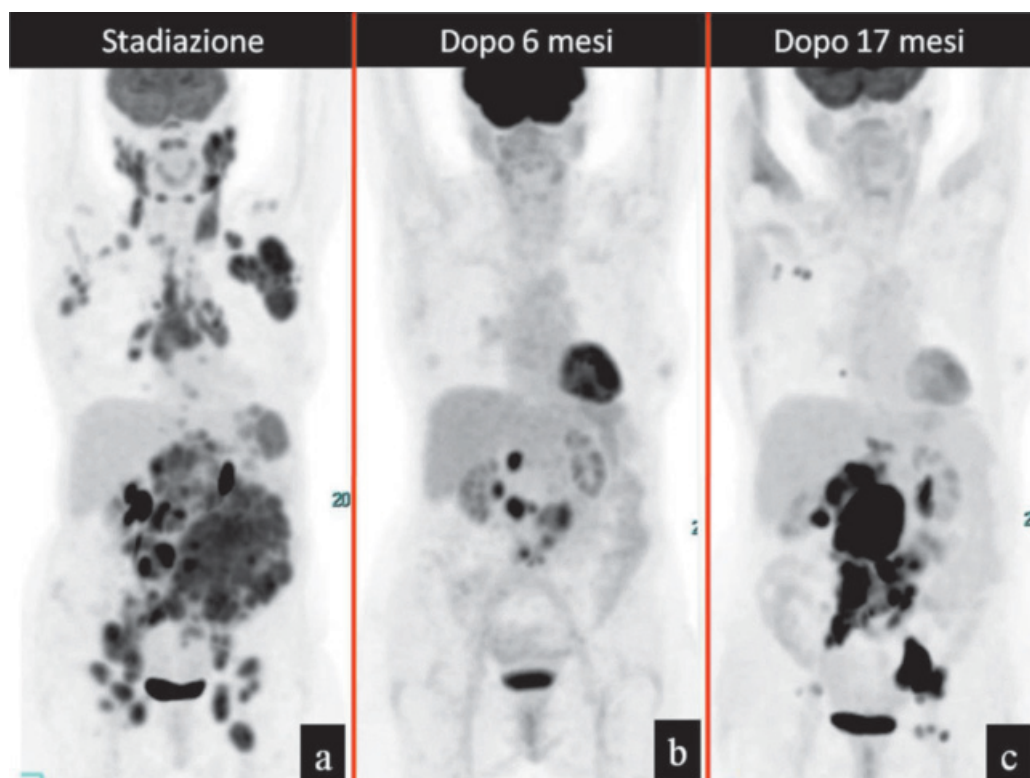


PET-TC di stadiazione e fine terapia e RM massiccio in uomo di 60 anni sottoposto a orchietomia sin con diagnosi di LNH diffuso a grandi cellule B. Nella PET-TC di stadiazione (a e b) si rilevano multiple tumefazioni linfonodali metabolicamente attive in sede interaortocavale, paracavale e paraortica sin (freccie). Sono inoltre segnalate una captazione aspecifica in corrispondenza dell'arcata mascellare dx per patologia odontogena (asterisco in a) e la protesica testicolare (punta di freccia in b). Nella PET-TC di fine terapia (c, d ed e) si rileva scomparsa delle localizzazioni sottodiaframmatiche e comparsa di tessuto patologico (freccia in d ed e) a livello del cavo di Meckel e del ganglio di Gasser di sin (Deauville score 5) che configura una progressione di malattia (PD). La RM eseguita per nevralgia del trigemino conferma il reperto PET (freccia in f e g).

**TABELLA 3: DEAUVILLE SCORE E RISPOSTA AL TRATTAMENTO
SECONDO I CRITERI DI LUGANO**

Deauville score		Risposta al trattamento sec. Lugano			
1	Nessuna captazione FDG	Risposta completa (CR): scomparsa di ogni sede di malattia. Sono considerati in RC i pazienti con PET + all'esordio (o che non hanno eseguito la PET, ma con linfoma FDG avido) o che hanno una PET - (Deauville score 1-3) al termine della terapia indipendente dalle masse linfonodali residue alla TC (Figure 3-4)			
2	Captazione FDG \geq mediastino				
3	Captazione FDG > mediastino, ma \leq fegato				
4	Captazione FDG moderatamente > al fegato	Risposta parziale (RP): riduzione volumetrica delle lesioni > del 50%. Deauville 4-5 con captazione FDG < rispetto alla PET basale, senza comparsa di nuove lesioni (Figura 10)	Malattia stabile (SD): mancanza dei criteri per RC, RP o PD. Deauville 4-5 senza cambiamenti significativi nella captazione FDG rispetto alla PET basale né comparsa di nuove lesioni	Progressione di malattia (PD): aumento volumetrico > al 50%. Deauville 4-5 con captazione > rispetto alla PET basale e/o comparsa di focus avido di FDG (Figure 9 e 10)	
5	Captazione FDG marcatamente > al fegato o nuova/e lesioni coerenti con localizzazioni da linfoma				

FIGURA 10



PET-TC di stadiazione, dopo 6 e 17 mesi dall'esordio in donna di 70 anni affetta da LNH di tipo B. Nella PET-TC di stadiazione (a) si rilevano numerose e voluminose localizzazioni linfonodali di malattia sopra e sottodiaframmatica e localizzazioni spleniche. Nella PET-TC dopo 6 mesi di terapia (b) si rileva scomparsa delle localizzazioni soradiaframmatiche e riduzione delle dimensioni e dell'attività delle localizzazioni di malattia (Deauville score 4), che configura una risposta parziale (RP) al trattamento. Nella PET-TC dopo 17 mesi dall'esordio (c) si rileva aumento delle dimensioni e dell'attività delle localizzazioni sottodiaframmatiche con comparsa di localizzazioni sopra e sottodiaframmatiche (Deauville score 5), che configura una progressione di malattia (PD).

