

Comparación de los hallazgos del 18 F-FDG PET/TC con otros estudios de imagen en pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital de Clínicas, Uruguay

BRIZ. E, CARBONELL. A, DE LEON. S, PEREYRA. L, TIÒ. A, GIGIREY. V, RIVA. E, SERVENTE. L

Ciclo de Metodología
Científica II- 2020
Grupo 32

Br. Eliana Briz Giménez
Br. Alexandra Carbonell González
Br. Sofía de León Castro
Br. Lucas Agustín Pereyra Cardozo
Br. Agustín Tió Caresani
Prof. Agda. Dra. Verónica Gigirey
Prof. Adj. Dra. Eloísa Riva
Prof. Agda. Dra. Liliana Servente

Índice:

Resumen.....	Pag 3.
Abstract.....	Pag3.
Introducción.....	Pag4.
Marco Teórico.....	Pag6.
Objetivos.....	Pag14.
Metodología.....	Pag15.
Resultados.....	Pag16.
Discusión.....	Pag21.
Conclusión.....	Pag22.
Referencias Bibliográficas.....	Pag24.
Agradecimientos.....	Pag27.
Anexos.....	Pag28.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hemato-oncológica, caracterizada por la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas neoplásicas y la producción de inmunoglobulinas monoclonales, representando el 1.8% de todas las neoplasias y el 10% de las hematológicas. Afecta mayormente a personas entre los 65-75 años, predominando en hombres, y suele manifestarse clínicamente por lesiones óseas, anemia y repercusión general.

Para el diagnóstico se necesitan parámetros paraclínicos e imagenológicos.

Dentro de los métodos imagenológicos para el diagnóstico se ha estudiado el rol de la radiografía, resonancia magnética (RM), tomografía (TC) de baja dosis de cuerpo completo y PET/TC.

Esta investigación se enfocó en comparar los resultados del PET/TC con otras técnicas imagenológicas realizadas en un mismo tiempo en relación al diagnóstico de MM.

Al igual que lo reportado internacionalmente, en esta investigación concluimos que la PET/TC detecta más lesiones óseas líticas y extraóseas en MM.

Palabras claves: Mieloma Múltiple, PET/TC, ¹⁸F-FDG, Uruguay, métodos imagenológicos.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignant disease characterised by infiltration of the bone marrow by neoplastic plasma cells and the production of monoclonal immunoglobulins. It represents 1.8% of all neoplasms and 10% of haematologic malignancies. It mostly affects people between the ages of 65-75 and predominates in men. At diagnosis, most patients present with bone lytic lesions, anemia and weight loss.

The role of imaging, including conventional radiography (Rx), magnetic resonance imaging (RM), low-dose full-body tomography (CT) and PET/CT has evolved substantially in the last decade.

This research focused on comparing PET/CT results with other imaging techniques performed at the same time at diagnosis in patients with MM.

In line with international publications, we found that PET/CT detects more bone and extraosseous lesions in MM.

Key words: multiple myeloma, PET-CT, ¹⁸F-FDG, imaging.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hemato-oncológica, diagnosticada por primera vez en el año 1845 en Londres por el Doctor William Macintyre, resolviendo el problema del Doctor Henry Bence Jones, quien fue el primero en investigar la proteína presente en la orina, que actualmente lleva su nombre. (1)

Esta enfermedad se caracteriza por la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas neoplásicas y la producción de inmunoglobulinas monoclonales, representando el 1.8% de todas las neoplasias y el 10% de las hematológicas. Afecta mayormente a personas entre los 65-75 años, predominando en hombres. (2)

Las células del mieloma causan la destrucción del hueso al producir, en contacto con el estroma medular, citoquinas que activan a los osteoclastos e inhiben la acción de los osteoblastos. Este proceso provoca pérdida de masa ósea y lesiones líticas. Adicionalmente, las células del mieloma pueden crecer a nivel óseo y/o extraóseo, generando plasmocitomas.

Para el diagnóstico se necesitan determinados parámetros clínicos: componente monoclonal en la electroforesis de suero y orina, plasmocitos clonales en médula ósea y eventos definatorios de mieloma (MDE) sea daño de órganos o tejidos (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, llamados criterios CRAB) o elementos paraclínicos detallados en la tabla 1:

Tabla 1. Evidencia de daño de órgano blanco (CRAB)

Hipercalcemia	Calcemia > 1 mg/dL por encima del límite de normalidad (> 11 mg/dL)
Insuficiencia Renal	Clearance de creatinina <40 ml/min o creatinemia >2 mg/dL
Anemia	Hb > 2g/dL por debajo del límite inferior de normalidad o Hb <10 g/dL
Lesiones osteolíticas	Una lesión osteolítica o más en Rx de esqueleto o TC o ¹⁸ FDG-PET/TC
Eventos definatorios de MM	Ratio cadenas livianas libres en suero > 100 Infiltración medular plasmocitaria >60 % Más de una lesión ósea >5 mm en RM

Dentro de los métodos imagenológicos para el diagnóstico de MM se han estudiado la radiografía convencional (Rx), resonancia magnética (RM), tomografía (TC) de baja dosis de cuerpo completo y la tomografía de emisión de positrones (PET/TC).

Históricamente, la Rx se ha utilizado como estudio primario para la evaluación de la enfermedad ósea por MM debido a su bajo costo y amplia disponibilidad. Sin embargo, se requiere una destrucción ósea superior al 30- 50 % para que la lesión sea evidente, por lo cual el porcentaje de falsos negativos es elevado. (3)

La RM es superior a otras modalidades de imagen para caracterizar lesiones parenquimatosas y óseas, permitiendo la visión directa de la médula ósea y valorando la extensión de la enfermedad y los efectos del tratamiento. Debido a que las células de la médula ósea son el asiento inicial de la enfermedad, la RM permite detectar lesiones en un estadio temprano. Sin embargo, tiene una limitación para evaluar la extensión de las lesiones de mieloma debido a su campo de visión estrecho y al tiempo de adquisición prolongado.(2)

Se ha demostrado que la TC de cuerpo entero, sola o en combinación con PET, proporciona una sensibilidad significativamente superior en comparación con la Rx para la detección de lesiones osteolíticas en pacientes con MM. (4)

Actualmente en Uruguay contamos con la posibilidad de realizar PET-TC, un estudio con mayor especificidad, sensibilidad y costo – efectividad, financiado por el Fondo Nacional de Recursos. (5)

Esta es una técnica no invasiva de diagnóstico que combina dos tecnologías diferentes de imagen, PET y TC en un único dispositivo. Detecta cambios metabólicos en los tejidos gracias a la utilización de radiotrazadores, mientras que la TC aporta información anatómica, es decir, ubicación y tamaño de las lesiones. El radiotrazador más utilizado en la valoración de MM es el 18-Fluor-desoxi-glucosa (¹⁸F-FDG).

El PET/TC permite además la detección de compromiso extramedular y el seguimiento de respuesta al tratamiento. Asimismo, en pacientes con lesiones previas, el PET/TC permite distinguir cuáles lesiones son activas en la recaída de la enfermedad. (6) (7)

La pauta de autorización de este estudio en Uruguay incluye a los pacientes con MM activo, smoldering o plasmocitoma, en quienes otro método imagenológico haya sido no concluyente o negativo y se requiera del PET/TC para definir el tratamiento. (5)

No hay datos publicados en nuestro país de los resultados obtenidos con las diferentes técnicas de imagen en MM. Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio fue comparar los resultados del PET/TC con otras técnicas imagenológicas realizadas en un mismo tiempo en relación al diagnóstico de MM.

Como en Uruguay contamos con los diferentes estudios imagenológicos mencionados decidimos

compararlos entre sí para determinar cuál de ellos tiene mejor rendimiento en esta patología. El análisis de estos datos es novedoso por no haber estudios previos y podría aportar información relevante para optimizar la utilización de recursos con los que cuenta el sistema, someter al paciente a menor cantidad de estudios y poder obtener un diagnóstico precoz de la enfermedad, estadificar e iniciar un tratamiento oportuno.

