



“APORTES DEL ^{18}F -FDG PET-TC EN EL DIAGNÓSTICO DE COMPROMISO EXTRAMEDULAR POR MIELOMA MÚLTIPLE EN URUGUAY”

Ciclo de Metodología Científica II-2019; Grupo 8

Universidad de la República
Facultad de Medicina
Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”
Cátedra de Hematología
Departamento Clínico de Imagenología

Tutores responsables de la monografía:

Dra. Sabrina Ranero
Prof. Adj. Dra. Eloísa Riva
Prof. Agda. Dra. Liliana Servente

Estudiantes participantes de la monografía:

Br. Camila Barla
Br. Yemile Binstok
Br. Manuel Cavani
Br. Felipe Frachia
Br. María Sol Fregeiro
Br. Eugenia Lissarrague

ÍNDICE:

● Resumen.....	2
● Introducción.....	4
● Objetivos.....	14
● Metodología.....	15
● Resultados.....	18
● Discusión.....	25
● Conclusión.....	29
● Referencias Bibliográficas.....	30
● Agradecimientos	34
● Anexos.....	35

RESUMEN:

Objetivo: Describir los hallazgos de la 18-Flúor-Desoxi-Glucosa (^{18}F -FDG) tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET-TC) en el mieloma múltiple extramedular (MME) tanto en la estadificación inicial como en la recaída, y correlacionarlo con variables clínicas, de respuesta al tratamiento y sobrevida.

Materiales y métodos: Se revisaron retrospectivamente historias clínicas e informes de PET-TC de 39 pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple (MM) que se atendieron en la Policlínica de Gammapatías Monoclonales del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” entre el 1º de enero de 2015 y el 1º de enero de 2019. Los datos fueron analizados por el software estadístico Epi info.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes con diagnóstico de MM que contaran con al menos un estudio PET-TC. Del total de pacientes, 15 presentaron MME, dentro de los cuales 8 fueron diagnosticados mediante el estudio PET-TC, sin sospecha clínica previa. Se analizaron 51 estudios PET-TC, de los cuales 20 fueron indicados al diagnóstico y 19 en recaída. Se observó una superioridad en los hallazgos del PET-TC respecto a otros métodos de imagen. Todos los pacientes contaban con al menos un criterio “CRAB”. La mortalidad fue de 46.2%. Un 66,7% de las muertes correspondió a MME.

Discusión: Se encontraron resultados similares en la población estudiada en comparación a lo reportado mundialmente. El PET-TC detectó MME en pacientes sin sospecha clínica. Se observó que en los informes de dicho estudio, no se describen los valores de Standard Uptake Value (SUV) para cada lesión hipercaptante.

Conclusiones: El PET-TC fue útil para diagnosticar MME. Se requiere una estandarización en los informes del PET-TC para lograr unificar los criterios en la recolección de datos. Se comprobó la mayor agresividad y peor pronóstico del subtipo MME.

Palabras claves: Mieloma múltiple, Mieloma múltiple extramedular; PET-TC.

ABSTRACT:

Purpose: To describe the findings of 18-Fluor-Deoxy-Glucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) in the extramedullary multiple myeloma (EMM) at diagnosis and at relapse, and correlate these with clinical variables, response to treatment and survival.

Materials and methods: a review of medical charts and PET-CT reports of 39 patients diagnosed with multiple myeloma (MM) treated at the Unit of Monoclonal Gammopathies at “Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela” between January 1, 2015 and January 1, 2019 was done. The data was analyzed by the statistical software Epi info.

Results: 39 patients diagnosed with MM who had at least one PET-CT study were included; 15 presented MME, of whom 8 were diagnosed solely by PET-CT, without previous clinical suspicion. 51 PET-CT studies were analyzed, 20 were done at diagnosis and 19 at relapse. A superiority of the PET-CT findings compared to others imaging methods was found. All patients had at least one “CRAB” criteria. Mortality rate was 46.2% and 66.7% of deaths occurred in patients with MME.

Discussion: Our results are similar to those reported in international publications. PET-CT achieved the detection of MME in patients without clinical suspicion. The values of Standard Uptake Value (SUV) for each hypercaptant lesion with increased uptake was not described in PET-CT reports.

Conclusions: PET-TC was useful to diagnose EMM. However, an standardization in PET-CT reports would be required to unify criteria on the data. As previously reported, a major aggressivity and worst prognosis of EMM subtype was confirmed.

Key-words: Multiple Myeloma, Extramedullary Multiple Myeloma; PET-CT.