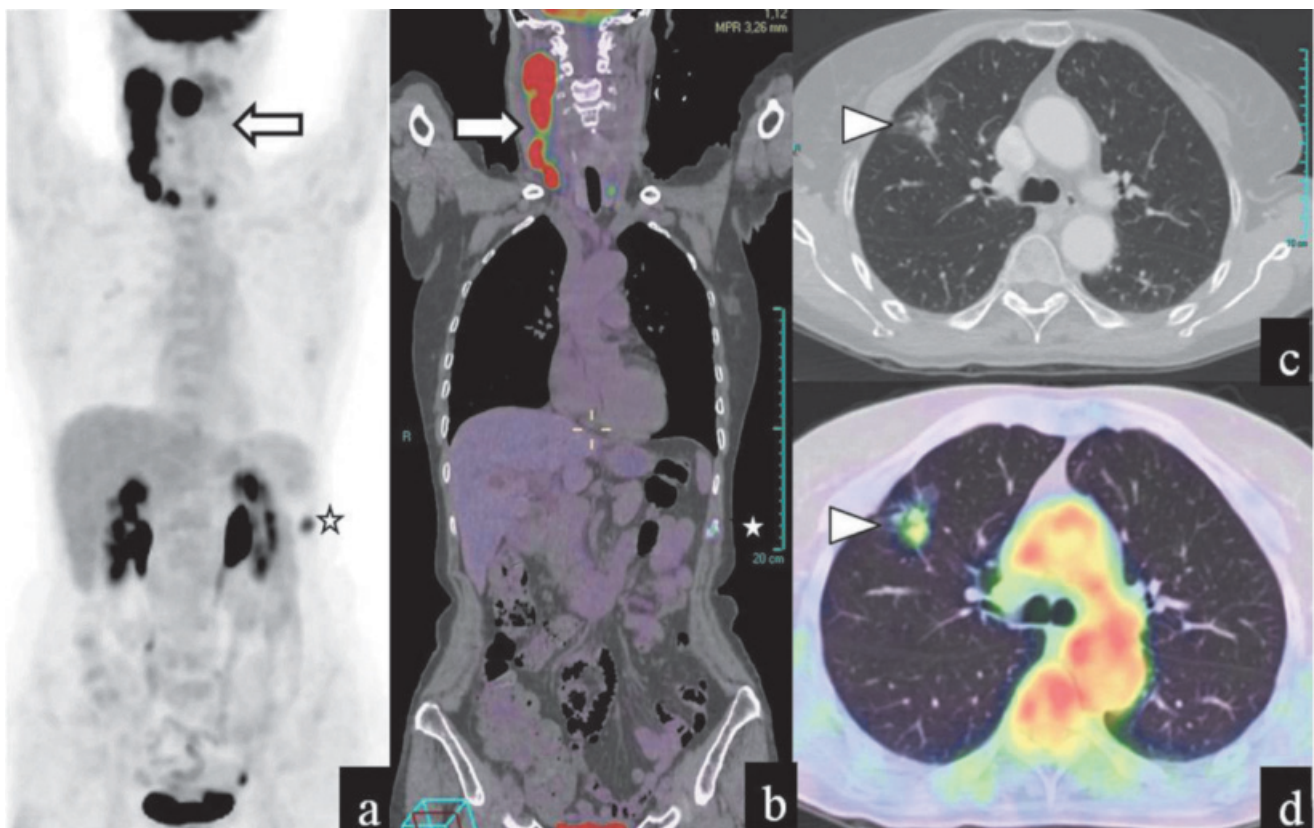
di un nodulo polmonare in un paziente con un quadro PET/TC di risposta completa (RC), deve far pensare ad un secondo tumore (Figura 11).

La presenza di intensa captazione pleurica o polmonare, adiacente ad una massa bulky mediastinica nelle PET-TC di fine terapia è generalmente dovuta a modificazioni infiammatorie per contiguità con la massa piuttosto che a persistenza di malattia.

La persistenza di linfonodi ilari o mediastinici avidi di FDG, non deve essere considerata sempre una mancata risposta alla terapia, dal momento che vi possono essere falsi positivi nel 43% dei casi e prima di proporre una nuova linea di trattamento è consigliato un nuovo controllo o una biopsia specie se i linfonodi ilari e mediastinici captanti sono simmetrici, come nella sarcoidosi. Nei controlli

PET-TC può inoltre comparire ispessimento della trama interstiziale polmonare, generalmente secondaria a farmaci, quali rituximab o bleomicina o possono comparire granulomi polmonari indotti dall'immunoterapia (pembrolizumab o nivolumab). Anche il riscontro di linfonodi laterocervicali iperplasici non patologici ma avidi di FDG alla fine del trattamento è frequente nei giovani e nei bambini. In alcuni casi i linfonodi ascellari avidi di FDG dal lato della somministrazione del radiotracciante possono essere dovuti allo stravasamento di FDG, oppure correlati a eventuale recente vaccinazione sul muscolo deltoideo, specie se sono di dimensioni normali e con ilo adiposo. Un singolo linfonodo avido di FDG in sede inguinale non deve essere considerato ripresa di malattia, specie se non era una sede positiva all'esordio (Figura 12).