La mayoría de esta serie de pacientes había sido previamente estudiada por un grupo del curso de Metodología Científica II del año 2019 (“Aportes del PET-TC 18FDG en el diagnóstico de compromiso extramedular de pacientes con Mieloma Múltiple en Uruguay”).

Marco teórico

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple está causado por una infiltración y proliferación de células plasmáticas monoclonales malignas, generalmente en la médula ósea. Se ha demostrado que existen etapas precursoras como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple latente. (8)

En nuestro país según estadísticas de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer se registraron en el periodo comprendido entre 2011 a 2015, un promedio de incidencia anual de 83 casos en hombres y 72 casos en mujeres. (9)

Actualmente se utiliza la siguiente clasificación de gammapatía monoclonales:

- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI): está dada por la presencia de proteína monoclonal inferior a 3 gr/dL, no presentar síntomas CRAB u otros que indiquen mieloma activo y células plasmáticas monoclonales en la médula ósea menor a 10%.
- Mieloma múltiple quiescente o indolente: es un nivel mayor de enfermedad que el anteriormente descrito, la proteína M sanguínea es mayor a 3 gr/dL y las células plasmáticas en la médula ósea oscila entre 10 % y 60%. Al igual que en el GMSI no presenta síntomas CRAB (mencionados anteriormente en introducción) o indicadores de mieloma activo.
- Mieloma activo precoz: está dado por la presencia de células plasmáticas en la médula ósea en un porcentaje mayor a 60. En cuanto a la relación de cadenas ligeras libres en el suero es mayor a 100. Tiene más de una lesión focal en la imagenología.
- Mieloma activo: Se define por la presencia de proteína monoclonal junto a la presencia de síntomas CRAB o indicadores de daño. (1)

La estadificación del MM se realiza siguiendo el score de Durie-Salmon, que se asocia a masa tumoral (Tabla 2) y score internacional ISS, que se asocia a sobrevida. (Tabla 3)

Tabla 2-Sistema de estadificación de Durie-Salmon

ESTADIO	CRITERIOS	MEDIDA DE LA MASA TUMORAL MIELOMATOSA (células del mieloma en mil millones/ml)
ESTADIO I (baja masa tumoral)	Cumple con todo lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de hemoglobina > 10 g/dl - Nivel de calcio en sangre normal o < 10.5 mg/dl - Radiografía ósea, estructura ósea normal (escala 0) o solo plasmocitoma óseo solitario - Niveles bajos de producción de componente M Nivel de IgG <5 g/dl Nivel de IgA < 3 g/dl Proteinuria de Bence Jones <4 g/24h 	600 mil millones
ESTADIO II (masa tumoral intermedia)	No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III	Entre 600 y 1.2 billones
ESTADIO III (alta masa tumoral)	Cumple uno o varios de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de hemoglobina < 8.5 g/dl - Nivel de calcio en sangre > 12 mg/dl - Lesiones Oseas líticas avanzadas (escala 3) - Niveles altos de producción de componente M Nivel de IgG >7 g/dl Nivel de IgA >5g/dl Proteinuria de Bence Jones > 12 g/24h 	➤ 1.2 billones
SUBCLASIFICACION (A o B)	A: función renal relativamente normal (creatinina sérica < 2.0 mg/dl) B: función renal anómala (creatinina sérica > 2.0 mg/dl) Ejemplo: Estadio IA (baja masa tumoral con función renal normal) Estadio IIIB (alta masa tumoral con función renal anómala)	

Tabla 3- Sistema de estadificación internacional (ISS)

ESTADIO	VALORES
ESTADIO 1	B2M <3,5 mg/l ALB >2,5 g/dl
ESTADIO 2	B2M <3,5 mg/l ALB <3,5 g/dl o β2M = 3,5 – 5,5 mg/l
ESTADIO 3	B2M > 5,5 mg/l
β2M = β2-microglobulina sérica, ALB = albumina sérica	

A continuación, detallaremos cada uno de los métodos imagenológicos utilizados y sus principales características.

Radiografía

Fue el estudio imagenológico gold standard para la detección de lesiones al momento del diagnóstico de mieloma múltiple; se considera casi ubicuo, de rápido acceso y económico, por lo cual es un método disponible en todos los centros de salud del país.

La Rx ha demostrado detectar en el 80% de los pacientes compromiso esquelético que comúnmente afecta vértebras, costillas, hombro, pelvis y huesos largos.

Las lesiones más frecuentes son líticas que poseen las características: ser bien definidas, no presentar borde esclerótico y con apariencia en “sacabocados”. En la imagen 1 se muestra la Rx de pelvis de un paciente de la serie, en donde se puede observar lesiones líticas en pelvis y ambos fémures con una lesión de mayor tamaño.

Sirve como sistema de clasificación para predecir posibles complicaciones relacionadas con el mieloma múltiple, como lo son, el riesgo de fractura de los huesos largos por el compromiso osteolítico.

Si bien este estudio posee varias ventajas en cuanto a disponibilidad y costo, tiene una muy baja sensibilidad (ya que sólo puede detectar lesiones cuando se ha destruido al menos un 30% , o más del hueso trabecular), su realización para obtener imágenes de todo el cuerpo conlleva un tiempo prolongado, ocasionando molestias al paciente por los múltiples cambios de posición durante el estudio; además tiene limitaciones para evaluar sectores como la pelvis, columna y no puede diferenciar entre fracturas osteoporóticas de compresión vertebral, a las fracturas patológicas relacionadas con el mieloma múltiple.

Por último, cabe destacar que no es un estudio útil para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que actualmente contamos con estudios más innovadores que tienen mayor sensibilidad y especificidad. (10)(11)



Imagen 1 Radiografía de Pelvis en enfoque Antero-Posterior: Múltiples lesiones líticas en pelvis con una de mayor tamaño en rama isquiopubiana izquierda.

Tomografía Computada de bajas dosis

La tomografía computada de baja dosis de cuerpo entero está ampliamente disponible, es costo- efectivo, fácil de realizar, y con un tiempo de exploración de menos de un minuto.

Este estudio proporciona imágenes tridimensionales, es una modalidad mucho más sensible para detectar enfermedades osteolíticas en comparación con la radiografía.

En la imagen 2 se puede apreciar una lesión lítica a nivel de L1.

Además de detectar lesiones osteolíticas la TC puede detectar lesiones medulares no líticas, particularmente en el esqueleto

apendicular de adultos, debido a que el mismo es rico en médula ósea amarilla. La presencia de enfermedad medular en la TC tiene valor pronóstico. Sin bien su capacidad para detectar lesiones medulares no líticas es mayor que la radiografía es inferior a la de la RM, como se comentará posteriormente.

Otro beneficio de la TC es que permite valorar complicaciones de la enfermedad ósea, como son las fracturas patológicas y puede evaluar la estabilidad de la columna vertebral, ayudando también a la planificación del acto quirúrgico en estos casos.

El riesgo de fractura vertebral suele ser clasificado según el volumen de osteólisis y su ubicación dentro de la vértebra. Los casos en los que se destruye más del 50% del cuerpo vertebral y/o partes críticas como la unión costovertebral o el pedículo, se consideran de alto riesgo y deben derivarse para tratamiento.

La TC también puede ser utilizada para guiar la biopsia percutánea para el diagnóstico anatomopatológico.

La enfermedad extramedular puede identificarse mediante la TC, pero como esta se realiza sin contraste intravenoso es menos útil que la PET/TC y la RM.

En la imagen 3 se puede observar una TC con contraste, en la cual se puede observar lesiones extramedulares a nivel perirrenal bilaterales.

