

## CORREÇÃO DO ÍNDICE INTENSITY OF BONE INVOLVEMENT (IBI) PELA MASSA MAGRA E ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPORAL

Palavras-Chave: mieloma múltiplo,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, SUV

AUTORES/AS:

GIOVANNA MONTEIRO BIANCHI J. SANTOS [PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS], MARIA E. S. TAKAHASHI [UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS], CAMILA MOSCI [UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS], CARMINO ANTONIO DE SOUZA [UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS], IRENE G. H. LORAND-METZE [UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS], JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA [UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS]  
Prof. Dr. CELSO DARÍO RAMOS (orientador) [UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS]

---

### INTRODUÇÃO:

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT é uma técnica de diagnóstico por imagem importante para investigação e acompanhamento de mieloma múltiplo (MM) por ser eficiente na identificação e avaliação prognóstica da principal disfunção orgânica associada a essa patologia, a doença óssea lítica<sup>1,2,3,4</sup>. Diante disso, o escore metabólico chamado *Intensity of Bone Involvement* (IBI) foi desenvolvido para padronizar a interpretação da intensidade do comprometimento ósseo e medular, além de garantir menor subjetividade à análise<sup>5,6</sup>. Uma das variáveis da equação do IBI é o *Standardized Uptake Value* (SUV) que, por sua vez, é dependente do peso corporal total, fato que resulta em superestimação desse parâmetro para pacientes obesos. A potencial explicação para isso se baseia na ideia de que pacientes mais pesados costumam ter um maior percentual de gordura corporal. Isto posto, como a gordura corporal branca é metabolicamente menos ativa, a captação de FDG por esse tecido é mínima<sup>7,8</sup>. Nesse sentido, métodos que normalizam o SUV pela massa magra ou pela superfície corporal dos pacientes têm se mostrado mais consistentes do que o seu cálculo convencional<sup>7,9</sup>. Desse modo, este projeto visa aplicar a correção matemática do IBI a fim de analisar se os valores obtidos trarão resultados mais precisos e abrangentes, levando-se em conta as características heterogêneas dos pacientes em questão.

### METODOLOGIA:

O IBI foi previamente calculado para 73 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo que foram submetidos ao exame de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT de corpo inteiro no início de seu tratamento no Serviço de Medicina Nuclear da Unicamp entre Junho de 2013 e Setembro de 2018. Esse primeiro estudo foi

aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Unicamp (CEP/UNICAMP) e está registrado sob CAAE 97966618.5.0000.5404. As características dos pacientes incluídos no estudo encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos neste estudo.

<b>Número de pacientes</b>	73
<b>Masculino</b>	42 (57.5%)
<b>Feminino</b>	31 (42.5%)
<b>Altura [cm]</b>	
média±DP	162.6±9.1
(mín-max)	(141.0-183.0)
<b>Peso [kg]</b>	
média±DP	67.1±15.4
(mín-max)	(40.0-116.0)
<b>Índice de Massa Corporal (IMC)</b>	
média±DP	25.3±5.3
(mín-max)	(14.7-45.3)

Para cálculo da massa magra (*Lean Body Mass* – LBM), foram utilizados os modelos de James<sup>8,10</sup> e de Janma<sup>8,11</sup>. Para cálculo da área de superfície corporal (*Body Surface Area* - BSA), foi usada a equação descrita pelo modelo de DuBois<sup>12</sup>. Estas variáveis foram aplicadas ao IBI, obtendo-se os valores corrigidos de IBI<sub>James</sub>, IBI<sub>Janma</sub> e IBI<sub>BSA</sub>, que foram comparados com o valor padrão de IBI através de estatística descritiva (média, desvio padrão, valor máximo, valor mínimo, mediana).