FIGURA 11



PET-TC di stadiazione in donna di 70 anni con LNH a grandi cellule B e adenocarcinoma polmonare. La PET-TC dimostra multiple adenopatie metabolicamente attive in sede laterocervicale, sovraclaveare e localizzazione a carico della tonsilla palatina dx (SUVmax 27) (freccia in a e b). Si rileva inoltre un addensamento parenchimale con componente a vetro smeriglio senza captazione del radiotracciante (SUVmax < 2) nel lobo superiore del polmone dx (punta di freccia in c e d). Le caratteristiche morfologiche e il comportamento metabolico, diverso dalle localizzazioni laterocervicali richiedono la verifica istologica, che dimostra un adenocarcinoma polmonare a crescita lepidica. Frattura traumatica recente a carico dell'arco laterale della IX costa di sin (asterisco in a e b).

Dopo chemioterapia, che induce la soppressione dell'attività timica, è frequente osservare un quadro di rebound timico. Con la sospensione della chemioterapia, il timo diventa iperplasico in circa il 5% degli adulti e nei controlli PET-TC si può rilevare l'aumento dimensionale e la captazione di FDG della ghiandola in oltre il 40% di giovani adulti; lo stesso fenomeno si può riscontrare anche in caso di ipertiroidismo o di terapia con cortisonici.

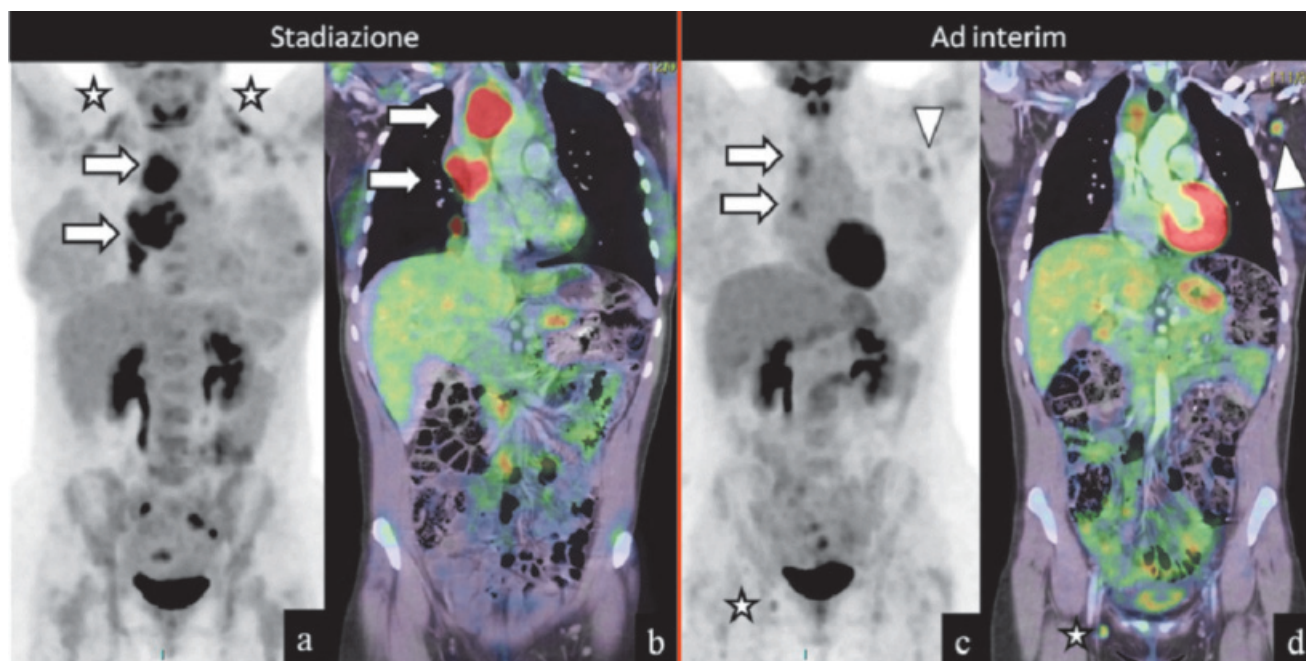
La panniculite mesenterica è un altro possibile falso positivo rilevabile nelle PET-TC di controllo, specie se è l'unica sede di captazione in pazienti con RC nelle altre sedi. Terapie con anticorpi monoclonali, che fanno parte del protocollo R-CHOP, possono indurre una potente e breve risposta infiammatoria, responsabile di falsi positivi alla PET nei controlli ad interim. La ^{18}F -FDG-PET/TC è raccomandata sia per la fine del trattamento che per la valutazione ad interim (dopo 2 o 4 cicli di chemioterapia in caso di LH e di DLBCL). La PET-TC mostra valori predittivi positivi e negativi molto alti alla fine del trattamento e nella

valutazione ad interim del LH, ma valori predittivi positivi e negativi più bassi nel DLBCL. La PET-TC è raccomandata nel LF solo a fine trattamento, con valori predittivi positivi e negativi bassi per ripresa di malattia; ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 6 mesi nei successivi 3 anni e annualmente dopo il quinto nel LH e nel DLBCL per monitorare le recidive o le tossicità tardive, correlate al trattamento.

IMAGING NEL MIELOMA MULTIPLO

L'imaging nel mieloma multiplo (MM) permette di rilevare la presenza di lesioni litiche, marker di danno d'organo correlato alla malattia che rappresenta uno dei criteri decisionali per iniziare la terapia. L'imaging permette inoltre di identificare le localizzazioni extramidollari di malattia (caratteristica prognostica sfavorevole), aiuta a distinguere tra plasmocitoma solitario (PS) e MM e fornisce indicazioni sul rischio di progressione da MM asintomatico a sintomatico. È inoltre di supporto nella valutazione della risposta alla terapia, nel confermare la diagnosi

FIGURA 12



PET-TC di stadiazione e ad interim in donna di 32 anni affetta da LH classico variante sclerodendritica tipo 1. Nella PET-TC di stadiazione si rileva la presenza di tumefazioni linfonodali conglobate, metabolicamente attive in sede mediastinica e ilare a dx (freccie in a e b) e attivazione del grasso bruno, di significato non patologico (stelle in a e b). Nella PET-TC ad interim si rileva la riduzione delle dimensioni e della captazione delle localizzazioni sovradiaframmatiche (freccie in c) (Deauville score 3, risposta completa) e la comparsa di adenopatie ascellare sin, compatibile con recente vaccinazione anti COVID 19 (punta di freccia in c e d) e inguinale dx (stella in c e d), considerata aspecifica; questi due reperti sono scomparsi in un controllo ecografico effettuato dopo 2 mesi.

di recidiva, nell'identificare il rischio di frattura patologica o di complicanze neurologiche.