La enfermedad osteolítica en la tomografía computada se ve cómo lesiones de destrucción focal del hueso esponjoso, sin borde esclerótico. (10, 12, 13, 14)

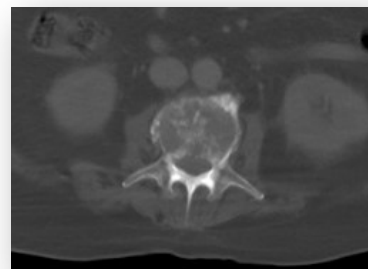


Imagen 2 Tomografía axial computada a bajas dosis (corte axial): Se evidencian lesiones líticas a nivel de cuerpo vertebral de L1

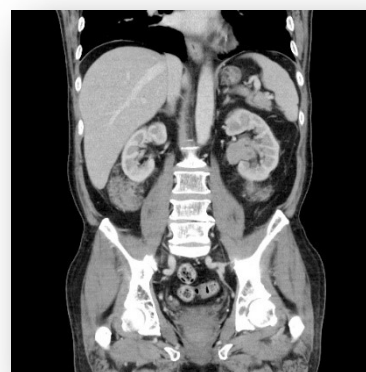


Imagen 3 TAC en fase venosa portal (corte coronal): Masas retroperitoneales / perirrenales bilaterales. (lesiones extraóseas)

Resonancia magnética

La resonancia magnética presenta una sensibilidad elevada para tejidos blandos por su mejor resolución de contraste y puede detectar cambios en las señales de médula ósea en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple antes que puedan ser identificadas las lesiones óseas en la tomografía. Las secuencias funcionales como la difusión tienen una sensibilidad superior para detectar lesiones intramedulares. La RM de cuerpo entero es equivalente a PET/TC para detectar enfermedad extramedular.

La RM permite detectar patrones de afectación intramedular por MM, con valor pronóstico. Estos son: enfermedad focal, infiltración difusa homogénea, infiltración focal y difusa combinada, el patrón de “sal y pimienta” que es caracterizado por una médula ósea inhomogénea con áreas de médula ósea grasa conservada interpuestas, y por último la médula ósea de aspecto normal. (15)

Este estudio permite detectar la infiltración temprana de la médula ósea y se recomienda para los pacientes con SMM o mieloma múltiple asintomático.

Una lesión focal mayor a 5 mm se considera un evento definitorio de mieloma que requiere terapia. (10)

En pacientes con MM el protocolo de cuerpo completo demostró más lesiones óseas en comparación con la TC, particularmente en lesiones no osteolíticas y, además, delimitó claramente los tumores extramedulares de partes blandas. La RM tiene sensibilidad 100%, especificidad 93% y certeza 95% para determinar la existencia de fracturas por compresión secundarias a enfermedad metastásica (11).

La RM de columna y pelvis es un examen más rápido, pero con una menor cobertura en comparación con la RM de cuerpo entero. Además posee un beneficio adicional muy relevante, este estudio imagenológico no expone a los pacientes a radiaciones ionizantes.

Tanto la PET/TC como la RM convencional demostraron ser capaces de detectar enfermedad focal, pero cuando a esta última se le agrega la difusión puede detectar afectación de la médula.

La RM permite evaluar la respuesta del tratamiento, pero hay que tener presente que muchas veces posee resultados falsos positivos en algunos pacientes tratados.

Sus principales desventajas son contraindicaciones en pacientes con implantes metálicos o con



Imagen 4 RM en plano Sagital potenciada en T2. Múltiples lesiones focales hipointensas difusas. Vertebroplastia del cuerpo T9, con fijador metálico. Correspondiente a paciente incluido en este trabajo.

dispositivos médicos no compatibles con la RM y en claustrofóbicos, el largo tiempo de realización del estudio, que en pacientes con dolores óseos, puede impedir su finalización o motivar la utilización de analgesia. Los pacientes con claustrofobia pueden no tolerar el estudio. Hay que destacar que la RM es más costosa que la TC y está disponible sólo en algunos centros hospitalarios, por lo cual no es tan accesible como los demás métodos detallados con anterioridad. Teniendo en cuenta las desventajas mencionadas, en particular tiempo y costo, se puede utilizar como método de evaluación inicial la RM de columna y pelvis, topografía donde se identifica la mayoría de las lesiones en MM, y de ser necesario, complementar el resto con otro estudio de imagen.

PET/TC

La PET/TC tiene una sensibilidad alrededor del 90% para detectar lesiones de mieloma y una especificidad del 70 al 100%, por lo que posee mayor sensibilidad que la radiografía convencional de cuerpo entero y una sensibilidad comparable con la resonancia magnética de columna y pelvis. Actualmente el radiotrazador más utilizado es el ^{18}F -FDG pero están en estudio nuevos radiotrazadores como el ^{11}C metionina (10).

La ^{18}F -FDG PET/TC es la técnica estándar para evaluar y controlar la respuesta metabólica al tratamiento, definir el estado de enfermedad residual mínima fuera de la médula ósea, e identificar la progresión de la enfermedad. (16)

El ^{18}F -FDG detecta tumores según la demanda de glucosa, las moléculas de transporte de glucosa expresadas en la membrana celular, la densidad celular local y la actividad metabólica del tejido circundante ayudando a identificar áreas de actividad metabólica que representan la proliferación de células plasmáticas clonales. De este modo se complementa y se precede a la evidencia de destrucción ósea en la radiografía o la TC. (17)

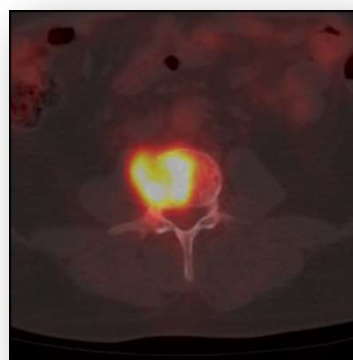


Imagen 5 PET/TC: Lesiones hipercaptantes en cuerpos vertebrales

Posee una sensibilidad del 92% para la evaluación de la enfermedad ósea de la columna vertebral y la pelvis al inicio de la enfermedad en comparación con la radiografía. En la imagen 5 se puede observar lesiones líticas hipercaptantes en cuerpo vertebral, lo mismo se puede apreciar en la imagen 6 pero en un corte sagital.

Se ha demostrado que un volumen tumoral metabólico sistémico medido por la PET/TC es predictivo de resultados de supervivencia después de la terapia. Los parámetros derivados de la PET/TC que se utilizan en la predicción del resultado de los pacientes con MM incluyen el SUVmáx y el SUV medio. (18)

El valor estandarizado de captación máxima (SUVmáx) es el índice semicuantitativo más usado en todos los centros PET del mundo (mide la captación de FDG por la lesión, según el peso de la persona). Este posee limitaciones, ya que puede modificarse dependiendo de la concentración de glucosa sanguínea, el tamaño de las lesiones y el peso corporal del paciente. (19).

En un estudio prospectivo en el cual se incluyeron 192 pacientes diagnosticados recientemente con MM sometidos a diferentes tratamientos, se demostró que las imágenes que al inicio mostraban más de 3 lesiones focales, un SUVmáx > 4,2 y enfermedad extramedular, afectaba negativamente la supervivencia libre de progresión a los 4 años. Además, evidenció que un SUVmáx >4,2 después del tratamiento era un predictor temprano de un tiempo más corto de supervivencia libre de progresión. (20)

La PET/TC permite la detección de enfermedad extramedular de hasta en un 10% de los pacientes al momento del diagnóstico. (21)

Actualmente los criterios para el diagnóstico de MM asintomático utilizan el PET/TC para detectar precozmente la progresión hacia MM activo. Además se utiliza para diferenciar entre diagnóstico de plasmocitoma solitario y focos de enfermedad adicional que haga el diagnóstico de mieloma múltiple activo.

Es el estudio predilecto para el monitoreo de la enfermedad no secretora, ya que la PET/TC es de las pocas técnicas que puede evaluar con precisión la respuesta de la enfermedad en estos pacientes. También puede evaluar recaídas después de la finalización del tratamiento.

Algunas de las desventajas de PET/TC son el alto costo, la limitada disponibilidad y el corto período de semidesintegración del ^{18}F -FDG por lo cual se requiere la producción en ciclotrones. Adicionalmente presenta falsos positivos por inflamación aguda e infección y falsos negativos como pacientes con hiperglucemia y micrometástasis. (22)

La ^{18}F -FDG PET/TC es negativa en aproximadamente 10 a 20% de los pacientes.