As imagens <sup>18</sup>F-FDG PET/CT individuais foram avaliadas visualmente por 3 médicos nucleares experientes e categorizadas em 5 grupos: comprometimento ósseo negativo, comprometimento ósseo discreto, comprometimento ósseo moderado, comprometimento ósseo acentuado e comprometimento ósseo muito acentuado. O teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis*, seguido do teste *post-hoc* de *Dunn*, foi utilizado para verificar se os valores de IBI têm relação com a análise visual da imagem PET/CT realizada por médicos nucleares. Para p-valores <0,05 obtidos no teste estatístico, considerou-se que existe uma diferença significativa nos valores de IBI entre os grupos de imagens. Por fim, esses valores foram verificados quanto a dados de sobrevida global (SG) para avaliar sua relação prognóstica no âmbito do mieloma múltiplo.

## RESULTADOS:

A correção do IBI por BSA e LBM foi factível para todos os pacientes utilizando os modelos propostos. Na figura 1 mostramos os valores de IBI corrigidos em dois exemplos de pacientes com

mesma classificação visual, valores de IBI padrão na mesma ordem de grandeza e pesos corporais bastante diferentes.

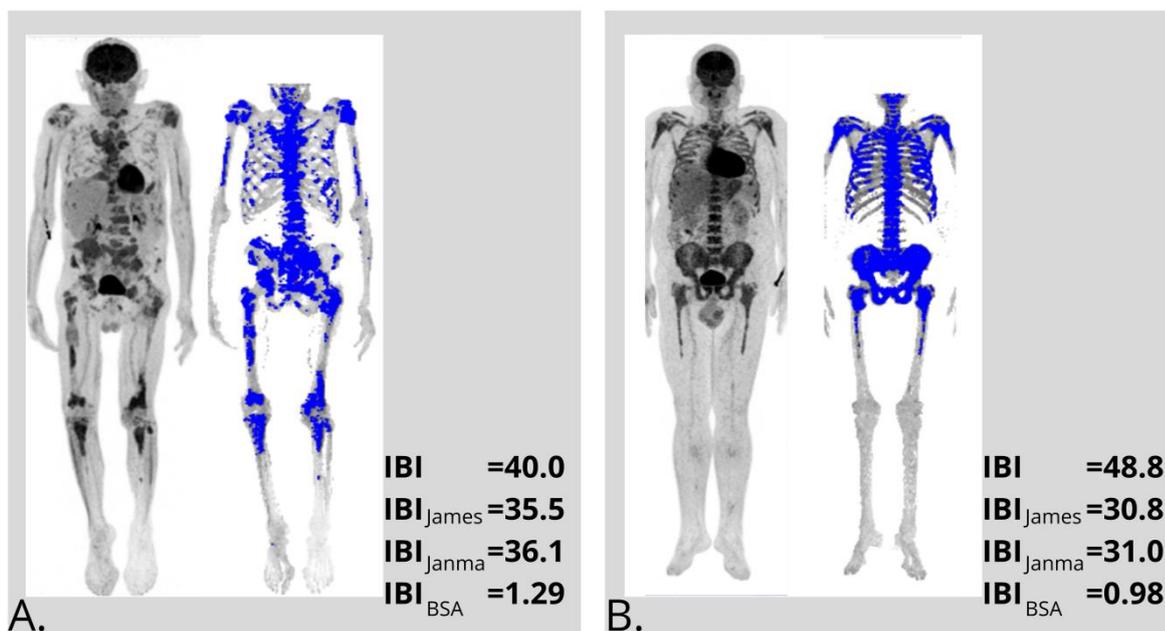


Figura 1 - Correção do escore metabólico Intensity of Bone Involvement (IBI) pela massa magra (LBM) utilizando os modelos de James ( $IBI_{James}$ ) e de Janma ( $IBI_{Janma}$ ) e pela superfície corpórea ( $IBI_{BSA}$ ). Nas figuras A e B, à esquerda, imagens de projeção de intensidade máxima (MIP) do exame  $^{18}F$ -FDG PET/CT de dois pacientes de mieloma múltiplo, classificados visualmente com envolvimento ósseo acentuado. À direita de A e B, em destaque azul, a área considerada metabolicamente ativa, cuja captação de  $^{18}F$ -FDG está acima da captação hepática. **A.** Paciente do sexo masculino com peso corporal de 47 kg e  $IMC=16.7$   $kg/m^2$ . **B.** Paciente do sexo masculino com peso corporal de 116 kg e  $IMC=41$   $kg/m^2$ . Observe que após a correção de LBM e BSA, o paciente com  $IBI = 48.8$  (com maior peso corporal) apresenta valores de IBI corrigidos menores do que o paciente com  $IBI = 40.0$  (com menor peso corporal).