Le nuove tecniche d'imaging, quali la TC whole body a basso dosaggio (WBLDCT), la RM whole body (WBMRI) o la ^{18}F -FDG-PET/TC hanno ormai sostituito la radiologia tradizionale che sottostima la presenza di malattia ossea nel 25-40% dei MM. Vi è però una notevole eterogeneità nella pratica clinica riguardo all'utilizzo di queste metodiche che è condizionata dalla loro disponibilità sul territorio, dalle competenze locali, dalla convenienza e dalle linee guida nazionali e internazionali (Tabella 4).

L'elemento critico per iniziare la terapia nel MM è la presenza di lesioni litiche e per tale motivo la maggior parte delle linee guida individua la TC come la tecnica da preferire. La PET-TC dovrebbe essere utilizzata in caso di forte sospetto clinico di localizzazioni extramidollari di malattia, in caso di MM oligo o non secernente o con dosaggio sierico normale delle catene libere o negli studi clinici in cui deve essere applicato il concetto di malattia residua minima (MRD), per una corretta valutazione alla risposta terapeutica. Il ruolo della WBMRI è cresciuto negli anni, tanto da essere inserita

dal 2014 nei nuovi criteri diagnostici dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

Stadiazione.

I criteri diagnostici più recenti stilati dall'IMWG per la diagnosi di MM includono l'individuazione alla WBLDCT o alla PET-TC di una lesione litica maggiore di 5 mm (Figura 13) o alla RM di più di una lesione focale midollare di dimensioni superiori a 5 mm (Figura 14).

La radiologia convenzionale, ormai sostituita dalla TC, è gravata da diversi limiti, quali la necessità della perdita di osso trabecolare superiore al 30% affinché una lesione diventi visibile, la difficoltà nella valutazione di alcuni distretti (bacino e colonna) per la sovrapposizione con altre strutture, l'incapacità di distinguere tra fratture vertebrali osteoporotiche da quelle da MM e la scarsa accuratezza nella valutazione della risposta alla terapia.

TC whole body a basso dosaggio (WBLDCT).

La RM whole body è una valida metodica in espansione che permette di individuare le localiz-

TABELLA 4: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE TECNICHE D'IMAGING NEL MM

Tecniche d'imaging	Vantaggi	Svantaggi
WBLDCT	<ul style="list-style-type: none"> - Studia tutto il corpo - Accurata nel rilevare lesioni litiche, localizzazioni extramidollari, fratture e crolli vertebrali - Brevi tempi d'esecuzione - Economica - Distribuzione capillare sul territorio 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizza radiazioni ionizzanti - Informazioni limitate sulla risposta alla terapia
WBMRI	<ul style="list-style-type: none"> - Studia tutto il corpo - Non utilizza radiazioni ionizzanti - Accurata nel rilevare lesioni sostitutive e localizzazioni extramidollari - Differenzia le fratture acute da quelle croniche - Informazioni sulla natura delle lesioni con potenzialità nella valutazione della risposta alla terapia 	<ul style="list-style-type: none"> - Lunghi tempi d'acquisizione - Elevata esperienza nella esecuzione tecnica e di interpretazione delle immagini - Costi superiori alla TC - Minore accessibilità rispetto alla TC
^{18}F -FDG-PET-TC	<ul style="list-style-type: none"> - Studia tutto il corpo - Informazioni sulla morfologia e sulla attività delle lesioni in un unico esame - Accurata nel rilevare lesioni sostitutive, localizzazioni extramidollari, fratture e crolli vertebrali - Valuta la risposta alla terapia 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizza radiazioni ionizzanti - Costi superiori alla RM - Minore accessibilità rispetto alla RM

Legenda: WBCTLD: TC total body a basso dosaggio; WBMRI: Risonanza magnetica total body; ^{18}F -FDG-PET-TC: fluorodesossiglucosio - Tomografia ad Emissione di Positroni - Tomografia Computerizzata.

FIGURA 13



TC a basso dosaggio in paziente con diagnosi di MM. Lesione focale litica di 6 mm a carico dell'osso pubico di sin, senza orletto sclerotico.

zazioni da MM in tutto il corpo senza utilizzo di radiazioni ionizzanti.

La WBLDCT è più sensibile dello studio radiologico dello scheletro in toto e la dose di radiazioni è divenuta accettabile risultando inferiore ad una TC standard e lievemente superiore allo studio radiologico scheletrico di tutto il corpo (3,2-4,8 mSv vs 1.2-4.8) con tempi d'esecuzione nettamente inferiori (pochi minuti) rispetto alla radiologia convenzionale, alla WBMRI e alla ^{18}F -FDG-PET-TC. La WBLDCT fornisce inoltre importanti informazioni sulla potenziale instabilità e sul rischio di frattura delle vertebre, sulla presenza di lesioni extramidollari e rappresenta una guida per la radioterapia e la chirurgia.