Además, la ^{18}F -FDG PET/TC podría considerarse ineficaz para aproximadamente el 11% de los pacientes debido a la baja expresión de hexoquinasa 2 (que cataliza el primer paso de la glucólisis), y es responsable de un diagnóstico falso negativo en pacientes. (21)

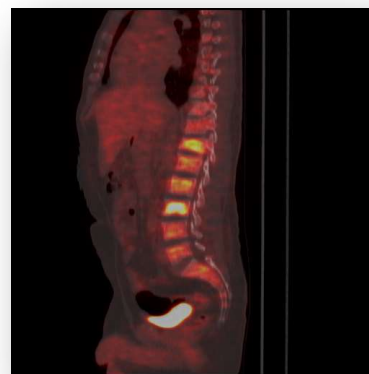


Imagen 6 PET/TC: Lesiones hipercaptantes en cuerpos vertebrales. Mismo paciente que en imagen 5.

En la tabla 4 se pueden observar un cuadro comparativos en el cual se detallan ciertas características de los estudios imagenológicos comparados en el presente estudio.

Tabla 4: Comparación entre las diferentes técnicas de imagen

Variable	Radiografía Convencional	Tomografía computarizada	Resonancia nuclear magnética	PET/TC
Disponibilidad del estudio	+++++	+++	+	+
Seguimiento de la enfermedad	-	-	++	++++
Radiación	+	++	-	++
Detección temprana de lesiones	+	+++	++++	++++
Detección de lesiones oseas	+	+++++	+++++	+++++
Detección de lesiones de partes blandas (MME)	+	++	+++	++++
Seguridad en paciente con falla renal *	++++	+	+	++++

**relacionado a uso de medio de contraste*

Como nombramos anteriormente para la clasificación Durie Salmon ISS y ISS-R se utilizan ciertos biomarcadores, los cuales nos pareció importante desarrollar los siguientes:

Beta-2-Microglobulina

La Beta-2 microglobulina (beta-2-M) es un polipéptido de bajo peso molecular utilizado como marcador tumoral clínico para reflejar la actividad de la enfermedad. Valores bajos de beta-2-M en suero se correlacionan con una menor proliferación tumoral por lo tanto un menor por ciento de células tumorales capaces de infiltrar la médula ósea. Valores elevados son indicativos de mal pronóstico. Se ha demostrado que la beta-2-M es el marcador más eficiente (80%) para identificar pacientes con buen y mal pronóstico, existiendo una buena correlación entre sus valores y el tiempo de supervivencia media. También es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial entre mieloma múltiple (> 6,9 mg/l) y la gammapatía monoclonal. (23)

LDH

La lactato deshidrogenasa sérica es otro biomarcador utilizado en el MM. El nivel de LDH por encima del límite superior de la normalidad es indicador de una mayor agresividad de la enfermedad por lo que sugiere una alta tasa de proliferación y/o la presencia de masa tumoral, en particular enfermedad extramedular y extraósea.

Los niveles altos de LDH son marcadores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple, asociándose con una supervivencia global más corta y supervivencia libre de progresión. (24)

CD56

La citometría de flujo permite caracterizar fenotípicamente células plasmáticas (CD38++ CD138+) y diferenciar las patológicas (generalmente CD19 -, CD56 +) de las sanas o reactivas (generalmente CD19 + CD56 -), también proporcionan información de marcadores con utilidad pronóstica como lo son CD27, CD28, CD45, CD117, CD200 y CD221. (25)

Albúmina

La albúmina es una proteína producida por el hígado. En los pacientes afectados por MM, las hormonas (o citoquinas) producidas por el mismo mieloma (principalmente interleucina-6) suprimen la producción de albúmina, por lo cual se pueden presentar niveles bajos de esta proteína. (26)

Objetivos

Objetivo General

-Comparar la utilidad del PET/TC frente a otros estudios imagenológicos en el diagnóstico de MM.

Objetivos Específicos:

- Determinar cuál es el estudio que detecta el mayor porcentaje de lesiones líticas.
- Comparar la PET/TC con la RM en la detección de infiltración medular.
- Determinar cuál es el estudio que detecta mejor las lesiones extra óseas.
- Evaluar el rendimiento del PET/TC en la detección de plasmocitoma extramedular (lesiones extra ósea).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de tipo cohorte histórico.

En un principio contábamos con estudios imagenológicos PET/TC de 35 pacientes, de los cuales 9 se excluyeron por no cumplir con el criterio de ser Mieloma Múltiple activo. De estos, al momento de iniciar la investigación 15 pacientes estaban vivos, 10 fallecidos y uno perdido de vista.

Se analizó de forma retrospectiva las historias clínicas e informes de estudios imagenológicos de 26 pacientes seleccionados de forma no aleatoria (hombres n=16, mujeres n=10, media de edad 55 y desvió estándar de edad ± 13) con diagnóstico de Mieloma Múltiple Activo. En la Tabla 5 se adjuntan estos y otros datos relevantes.

Los mismos pertenecen a la policlínica de Mieloma Múltiple del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela Uruguay, comprendidos en el periodo enero de 2011 hasta septiembre de 2020, a quienes se les haya realizado PET/TC y al menos otro estudio imagenológico.

Además, recabamos datos patronímicos, clínicos, de laboratorio, imagenológicos y evolutivos. De los datos paraclínicos de importancia para la estadificación (Durie Salmon, ISS, ISS-R), pronóstico y evolución de la enfermedad incluimos B2 microglobulina, LDH, CD56 e isotipo.

Los estudios de imágenes convencionales que comparamos con los 26 ^{18}F -FDG PET/TC fueron 4 radiografías, 19 TC de bajas dosis, 15 RM y 1 PET/TC ^{11}C metionina.

Tabla 5. Parámetros incluidos en el estudio

El estudio fue registrado en el Ministerio de Salud Pública con el N.º de Registro 747141, presentado y aprobado por el Comité de Ética Institucional. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes vivos, brindándole una copia informativa sobre la investigación y su enfermedad y de los pacientes fallecidos se obtuvo el consentimiento de sus familiares por vía telefónica (ANEXOS 1).

La investigación se desarrolló en un escenario universitario utilizando la plataforma Epi Info Versión 7.0 el cual es un software estadístico para epidemiología creado por la CDC (Center for Disease Control) de E.E.U.U que cuenta con la opción de crear e ingresar registros en una base de datos. En esta aplicación creamos una planilla donde ingresamos los datos, con las variables estudiadas. Además, utilizamos paquete de Microsoft Office, Word para la realización de dicho

documento y Excel para tablas y gráficas. Nos enfocamos en fuentes bibliográficas terciarias como PubMed, Scielo, Timbo, ElSevier, etc. (ANEXO 2).

Los criterios de inclusión fueron pacientes con Mieloma Múltiple Activo que presentaron más de un método imagenológico para el diagnóstico, seguimiento y/o recidiva. y que el trazador utilizado en PET/TC sea ¹⁸F-FDG. Siendo los criterios de exclusión pacientes con Mieloma Múltiple Activo que cuenten con un solo método imagenológico y pacientes con GMSI y Mieloma Múltiple Asintomático.

Resultados

En Tabla 5 describimos las características de la población incluida, destacando una mediana de edad joven (55 a), estadio avanzado (>90% EIII) e ISS elevado.