Na análise visual realizada por três médicos nucleares experientes, 10 imagens (13,7%) foram classificadas como envolvimento ósseo negativo, 23 imagens (31,5%) foram classificadas como discreto, 19 imagens (26,0%) foram classificadas como envolvimento ósseo moderado, 11 imagens (15,0%) foram classificadas como envolvimento ósseo acentuado e 10 imagens (13,7%) foram classificadas como muito acentuado. Os valores das médias do IBI padrão e dos IBI corrigidos para cada grupo de imagens encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Médias, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para o IBI padrão e IBI corrigidos para os cinco diferentes grupos de imagens.

Grupo	IBI_convencional média±DP (mín-max)	IBI_BSA média±DP (mín-max)	IBI_James média±DP (mín-max)	IBI_Janma média±DP (mín-max)
<b>Negativo</b> (N=10)	0.91±1.2; (0.0-3.41)	0.03±0.03; (0.0-0.10)	0.70±0.95; (0.00-2.8)	0.65±0.95; (0.00-2.8)
<b>Discreto</b> (N=23)	3.2±2.4; (0.4-9.3)	0.08±0.06; (0.01-0.24)	2.4±1.8; (0.23-7.24)	2.3±1.8; (0.23-7.15)
<b>Moderado</b> (N=19)	5.3±3.9; (0.8 - 12.0)	0.13±0.10; (0.02-0.33)	3.8±3.0; (0.5-9.5)	3.6±2.9; (0.5-9.5)

<b>Acentuado</b> (N=11)	15.1±11.5; (0.0 - 42.1)	0.40±0.32; (0.0 - 1.2)	11.5±9.5; (0.0 - 34.6)	10.9±9.3; (0.0 - 34.4)
<b>Muito Acentuado</b> (N=10)	45.6±36.8; (0.0 - 135.3)	1.21±0.99; (0.0 - 3.7)	36.4±30.8; (0.0 - 112.0)	36.2±30.1; (0.0 - 111.3)

Todos os valores de IBI (padrão e corrigidos) apresentaram relação significativa com a análise visual das imagens ( $p < 0,05$ ), quando aplicado o teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis* (Tabela 3). Sendo que no teste *post-hoc* de *Dunn* não foi possível diferenciar os grupos com envolvimento ósseo negativo/discreto e moderado entre si, nos cenários propostos.

Tabela 3 - p-valores encontrados no teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis*.

	<b>p-valor</b>
<b>IBI<sub>convencional</sub></b>	$p = 1,660 \times 10^{-7} *$
<b>IBI<sub>BSA</sub></b>	$p = 2,226 \times 10^{-7} *$
<b>IBI<sub>James</sub></b>	$p = 3,620 \times 10^{-7} *$
<b>IBI<sub>Janma</sub></b>	$p = 3,932 \times 10^{-7} *$

\**Post-hoc* de *Dunn*: Grupo com envolvimento negativo/discreto difere do grupo com envolvimento acentuado; e grupo com envolvimento moderado difere do grupo com envolvimento acentuado.

Tanto o IBI padrão quanto suas correções para BSA e LBM não foram associados à sobrevida global (SG) para esse grupo de pacientes com MM (Tabela 4).