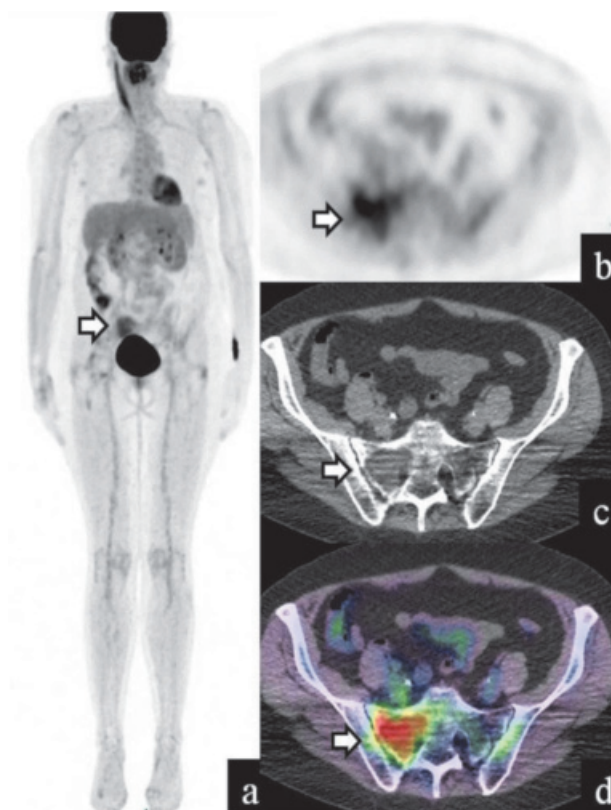
^{18}F -FDG-PET-TC. Permette di studiare tutto il corpo, includendo anche gli arti, e fornisce informazioni sulla presenza di lesioni litiche midollari captanti o meno il radiotracciante e sulle lesioni plasmacellulari extraossee avidi di FDG. Vengono considerate positive le lesioni che soddisfano i seguenti criteri: 1) $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,5$ all'interno di un'area osteolitica > 1 cm; 2) $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,5$ all'interno di un'area osteolitica ≤ 1 cm; 3) aumento focale della captazione all'interno delle ossa presenti su almeno due sezioni consecutive, indipendentemente dalla presenza di una lesione litica in TC. L'accuratezza della metodica è pari all'80-100% e possiede un elevato valore predittivo nei pazienti che devono essere sottoposti a trapianto in quanto la presenza di lesioni avidi di FDG, rappresenta una variabile indipendente associata ad una minore sopravvivenza globale e a una minore sopravvivenza libera da progressione di malattia (Figura 15).

FIGURA 14



RM in paziente di 73 anni affetto da MM. Presenza di lesione a carico del peduncolo vertebrale dx di D12 iperintensa in STIR (freccia in a) e ipointensa in T1 (freccia in b). Presenza di multipli microfoci di ipersegnale nella sequenza STIR (c) e iposegnale nelle sequenza T1 (d) di pressoché tutti i metameri del rachide dorso-lombare che presentano aspetto "tarlato" da localizzazione di malattia.

FIGURA 15



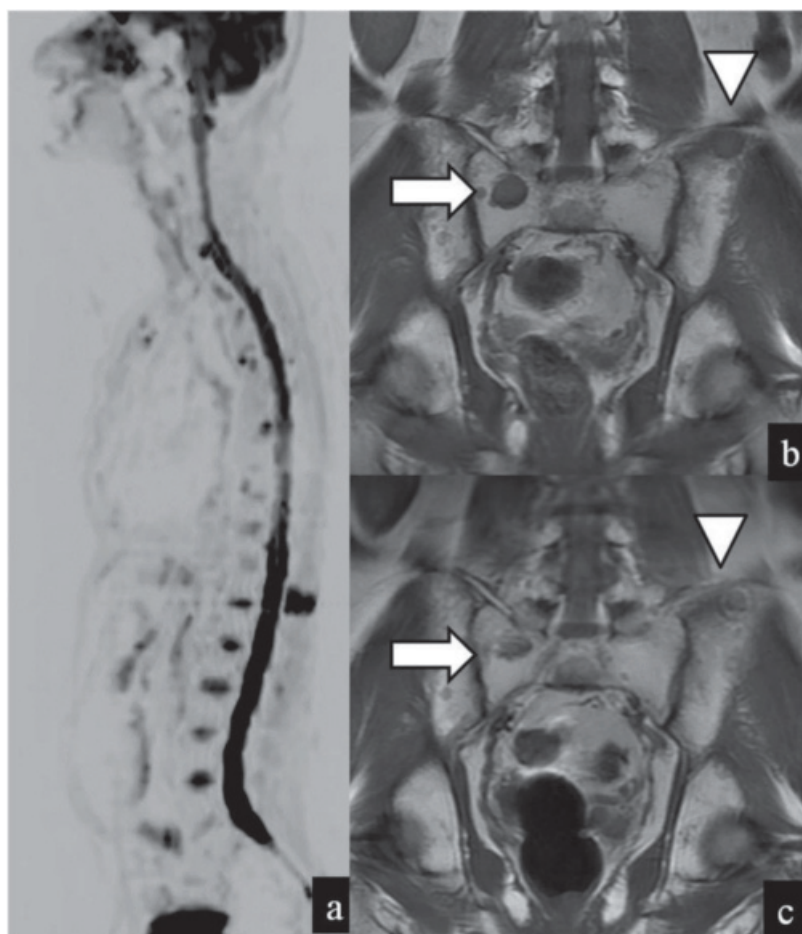
PET-TC in uomo di 65 anni affetto da MM. Presenza di unica lesione litica metabolicamente attiva a carico dell'ala sacrale dx (freccia). In caso di MM, la PET-TC dovrebbe sempre includere gli arti superiori ed inferiori.