Tabla 5. Características de la población

Numero de pacientes incluidos	26			
Edad ($\mu \pm \sigma$)	55 \pm 13			
Sexo:				
Hombres	61,5% (n=16)			
Mujeres	38,5% (n=10)			
Estatus del paciente:				
Vivos	57,7% (n=15)			
Fallecidos	38,5% (n=10)			
Perdidos de vista	3,8% (n=1)			
Biomarcadores				
β 2-microglobulina	<3,5 = 42,3% (n=11)	3,5 - 5,5 = 23,1% (n=6)	>5,5 = 26,9% (n=7)	No hay datos = 7,7% (n=2)
LDH	Aumentada: 80,8% (n=21)	Disminuida: 3,8% (n=1)	No hay datos: 15,4% (n=4)	
CD56	(+) = 46,1% (n=12)	(-) = 34,7% (n=9)	No hay datos: 19,2% (n=5)	
Estadio:				
Durie Salmon	IIB = 3,8%	IIIA = 73,1%	IIIB = 23,1%	
ISS	I = 26,9%	II = 26,9%	III = 38,5	No hay datos = 7,7%
ISS-R	1 = 11,5%	2 = 34,6%	3 = 30,8%	No hay datos = 23,1%
Isotipo	IgA = 15,5%	IgG = 76,9%	CL = 3,8%	No hay datos = 3,8%
Estudios de imagen convencional*				
Radiografía	10,2% (n=4)			
TAC bajas dosis	48,7% (n=19)			
Resonancia Magnetica	38,5% (n=15)			
PET-TC	2,6% (n=1)			

	Tipo de Estudio				
	RX	TAC Baja Dosis	RM	¹⁸ F-FDG PET/TC	C-Metionina PET/TC
Paciente 1					
Paciente 2					
Paciente 3					
Paciente 4					
Paciente 5					
Paciente 6					
Paciente 7					
Paciente 8					
Paciente 9					
Paciente 10					
Paciente 11					
Paciente 12					
Paciente 13					
Paciente 14					
Paciente 15					
Paciente 16					
Paciente 17					
Paciente 18					
Paciente 19					
Paciente 20					
Paciente 21					
Paciente 22					
Paciente 23					
Paciente 24					
Paciente 25					
Paciente 26					

Tabla 6. Distribución de los estudios imagenológicos de los pacientes incluidos en la investigación

En la tabla 6 se puede apreciar los estudios imagenológicos que presentaban los pacientes que comparamos en el presente trabajo. De los cuales 3 pacientes presentaban RX, RM y ¹⁸F-FDG PET/TC; 1 presento RX y ¹⁸F-FDG PET/TC; 1 presento TC bajas dosis, ¹⁸F-FDG PET/TC y ¹¹C-Metionina PET/TC; 9 presentaron TC de bajas dosis y ¹⁸F-FDG PET/TC; 3 presentaron RM y ¹⁸F-FDG PET/TC y 9 presentaron TC de bajas dosis, RM y ¹⁸F-FDG PET/TC.

	Cantidad de lesiones líticas			
	< 3	> 3	No detecto	Total
PET/TC	26,9% (n=7)	61,5% (n=16)	11,6% (n=3)	100 % (n=26)
Resonancia Magnetica	13,3% (n=2)	66,7% (n=10)	20% (n=3)	100% (n=15)
TAC bajas dosis	42,2% (n=8)	52,5% (n=10)	5,3% (n=1)	100% (n=19)
Radiografía	25% (n=1)	25% (n=1)	50% (n=2)	100% (n=4)
PET/TC Metionina	100% (n=1)	0%	0%	100% (n=1)

Tabla 7. Cantidad de Lesiones Líticas

En la tabla 7 se puede observar que de los 26 pacientes que se realizaron ¹⁸F-FDG PET/TC obtuvimos que en el 88,4% se observan lesiones líticas, en el cual 26,9% menos de 3 lesiones, y

en el 61,5% más de 3 lesiones; en el 11,6% no se detectaron lesiones.

En la RM (n=15) 80% de los pacientes que contaban con el estudio se detectaron lesiones líticas, de las cuales 13,3 % presentaban menos de tres y el 66,7% más de tres lesiones; en el 20% no se detectaron lesiones. La menor detección de lesiones pudo deberse como explicamos con anterioridad a que la RM fue sectorial (columna y pelvis) y no de cuerpo entero.

En cuanto a la TAC baja dosis (n=19) en el 94,7% de los pacientes que presentaba dicho estudio se detectaron lesiones líticas, 42,2 % presentaron menos de tres lesiones y 52,5% más de tres; en el 5,3% no se detectaron lesiones.

En la Radiografía (n=4) se obtuvo que en dos de los casos se detectaron lesiones líticas, en una se encontraron menos de tres lesiones, y la otra más de tres; en las otras 2 Rx no se detectaron lesiones.

En cuanto al PET/TC ¹¹C metionina (n=1) detectó menos de 3 lesiones líticas.

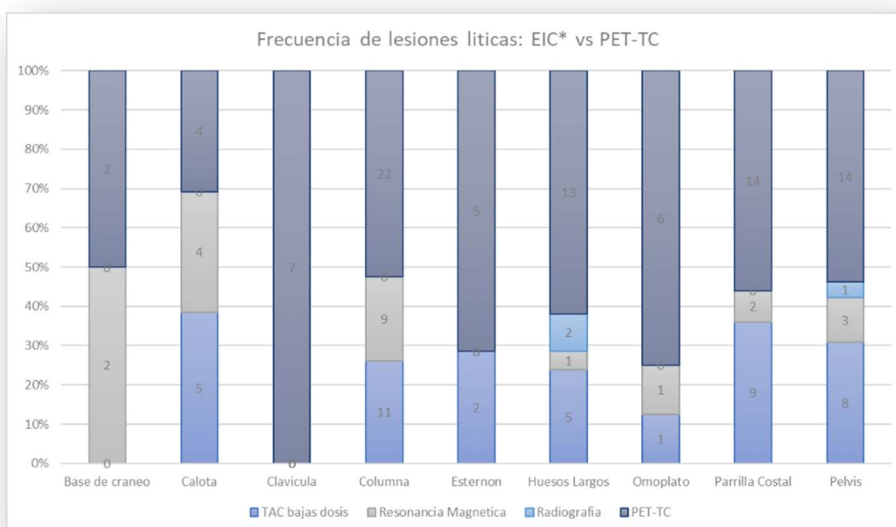
En cuanto a la localización de las lesiones líticas se observaron los siguientes resultados:

En las 19 TC bajas dosis se detectaron un total 41 lesiones, las mismas se distribuyeron de la siguiente manera: 5 (12,2%) lesiones en calota, 11 (26,8%) en columna, 2 (4,9%) en esternón, 5 (12,2%) en huesos largos, 1 (2,4%) en omóplato, 9 (22%) en parrilla costal, y 8 (19,5%) en pelvis.

De las 15 RM se hallaron un total de 22 lesiones; 2 (9,1%) en base de cráneo, 4 (18,2%) en calota, 9 (40,9%) en columna, 1 (4,5%) en huesos largos, 1 (4,5%) en omoplato, 2 (9,1%) en parrilla costal y 3 (13,7%) en pelvis.

En las 4 radiografías se detectaron 3 lesiones, 2 (66,7%) en huesos largos y 1 en pelvis (33,3%).

En las 26 ¹⁸F-FDG PET/TC se detectaron 87 lesiones, 2 (2,3%) en base de cráneo, 4 (4,6%) en calota, 7 (8,1%) en clavícula, 22 (25,3%) en columna, 5 (5,7%) en esternón, 13 (14,9%) en huesos largos, 6 (6,9%) en omóplato, 14 (16,1%) en parrilla costal y 14 (16,1%) en pelvis.



Grafica 1. Frecuencia de Lesiones Líticas.

*EIC: Estudios de Imagen Convencional

En cuanto a la infiltración medular obtuvimos que la RM detectó en el 20% (n=3) de los pacientes que contaban con este estudio infiltración medular, pero no detecto en el 80% (n=12). Mientras que la PET/TC detectó en el 25,9% de los pacientes (n=7) infiltración medular y no detecto en el 74,1% (n=20). (Tabla 8)

	Infiltracion Medular	
	Si	No
Resonancia Magnetica	20% (n=3)	80% (n=12)
PET-TC	25,9% (n=7)	74,1% (n=20)

Tabla 8. Porcentaje de Infiltración Medular RM Vs PET/TC

En relación a las lesiones extraóseas, la RM detectó 26,7% (n=4) de lesiones, la TC baja dosis 73,7% (n=14) y la ¹⁸F-FDG PET/TC 74,1% (n=7) lesiones. (Tabla 9)

	Líticas		Blasticas		Plasmocitoma	
	Si	No	Si	No	Si	No
Resonancia Magnetica	80% (n=12)	20% (n=3)	0%	100% (n=15)	26,7% (n=4)	73,3%(n=11)
TAC bajas dosis	94,7% (n=18)	5,3% (n=1)	0%	100% (n=19)	26,3% (n=5)	73,7% (n=14)
Radiografia	25% (n=1)	75% (n=3)	0%	100% (n=4)	0%	100% (n=4)
PET-TC	92,6% (n=25)	7,4% (n=2)	0%	100% (n=27)	74,1% (n=20)	25,9% (n=7)

Tabla 9. Frecuencia de Lesiones Oseas y extraóseas detectadas por estudio de imagen

En cuanto a la frecuencia de localizaciones detectadas de las lesiones extra óseas la RM detectó un 33% en hígado, 33% en partes blandas, 17% en bazo y 17% en pleura. Los resultados se ilustran en la gráfica 2.