Tabela 4 - Regressão de *Cox* univariada para sobrevida global.

	<b>Razão de Risco</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>[95% Intervalo de Confiança]</b>	
<b>IBI<sub>BSA</sub></b>	0.8583125	0.3008874	-0.44	0.663	0.4317683	1.70624
<b>IBI<sub>James</sub></b>	0.9957643	0.0112986	-0.37	0.708	0.9738638	1.018157
<b>IBI<sub>Janma</sub></b>	0.995882	0.0113342	-0.36	0.717	0.9739133	1.018346
<b>IBI<sub>standard</sub></b>	0.996859	0.009059	-0.35	0.729	0.9792608	1.014773

## DISCUSSÃO:

As correções do parâmetro IBI pela massa corporal magra e área de superfície corporal foram exequíveis para todos os pacientes incluídos neste estudo. Em casos extremos, os valores corrigidos podem alterar o *ranking* de gravidade entre os pacientes.

No que diz respeito à relação entre os valores de IBI e a classificação visual do comprometimento ósseo, os valores de IBI corrigidos apresentaram o mesmo desempenho que o IBI padrão, sendo que todos apresentaram relação significativa com a análise visual. Sendo assim, à princípio, a correção do índice não resulta em diferença prática para o cotidiano clínico. Além disso, em todos os cenários

propostos o grupo com acometimento ósseo acentuado apresentou valores de IBI significativamente maiores do que os demais grupos, corroborando a capacidade do IBI em tornar mais objetiva e reprodutível a análise das imagens ao permitir a classificação dos pacientes nas situações de doença extensa e/ou intensa. Contudo, nota-se que não foi possível diferenciar os grupos negativo/discreto e moderado entre si, o que pode estar atrelado à subjetividade da análise visual. Ademais, a análise de sobrevida global utilizando os valores de IBI não encontrou resultados estatisticamente significativos.

Sendo um estudo retrospectivo, uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de rastrear a metodologia de coleta de dados referente ao peso corporal e altura dos pacientes constantes nos prontuários clínicos. É possível que os valores não sejam precisos, por exemplo, sendo registrado o peso e altura autodeclarados pelos pacientes e não aferidas com instrumentos de metrologia, alterando assim, a precisão da estimativa da massa magra e superfície corporal.

## CONCLUSÕES:

Neste estudo, corrigimos o índice IBI pelo LBM e BSA usando os modelos de James, Janma e DuBois. Os valores de IBI corrigidos apresentaram o mesmo desempenho do IBI padrão quanto à classificação visual das imagens. Além disso, segundo a análise realizada, os valores encontrados não foram associados à sobrevida global (SG) para esse grupo de pacientes com MM.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
2. Jamet B, Bailly C, Carlier T, Touzeau C, Nanni C, Zamagni E, et al. Interest of Pet Imaging in Multiple Myeloma. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6:69.
3. Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15(5):483-98.
4. Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:638-46.
5. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206-e17.
6. Takahashi MES, Mosci C, Souza EM, Brunetto SQ, Etchebehere E, Santos AO, et al. Proposal for a Quantitative 18 F-FDG PET/CT Metabolic Parameter to Assess the Intensity of Bone Involvement in Multiple Myeloma. *Scientific reports*. 2019;9:16429.
7. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):310-20.
8. Zhao J, Xue Q, Chen X, You Z, Wang Z, Yuan J, et al. Evaluation of SUVlean consistency in FDG and PSMA PET/MR with Dixon-, James-, and Janma-based lean body mass correction. *EJNMMI Phys*. 2021;8(1):17.
9. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology*. 1999;213(2):521-5.
10. James, William Philip Trehearne, and J. C. Waterlow. Research on obesity: a report of the DHSS/MRC group. HM Stationery Office, 1976.
11. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.
12. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med*. 1994;35(1):164-7.