La PET tuttavia è gravata sia da falsi positivi specie in pazienti che hanno assunto elevate dosi di steroidi, che da falsi negativi (10-15% dei casi) dovuti alla scarsa avidità di FDG da parte di alcune plasmacellule in cui manca una esochinasi specifica, fondamentale per l'intrappolamento del radiotracciante all'interno delle cellule.

Risonanza Magnetica Whole Body (WBMRI). La RM whole body è una valida metodica in espansione che permette di individuare le localizzazioni da MM in tutto il corpo senza utilizzo di radiazioni ionizzanti. Le raccomandazioni IMWG aggiornate, enfatizzano la necessità della presenza di osteolisi per considerare le lesioni ossee come indicative di danno d'organo, e rientrare nei criteri di malattia attiva

(criteri CRAB). Le lesioni focali da MM sono ipointense in T1, iperintense in T2, STIR e in T1 fuori fase ed incrementano dopo mdc. Sono stati descritti cinque modelli RM di coinvolgimento midollare da MM: 1) aspetto normale del midollo, 2) la presenza di lesioni focali, 3) il coinvolgimento diffuso, 4) la presenza di lesioni focali con associato coinvolgimento diffuso, 5) l'aspetto "sale e pepe", caratterizzato da aspetto disomogeneo del midollo intervallato da foci di tessuto adiposo e di midollo normale. Alle sequenze tradizionali è stata recentemente aggiunta la sequenza pesata in diffusione (DWI), corredata di mappe del coefficiente apparente di diffusione (ADC), che, valutando la cellularità delle lesioni, si correla con l'infiltrazione midollare da plasmacellule (Figura 16).

FIGURA 16



RM con sequenza in diffusione e sequenza T1 prima e dopo terapia in paziente di 65 anni affetto da MM. La sequenza DWI dimostrava presenza di localizzazioni di malattia a livello dorsale. Presenza di localizzazioni di malattia a livello dell'ala sacrale dx (freccia) e dell'osso iliaco di sin (punta di freccia) nella sequenza T1 prima (b) e dopo terapia in cui è evidente un netto miglioramento in quanto le lesioni sono ridotte di dimensioni e di segnale.

Nella revisione dei criteri IMWG del 2016, la WBMRI è stata definita come la tecnica di imaging più sensibile per la rilevazione delle lesioni ossee da MM. Il limite attuale nell'utilizzo routinario della WBMRI, oltre ai costi superiori rispetto alla WBLDCT, è rappresentato dai lunghi tempi d'esame (45-60 minuti) in cui è richiesta la immobilità del paziente, spesso sofferente per la patologia di base. Quando non sono rilevabili lesioni litiche alla WBLDCT, la WBMRI dovrebbe essere eseguita per la ricerca di lesioni focali che impongono l'inizio della terapia. In caso di una singola lesione alla WBMRI, dovrebbe essere effettuata una ^{18}F -FDG-PET/TC oppure ripetere la WBMRI entro 3-6 mesi, in quanto un aumento delle dimensioni o del numero delle lesioni impone l'inizio della terapia.

Risposta alla terapia.

L'imaging è solo di supporto nella valutazione della risposta alla terapia che, secondo le raccomandazioni IMWG aggiornate al 2016, è basata sulla ricerca delle plasmacellule nel midollo con immunoistochimica o immunofluorescenza e sulla immunofissazione sierica ed urinaria.

La scelta della tecnica da utilizzare non è ancora stata codificata e si basa sulla disponibilità delle diverse metodiche e sulle competenze locali.

^{18}F -FDG-PET/TC Secondo i criteri IMWG, la ^{18}F -FDG-PET/TC è la migliore modalità di imaging per valutare la risposta al trattamento nei pazienti con MM. Diversi studi hanno dimostrato un ruolo prognostico della PET/TC a fine terapia e 7 giorni prima del trapianto; la persistenza di 3 lesioni focali avide di FDG, con $\text{SUV}_{\text{max}} > 4.2$ e la presenza di localizzazioni extra-midollari, sono indici prognostici sfavorevoli, mentre una PET negativa è associata a lunga sopravvivenza libera da malattia. Nella valutazione della risposta alla terapia, vengono considerate attive le lesioni focali di dimensioni superiori a 5 mm che hanno una captazione superiore a quello del restante MO e/o di quello epatico. Viene considerata malattia in fase attiva anche una captazione ossea diffusa superiore a quella epatica. La malattia minima residua (MRD) è assente nei casi in cui vi sia la scomparsa di tutte le captazioni riscontrate alla PET/TC prima della terapia, oppure che le lesioni presentino un SUV_{max} inferiore a quello del tessuto normale circostante o inferiore a quello del pool sanguigno mediastinico. Gli effetti della che-

mioterapia, della radioterapia e dei fattori di crescita possono ridurre l'accuratezza della ^{18}F -FDG-PET/TC.

WBMRI. La WBMRI è la tecnica di imaging elettiva per valutare l'infiltrazione del MO da parte delle plasmacellule, anche prima che le plasmacellule determinino la distruzione ossea. Le lesioni da MM dopo terapia possono non scomparire nelle sequenze RM standard, persistendo alterazioni necrotiche in assenza di cellule neoplastiche vitali, che possono essere interpretate come falsi positivi, ma grazie all'utilizzo della sequenza DWI/ADC è possibile valutare la persistenza o meno di cellularità nel contesto delle lesioni.