La TC baja dosis detectó lesiones extraóseas en las siguientes localizaciones: 43% en hígado, 43% en partes blandas y 14% en bazo. Los resultados se muestran en la gráfica 3.

La ¹⁸F-FDG PET/TC detectó 22% ganglios, 20% partes blandas, 14% médula ósea, 14% hígado, 12% pulmón, 10% pleura, 4% bazo y 2% testículos. Los resultados se ilustran en la gráfica 4.

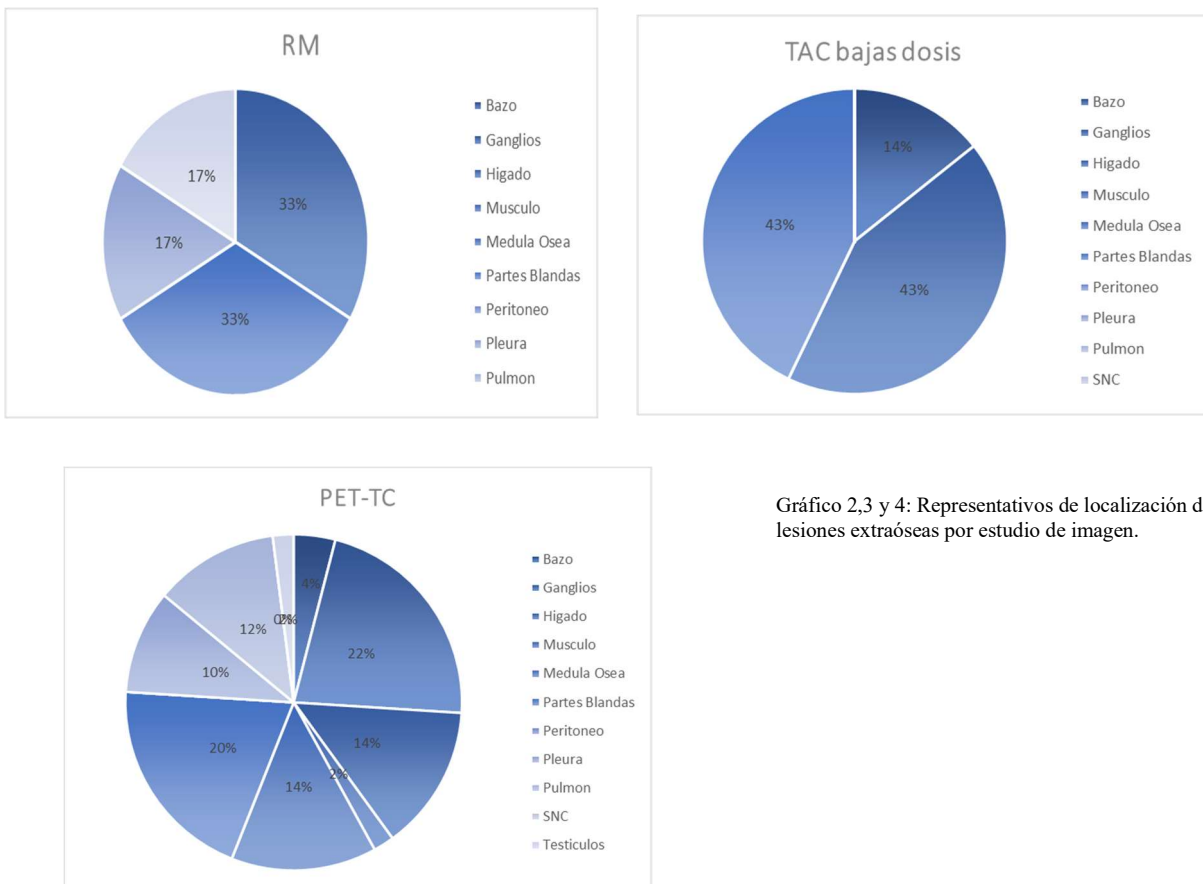


Gráfico 2,3 y 4: Representativos de localización de lesiones extraóseas por estudio de imagen.

Con respecto descripto en la tabla 10, el SUV_{máx} de las lesiones óseas se puede observar que el promedio del mismo en los pacientes que presentaban en la PET/TC más de 3 lesiones óseas líticas fue 10,8. En los pacientes que tenían menos de 3 lesiones óseas líticas el promedio del

	Cantidad de Lesiones Líticas	
	< 3	> 3
SUV max μ	6,6	10,8

Tabla 10. Promedio de SUV Max detectado en PET/TC según cantidad de lesiones detectadas

SUVmáx fue 6,6.

Discusión

En cuanto a los resultados obtenidos podemos concluir que la TC de bajas dosis (94,7%) detectó en un mayor número de estudios lesiones líticas en comparación con los otros estudios. En tanto la RM y el PET/TC tuvieron resultados similares (80% y 88,4% respectivamente). Como en el estudio realizado por Zamagni en 2007 el cual llegó a la conclusión que la PET/TC y la RM eran concordantes en un 70% para la detección de lesiones Oseas, donde la RM fue superior en un 30% (27). Salaun llegó a resultados similares en el año 2008 con un 60% de concordancia (28).

Con respecto a la cantidad de lesiones la PET/TC y la RM fueron capaz de detectar mas de 3 lesiones de forma similar (61,5% y 66,7% respectivamente), siendo el rendimiento de la TC a bajas dosis inferior (52,5%) para detectar más de 3 lesiones.

Al evaluar la frecuencia de lesiones líticas encontradas en los estudios imagenológicos podemos decir que la PET/TC detecto la mayor frecuencia de (87) lesiones siendo mejor en comparación con la TC de bajas dosis, RM y RX (41, 22 y 3 respectivamente).

En mayor número de estudios PET/TC se informó la infiltración medular en comparación con la RM, pero esto pudo ser debido a que esta última fue un estudio sectorial (columna y pelvis) en todos los casos y no de cuerpo entero como la PET/TC; lo que también podría explicar porque se detectaron un menor número de lesiones líticas en la RM, ya que este estudio no incluyó omóplato y esternón, por ejemplo. Otra posibilidad es que en los informes de RM no se informe la infiltración medular ya sea porque no la presenta el paciente o porque no está sistematizado en el protocolo informar la infiltración. Spinnato en el año 2012 llegó a la conclusión que en 37 la PET/TC permitió detectar infiltración medular fuera del rango de visión de la RM por ser sectorial (29).

En cuanto a las lesiones extra óseas la PET/TC y la TC de bajas dosis tuvieron un rendimiento similar (74,1% y 73,7% respectivamente). Cabe destacar que la PET/TC logro identificar cinco zonas diferentes en contraposición a los otros estudios imagenológicos (ganglio, músculo, peritoneo y testículo). Salaun concluyo en 2008 que la PET/TC detecto plasmocitoma en el 50% de los pacientes donde la RM estaba fuera de visión (28).

Con respecto al SUVmáx promedio se pudo observar que, a mayor número de lesiones óseas líticas, mayor fue el SUVmáx promedio.

En cuanto a la Rx, se cuenta solo con 4 estudios, esto refleja un buen cumplimiento de las pautas internacionales, que desaconsejan la evaluación imagenológica por Rx.

Nos parece pertinente aclarar las desventajas que creemos que presenta este trabajo. Los primero es que contamos con un número de pacientes reducido y que no todos contaban con los mismos tipos y número de imagen, la comparación de los estudios imagenológicos no fue significativa.

También al tratarse de un estudio retrospectivo los estudios imagenológicos ya estaban realizados por lo que se utilizaron informes de las imágenes, lo que implica sesgo, ya que son estudio técnico-dependientes. En cuanto a la localización extraósea, generalmente no se obtuvo la confirmación histológica, por lo que se ha inferido que las lesiones extra óseas informadas son plasmocitomas. Esta limitación es presentada en los trabajos internacionales que reportan resultados comparativos de las técnicas de imagen. Generando una dificultad a la hora de reconocer lesiones nuevas de preexisten.

Conclusiones

Al igual que en varias investigaciones publicadas en otras partes del mundo, en esta investigación también pudimos concluir que la PET/TC y la TC de bajas dosis de cuerpo entero son los estudios con mayor rendimiento para detectar lesiones óseas líticas y extraóseas que contamos en Uruguay.

Limitaciones:

La limitación que tiene la TC de bajas dosis es que, si el paciente recayó, dicho estudio va a seguir mostrando la imagen de las lesiones. En lo expresado anteriormente cobra relevancia la PET/TC para la detección de lesiones activas.

Como nuestro tamaño muestral es una limitante no se pretende que esta investigación genere un cambio a nivel mundial, pero sí creemos que es importante destacar que en nuestro país son los estudios que detectan mayor número de lesiones osteolíticas. La PET/TC mostro ser el mejor estudio para detectar lesiones extraóseas, por lo cual lo consideramos un punto de partida para futuros análisis que logren profundizar en dicha temática.

Si bien estamos en un contexto epidemiológico especial, y que es nuestro primer estudio de investigación por lo cual contamos con poca experiencia, logramos sortear los obstáculos que estas circunstancias nos generaba, y pudimos incorporar una nueva herramienta de trabajo como es el Epi Info. En lo personal nos aporta experiencia ya que profundizamos en el aprendizaje de esta patología. Ya que en la actualidad el conocimiento crece vertiginosamente, lo cual implica

que como médicos debemos estar en una constante actualización, aprendimos los pasos que tiene que tener una publicación científica. Dicho conocimiento nos ayudará a tener una mejor comprensión de la evidencia científica y a tener una lectura crítica de los artículos científicos.

Referencias bibliográficas

1. Brian G, Durie M. Conceptos breves de la enfermedad y opciones de tratamiento. [Internet]. 1st ed. EE.UU; 2016 [cited 31 October 2020]. Available from: http://www.myelomala.org/upload/arquivos/cr_es.pdf
2. Farreras Valenti P, Domarus A, Rozman C, Cardellach F. Medicina interna. 18th ed. Barcelona: Elsevier; 2016: 1753-1760
3. Campos-Hernández LD, Carillo-Mezo R, Bourlon-Cuellar R, Sarré-Álvarez D, Sánchez-Cortázar J, Gómez-Pérez MG, Coronel-Ayala OF, Bourlon RC. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. Med Int Mex. 2014; 30 (6): 745-754
4. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar S, Durie B, Mateos M, Lonial S et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The Lancet Oncology. 2019;20(6):e302-e312.
5. [Internet]. Fnr.gub.uy. 2020 [cited 31 October 2020]. Available from: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf
6. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. Br J Haematol 2012; 159: 499–513
7. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. Eur J Radiol 2014; 83: 2203–23
8. Dammacco F, Rubini G, Ferrari C, Vacca A, Racanelli V. 18F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. Clinical and Experimental Medicine. 2014;15(1):1-18

9. Cáncer C. V Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Periodo 2012-2016 [Internet]. Comisioncancer.org.uy. 2020 [cited 1 November 2020]. Available from: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/V-Atlas-de-Incidencia-del-Cancer-en-el-Uruguay-Periodo-2012-2016-uc250>
10. Baffour F, Glazebrook K, Kumar S, Broski S. Role of imaging in multiple myeloma. *American Journal of Hematology*. 2020;95(8):966-977.
11. Campos-Hernández LD, Carillo-Mezo R, Bourlon-Cuellar R, Sarré-Álvarez D, Sánchez-Cortázar J, Gómez-Pérez MG, Coronel-Ayala OF, Bourlon RC. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. *Med Int Mex*. 2014; 30 (6): 745-754
12. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet F, Moulopoulos L, Collins D et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology*. 2019;291(1):5-13.
13. Moulopoulos L, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta J, Roche C et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(10):1-9.
14. Healy C, Murray J, Eustace S, Madewell J, O'Gorman P, O'Sullivan P. Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. *Bone Marrow Research*. 2011;2011:2090-2999
15. Izquierdo Gracia DF, Torres Guzmán MD, Torres Mejía A, María Vallejo J. Mieloma múltiple, lo que el radiólogo debe saber.. *Rev. Colomb. Radiol*. 2016: 4445.
16. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Tacchetti P, Versari 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;132(Supplement 1):257-257.

17. Ak İ, Onner H, Akay O. Is there any complimentary role of F-18 NaF PET/CT in detecting of osseous involvement of multiple myeloma? A comparative study for F-18 FDG PET/CT and F-18 FDG NaF PET/CT. *Annals of Hematology*. 2015;94(9):1567-1575.
18. Fonti R, Pellegrino S, Catalano L, Pane F, Del Vecchio S, Pace L. Visual and volumetric parameters by 18F-FDG-PET/CT: a head to head comparison for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2019;99(1):127-135.
19. Altamirano Ley J, Acosta Borbón G, Ochoa Carrillo FJ, Vásquez Escobar R, Hernández Rojas S, Estrada G. Valor estandarizado de captación máximo, determinado con Tomografía por Emisión de Positrones y Tomografía Computarizada. “Primera experiencia en México”. *Anales de Radiología México*. 2007;2:113–119.
20. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, Tacchetti P, Buttignol S, Perrone G, Brioli A, Pantani L, Terragna C, Carobolante F, Baccarani M, Fanin R, Fanti S, Cavo M. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989 - 5995.
21. Michaud-Robert A, Jamet B, Bailly C, Carlier T, Moreau P, Touzeau C et al. FDG-PET/CT, a Promising Exam for Detecting High-Risk Myeloma Patients?. *Cancers*. 2020;12(6):1384.
22. Gámez C. Tomografía por emisión de positrones (PET/TC): presente y futuro de una nueva técnica de imagen en oncología. *Cirugía Española*. 2005;77(3):111-113.
23. Gazapoa E, Gazapob R.M., Caturlab A. Utilidad clínica de la determinación de beta-2-microglobulina. *Medicina Clínica*. 1996; 106(19): 751-755.
24. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst H, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-2869.

25. Reyes N, Monserrat-Coll J, Martínez-Sánchez MV, et al. La citometría de flujo en el estudio de las discrasias de células plasmáticas. *Rev Hematol Mex.* 2011;12(2):90-98.
26. Pruebas para diagnosticar el mieloma múltiple [Internet]. Cancer.org. 2020 [cited 31 October 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/>
27. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(1):50-55.
28. Salaun P-Y, Gastinne T, Frampas E, Bodet-Milin C, Moreau P, Bodéré-Kraeber F. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica.* 2008;93(8):1269–71
29. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A, Nanni C, Zamagni E, Albisinni U, et al. Contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: A comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol.* 2012;81(12):4013–8

Imagen 2: Case courtesy of Dr Heba Abdelmonem, Radiopaedia.org, rID: 52064

Imagen 3: Case courtesy of Dr Michael P Hartung, Radiopaedia.org, rID: 76178

Agradecimientos

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de las Prof. Agda. Dra. Veronica Gigirey; Prof. Adj. Dra. Eloisa Riva; Prof. Agda. Dra. Liliana Servente, a quienes queremos agradecer por su tiempo y dedicación. Además, destacar la ayuda técnica que nos fue brindada por el Departamento de imagenología clínica de Hospital de Clínicas Montevideo, CUDIM y Cátedra de hematología. Por último, y no menos importante, a los pacientes y familiares quienes nos brindaron su aprobación para poder hacer posible la realización de este estudio.

Anexos

ANEXO 1

Información para pacientes:

El siguiente documento relata la contribución e implicación que usted tendría si acepta participar del proyecto de investigación, para ello recabaremos información acerca de su enfermedad, las características clínicas y epidemiológicas de la misma con el fin de realizar una comparación de los diferentes estudios de imagen para el diagnóstico y seguimiento del Mieloma Múltiple.