IMAGING NELL'AMILOIDOSI CARDIACA

I tipi di amiloidosi sistemica più frequentemente associati a un interessamento cardiaco clinicamente rilevante sono l'amiloidosi sistemica a catene leggere (AL) e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR). Nella forma AL, i pazienti presentano sintomi da insufficienza cardiaca biventricolare e nonostante il trattamento medico, la prognosi rimane sfavorevole. La forma ATTR è divisa nelle forme ereditaria (h-ATTR) e forma wild type ATTR (wt-ATTR) in base al tipo di transtiretina. Si rimanda a test specialistici la trattazione di queste patologie, rare e di gestione strettamente limitata a centri di riferimento. Dal momento che spesso l'amiloidosi si presenta con sintomi e segni di compromissione cardiaca, l'imaging inizia con l'ecocardiografia.

Ecocardiografia. I segni ecocardiografici riscontrabili nella amiloidosi cardiaca (AC) sono l'ispessimento delle pareti ventricolari con una riduzione del volume delle camere cardiache, la dilatazione degli atri, l'ispessimento del setto interventricolare, l'aspetto "brillante" delle pareti (Figura 17d), ma nessuno di questi segni, preso singolarmente, è specifico per AC. Peraltro tali modificazioni diventano eclatanti solo nelle fasi tardive della malattia ed entrano in diagnosi differenziale con altre patologie più frequenti come per esempio la cardiopatia ipertensiva e l'ipertrofia miocardica acquisita.

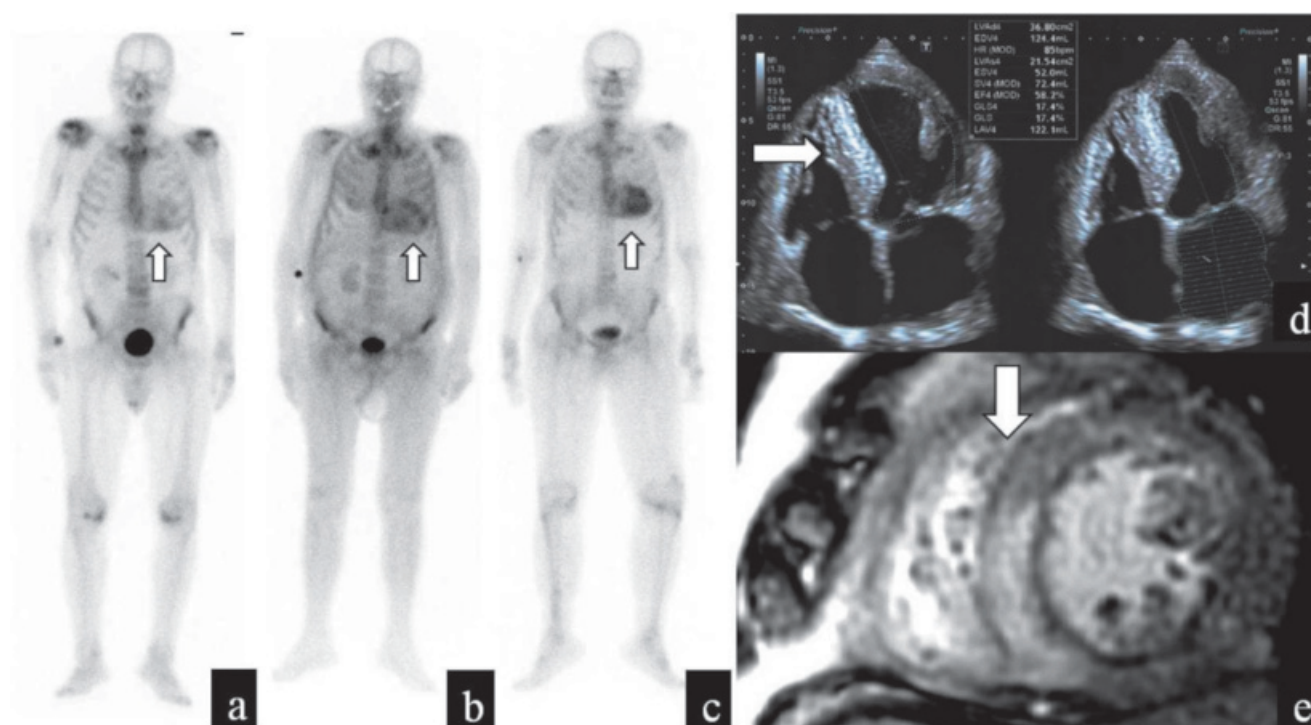
Risonanza Magnetica. Rispetto all'ecografia, la RM, in aggiunta all'elevata qualità delle immagini (indipendente dalla finestra acustica), permette di ottenere

informazioni fondamentali in termini di caratterizzazione tissutale, sia utilizzando il MdC, con la sequenza late gadolinium enhancement (LGE), ma anche senza l'utilizzo di MdC attraverso le sequenze finalizzate al T1 mapping. Il gadolinio si accumula passivamente negli spazi vuoti tra le cellule miocardiche inducendo un incremento del segnale a livello delle pareti del ventricolo sinistro (Figura 17e) con disposizione diffusa subendocardica, transmurale, o “a chiazze” che può coinvolgere anche il ventricolo destro. Nei pazienti con insufficienza renale, che spesso si accompagna alla AC, non è possibile utilizzare il MdC, ma utilizzando il T1 mapping possiamo misurare il tempo di rilassamento longitudinale (T1) che rappresenta un marker di infiltrazione amiloidea sia nella forma AL che alla forma ATTR. Un valore di T1 superiore a 1.164 ms si associa alla presenza di amiloidosi cardiaca con valore predittivo positivo del 98%, mentre un valore di T1 inferiore a 1.036 ms consente di escludere il coinvolgimento cardiaco con valore predittivo negativo del 98%. Il T1 mapping è inoltre un marker precoce di malattia ancor prima dell'iper-

trofia del ventricolo sinistro e dell'impregnazione contrastografica nella sequenza LGE. Il T1 mapping valuta il segnale sia dello spazio intracellulare che dello spazio extracellulare pertanto, utilizzando il rapporto tra il valore T1 prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto e l'ematocrito del paziente, è possibile misurare il volume extracellulare (ECV), che rappresenta il primo metodo non invasivo per la misurazione del carico amiloideo cardiaco. L'ECV è globalmente elevato, spesso con valori > 40% e superiore nella forma ATTR rispetto alla forma AL.