Por favor leer atentamente el documento y si le surge alguna interrogante no dude en consultarlo.

¿Cuál es el propósito de este proyecto?

El propósito de la investigación es comparar los hallazgos del ^{18}F FDG PET/TC con otros estudios imagenológicos en pacientes con Mieloma Múltiple, en Uruguay.

La información que recabaremos será acerca de su historia clínica e informes de imagen, usted no deberá realizarse ninguna prueba adicional para esta investigación, y continuará sus consultas y tratamientos normalmente.

Si usted no acepta participar del mismo, su atención médica no se verá afectada por ello.

¿Qué es el Mieloma Múltiple?

El Mieloma Múltiple es una enfermedad que comienza en unas células llamadas plasmáticas que se encuentran en la médula ósea. En nuestro país hay aproximadamente unos 120 nuevos casos de mieloma múltiple al año.

Las células plasmáticas son muy importantes en las defensas del cuerpo, ya que las mismas producen los anticuerpos, que se utilizan para atacar los agentes extraños que haya en él. En el mieloma múltiple esta función está alterada y eso trae muchas consecuencias para nuestro organismo. Al haber una superproducción de estas células las

mismas se van a ir depositando en diferentes órganos como lo son: los riñones, los huesos, la médula ósea, sangre, etc. Al afectar a muchos órganos los síntomas que se pueden tener varían mucho. En algunos casos puede ser diagnosticado por exámenes de rutina sin que la persona presente síntomas, otras veces hay síntomas antes del diagnóstico, y en otras ocasiones se diagnostica por estudios de imagen como lo son las radiografías, tomografías, PET/TC, resonancia magnética, etc.

¿Qué es el PET-TC?

La Tomografía por Emisión de Positrones - tomografía computada (PET/TC) es una técnica de medicina nuclear que combina dos tecnologías diferentes de imagen, PET y TC en un único dispositivo. De este modo podemos obtener imágenes que combinan información anatómica y metabólica del cuerpo.

El PET/TC utiliza radiofármacos permiten detectar el consumo de glucosa. La glucosa normalmente es utilizada por las células del cuerpo para su funcionamiento.

El radiofármaco más utilizado en la valoración de Mieloma Múltiple es el 18-Fluor-desoxi-glucosa.

Este entra a las células, y en base a la cantidad de fármaco que acumule podemos diferenciar las células tumorales de las células normales.

El PET/TC permite además la detección de compromiso extramedular y el seguimiento de respuesta al tratamiento

¿De qué seré responsable si contribuyó con este proyecto?

Accediendo a participar en él, serán recabados datos de su historia clínica por parte de las doctoras Riva, Servente y Gigirey. Pudiendo nosotros acceder a sus datos, estos serán codificados y procesados para fines científicos de la manera en que su información personal NO estará disponible para personas ajenas al proyecto.

Seguridad:

No se verá afectada su seguridad en la realización del proyecto, usted seguirá con la rutina habitual de tratamiento y estudios indicados por su médico tratante

de acuerdo a su enfermedad actual. El propósito de este consentimiento es únicamente para poder acceder a sus datos clínicos.

En el momento que usted considere puede no participar o retirar su consentimiento sin que esto le afecte su asistencia.

Confidencialidad:

¿Cómo se mantendrá la confidencialidad de mis datos?

Los datos recabados tanto de su historia clínica, como los informes de imagen serán utilizados estrictamente por los integrantes del grupo de investigación, no se utilizarán datos identificatorios como nombres o CI.

Toda la información que se utilizará será con el fin de realizar análisis para informes, publicaciones científicas o conferencias, siendo estos presentados en anonimato.

¿Quién tendrá acceso a mi información médica si firmo el Formulario de Consentimiento del Paciente?

La información referente a su enfermedad y pronóstico será manejada por su médico tratante y las personas que se encargan de su atención médica. La doctora Riva, Servente y Gigirey tendrán acceso a los datos de su enfermedad y evolución y serán responsables de guardar confidencialidad con respecto a los mismos.

Otra información

Si una vez leída la información brindada en este documento, usted tiene alguna duda sobre la investigación, los datos que se utilizarán, o cualquier tema que crea relevante a la misma, por favor no dude en contactarnos al teléfono 2487 1515 interno 2098 (jueves de 9 a 12 horas).

“Comparación de los hallazgos del ¹⁸FDG PET/TC con otros estudios de imagen en pacientes con Mieloma Múltiple en Uruguay.”

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Dr./a. me ha informado sobre el proyecto que será desarrollado por la Cátedra de Hematología y Cátedra de Imagenología Clínica pertenecientes al Hospital de Clínicas : “Comparación de los hallazgos del ¹⁸FDG PET/TC con otros estudios de imagen en pacientes con Mieloma Múltiple en Uruguay”, que tiene como fin evaluar la utilidad del PET/TC frente a otros estudios imagenológicos en el diagnóstico de Mieloma Múltiple. La información se me ha dado en forma verbal y por escrito y he tenido un lapso de tiempo para reflexionar sobre la participación en el proyecto de investigación.

Soy consciente que los hallazgos que arroje esta investigación podrían aportar a la ciencia para un mejor conocimiento sobre esta patología en el futuro.

He sido informado que los datos se utilizarán con el propósito de análisis e informes en publicaciones científicas, los mismos serán estrictamente confidenciales. Explicado esto he comprendido y aceptado que los datos serán manejados siempre en forma anónima, con fines científicos, que ninguna persona más allá del equipo tratante podrá acceder a mi identidad e historia clínica.

Elijo libremente contribuir a este proyecto y entiendo que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento.

Por lo tanto yo, _____

CI _____; doy mi consentimiento para participar en dicho proyecto.

Firma y aclaración del Paciente Fecha

Firma y aclaración del Testigo Fecha

Firma y aclaración del Médico Fecha

ANEXO 3

Edad Sexo Durie Salmon ISS ISS-R LDH B2 microglobulina CD 56
Isotipo

Estudio de imagen convencional

Tipo de estudio Area de estudio

Lesiones Oseas

Liticas Nro de Lesiones

Localizacion

- Base de craneo Clavicula
- Calota Columna
- Esternon Huesos Largos
- Omoplato Parrilla Costal
- Pelvis

Plasmocitoma Cantidad de lesiones

Tamaño de Lesiones

Blasticas

Lesiones extraoseas

- Bazo Ganglios
- Hgado Musculo
- Partes Blandas Peritoneo
- Pleura Pulmon
- SNC Testiculos

Infiltracion Medular

PET/TC

Lesiones Oseas Trazador

Liticas Nro de Lesiones

Localizacion

- Base de craneo Clavicula
- Calota Columna
- Esternon Huesos Largos
- Omoplato Parrilla Costal
- Pelvis

SUV max

Plasmocitoma Cantidad de lesiones

Tamaño de Lesiones

Blasticas

Lesiones extraoseas

- Bazo Ganglios
- Hgado Musculo
- Partes Blandas Peritoneo
- Pleura Pulmon
- SNC Testiculos
- Medula Osea

¿Tercer estudio?

Tipo de estudio

Area de estudio

Lesiones Oseas

Líticas

Numero de lesiones

Plasmocitoma

Localizacion

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Base de craneo | <input type="checkbox"/> Calota |
| <input type="checkbox"/> Clavicula | <input type="checkbox"/> Columna |
| <input type="checkbox"/> Esternon | <input type="checkbox"/> Huesos Largos |
| <input type="checkbox"/> Omoplato | <input type="checkbox"/> Parilla Costal |
| <input type="checkbox"/> Pelvis | |

Cantidad de lesiones

Tamaño de lesiones

Blasticas

Lesiones extraoseas

Infiltracion Medular

- | | |
|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Bazo | <input type="checkbox"/> Ganglios |
| <input type="checkbox"/> Hgado | <input type="checkbox"/> Musculo |
| <input type="checkbox"/> Partes blandas | <input type="checkbox"/> Peritoneo |
| <input type="checkbox"/> Pleura | <input type="checkbox"/> Pulmon |
| <input type="checkbox"/> SNC | <input type="checkbox"/> Testiculos |
| | <input type="checkbox"/> Medula Osea |

Estatus del paciente