Scintigrafia miocardica con traccianti ossei. La scintigrafia miocardica con traccianti ossei tecneziati rappresenta uno strumento diagnostico non invasivo e facilmente disponibile con elevata sensibilità e specificità per la forma ATTR quando combinato con i test sierologici per escludere l'amiloidosi AL (Tabella 5). Si utilizza la scala di Perugini con valori da 0 (captazione cardiaca assente e captazione ossea normale) a 3 (captazione cardiaca con captazione ossea ridotta/assente) che si basa sul confronto visivo

FIGURA 17



Scintigrafia miocardica con tracciante osseo, ecocardiografia e RM di diversi pazienti affetti da amiloidosi cardiaca. Esempi di lieve (freccia in a), moderata (freccia in b) ed elevata (freccia in c) captazione cardiaca secondo la scala di Perugini. Marcato ispessimento del SIV che presenta aspetto francamente iperecogeno in ecocardiografia (d) e impregnazione contrastografica nello studio RM con mdc (e).

TABELLA 5: CARATTERISTICHE PIÙ COMUNI DELLE AMILOIDOSI IN RM E SCINTIGRAFIA MIOCARDICA

	Segni	AL	ATTR
Risonanza Magnetica	Massa	Lievemente aumentata <100 g/m ²	Marcatamente aumentata >100 g/m ²
	Spessore del setto	Setto in AL < Setto in ATTR	
	LGE	LGE meno esteso Spesso pattern subendocardico (globale)	LGE più esteso Spesso pattern più diffuso e transmurale
	T1 mapping	> 1050 - 1150 ms T1AL Nativo > T1ATTRNativo	
	ECV	>0.40 ECV-AL < ECV-ATTR	
Scintigrafia miocardica	Scala di Perugini	AL	ATTR
	0 No captazione	Assente o debole per cui non è indicata	Necessaria biopsia, se il sospetto di malattia è ancora alto
	1 Lieve; < osso		Diagnosi senza biopsia, in assenza di CM sierica/urinaria
	2 Moderata; = osso		
	3 Elevata > osso		

Legenda: AL - amiloidosi a catene leggere; ATTR - amiloidosi da transtiretina; LGE Late gadolinium enhancement; ECV: volume extracellulare.

tra intensità del segnale miocardico e osseo (Figura 17 a, b e c). Nei pazienti con sospetta AC, la scintigrafia di grado superiore a 2 e assenza di componente monoclonale sierica o urinaria all'immunofissazione (per escludere forme AL) hanno un valore predittivo positivo del 100% per la forma ATTR, evitando l'esecuzione di una biopsia miocardica diagnostica. Nell'amiloidosi AL invece circa metà dei pazienti ha una scintigrafia positiva, ma nella maggior parte dei casi con basso livello di captazione.

PET/TC / PET/MRI con traccianti per β -amiloidi. La PET con traccianti per β -amiloidi, nata per

la ricerca di placche amiloidee cerebrali nel sospetto di malattia di Alzheimer, è stata recentemente utilizzata nel sospetto di AC in diversi studi pilota, che hanno rilevato elevato uptake miocardico di diversi radiotraccianti con affinità alla sostanza β -amiloidi, quali il ¹⁸F-florbetapir, il ¹⁸F-florbetaben e l'¹¹C-Pittsburgh compound B. In una recente meta-analisi di sei studi comprendenti 98 pazienti, è stata calcolata una sensibilità del 95% e una specificità del 98% della PET/TC con traccianti per β -amiloidi. Sebbene i risultati siano incoraggianti sono necessari ulteriori studi per integrare la metodica nella pratica clinica. ■

Ringraziamenti

Questo articolo è stato realizzato con il contributo della Trade Art 2000 S.p.A.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Fasti R, Carucci LR, Small Bowel Neoplasms: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2020; 40:1020–1038.
<https://doi.org/10.1148/rg.2020200011>
- 2) Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics* 2018; 38:392–412.
<https://doi.org/10.1148/rg.2018170079>
- 3) Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, et al. J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology* 2015; 276: 323–338.
- 4) Linea Guida AIOM. Linfomi 2018. Coordinatore S. Luminari. Presentate a Roma durante il XX Congresso Nazionale Associazione Italiana di Oncologia Medica. www.AIOM.it
- 5) Dubreuil J, Salles G, Bozzetto J, et al. Usual and unusual pitfalls of 18F-FDG-PET/CT in lymphoma after treatment: a pictorial review. *Nuclear Medicine Communications*, Lippincott, Williams & Wilkins, 2017, 38 (7), pp.563-576.
- 6) Kulkarni NM, Pinho DF, Narayanan S, et al. Imaging for Oncologic Response Assessment in Lymphoma. *AJR* 2017; 208:18–31.
- 7) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
- 8) Di Giuliano F, Picchi E, Muto M, et al. Radiological imaging in multiple myeloma: review of the state-of-the-art. *Neuroradiology*. 2020; 62:905-923.
- 10) Baffour FI, Glazebrook KN, Kumar SK. Role of imaging in multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 2020; 95: 966-977.
- 11) Chacko L, Martone R, Cappelli F, et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Imaging. *Current Cardiology Reports* 2019; 21: 108-118.