INTRODUCCIÓN:

Mieloma Múltiple:

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la infiltración de la médula ósea (MO) por células plasmáticas neoplásicas y la producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal y/o cadenas livianas, presentes en sangre y/u orina, con el eventual compromiso multiorgánico. [1]

A nivel mundial representa el 1% de las neoplasias, y aproximadamente el 10% de las enfermedades hematológicas malignas. Su edad promedio al momento del diagnóstico es de 65 años, y muestra una diferencia en la relación hombre/mujer, siendo levemente superior en los primeros. [2] Se calcula una incidencia estimada de 4 casos cada 100.000 personas por año para Estados Unidos, que ha permanecido constante en las últimas décadas. [2] En Uruguay, la situación es similar a la mundial, con una incidencia de 120 casos/año y un leve predominio en hombres. [3] En la última década la sobrevida se ha triplicado, alcanzando actualmente los 6 a 8 años. [4]

En la mayoría de los casos se encuentra precedida de un “estadio premaligno” presente en el 3-4% de la población mayor de 50 años, conocido como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Dicha etapa es asintomática, y se diagnostica con un pico monoclonal de inmunoglobulinas en el proteinograma electroforético. Posee un riesgo de transformación a MM de 0,5-1% por año, aunque distintas variables de la gammapatía y del paciente pueden hacer variar este porcentaje. [5] Existe otro estadio, conocido como smoldering multiple myeloma (SMM), que se considera intermedio entre GMSI y MM, caracterizado por la presencia de infiltración de la MO en un 10% por células plasmáticas, pero sin ningún evento definitorio de la enfermedad. En estos casos, las tasas de progresión a MM varían ampliamente, pudiendo llegar a comportarse de la misma manera que las GMSI, o cursar de una forma más agresiva, con la aparición de síntomas precozmente en el curso de la enfermedad. [4][5]

Desde el punto de vista citomorfológico el MM se presenta de una manera bastante homogénea, pero se han identificado anomalías cromosómicas específicas que se relacionan con peor pronóstico. Las anomalías de 1q (ganancias o pérdidas) constituyen la alteración genética más frecuente en el MM. [4] Otras alteraciones genéticas presentes son las translocaciones relacionadas con cambios estructurales en la codificación del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina ubicadas en el 14q32. Las más relevantes son t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), y t(14;16)(q32;q23). Las que se asocian a una supervivencia más corta son la

delección 17p (que involucra a p53), t(4;14), t(14;20) y t(14;16) detectadas por hibridación *in situ* fluorescente (FISH). [4] *Ver anexo 1.*

El MM es una enfermedad de presentación clínica variable. Al momento del diagnóstico el 80% de los pacientes se presenta con compromiso óseo, siendo ésta la principal causa de morbilidad y sintomatología asociada. Se debe a un desbalance entre las vías reguladoras que participan en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, a favor de estos últimos, siendo responsables de las lesiones osteolíticas características. [1] Otra manifestación clínica frecuente al momento del diagnóstico es la anemia, dada fundamentalmente por la infiltración de la MO y/o disfunción renal. El mecanismo del deterioro renal es multifactorial, principalmente debido a la precipitación intratubular de cadenas ligeras. La hipercalcemia, consecuencia de la resorción ósea, es otro desencadenante de la insuficiencia renal, así como la deshidratación, infecciones urinarias recurrentes y el uso de medicamentos nefrotóxicos. [4] El riesgo de infecciones aumenta en enfermedad activa por inmunoparesis y por alteración de la inmunidad celular vinculada a la infiltración de la MO, a lo que se suma el efecto de los fármacos. [6][7]

Los criterios para su diagnóstico en la actualidad definidos por el “International Myeloma Working Group” (IMWG) son: infiltración de la MO en un 10% por células plasmáticas, o plasmocitoma óseo, o MM extramedular (MME) confirmado por biopsia, y al menos una de las características “CRAB”: Hipercalcemia (calcio sérico 1 mg/dL por encima del límite superior de normalidad); insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dL, o clearance de creatinina < 40 mL/min); anemia (hemoglobina < 10 g/dL o disminución > 20 g/L del límite inferior normal); lesiones óseas (más de 1 lesión osteolítica diagnosticadas por estudios de imagen que incluye radiografía convencional (Rx), tomografía computada (TC) o tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET-TC). [5]

En ausencia de “CRAB”, uno o más de los siguientes marcadores: células plasmáticas en MO > 60%; ratio de cadenas livianas libres (FLC) alterado > 100 con la cadena libre involucrada > 100 mg/L; más de una lesión focal > 5 mm en resonancia magnética (RM). [5]

Para la estadificación del MM existen distintas herramientas. El sistema de clasificación Durie-Salmon (SDS) y el International Staging System (ISS) son útiles para la evaluación del pronóstico, aunque no brindan información para la toma de decisiones terapéuticas. [4] *Ver anexos 2 y 3.*

El SDS considera el nivel de hemoglobina, el valor de calcio sérico, las lesiones óseas, o presencia de plasmocitoma solitario, y la cuantía del componente monoclonal (componente M).

El ISS evalúa la β 2-microglobulina y la albúmina en suero. El estudio citogenético por FISH permite identificar las alteraciones asociadas con alto riesgo de recaída y muerte, permitiendo adaptar la estrategia terapéutica. Actualmente el score más utilizado es el Revised International Staging System (R-ISS) que integra el ISS, el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) y las anomalías citogenéticas de alto riesgo por FISH. [2][4] *Ver anexo 4.*

Mieloma múltiple extramedular:

El mieloma múltiple extramedular (MME) se define como la diseminación y/o depósito de células neoplásicas clonales hacia sitios anatómicos distantes o alejados de la MO. [6] Su incidencia no está del todo clara, fluctuando entre 6 y 20%. [8] Esta diferencia puede deberse a que algunos autores consideran dentro del MME, la extensión de clonas de células plasmáticas a los tejidos adyacentes a la MO. Sin embargo, en otros estudios solo se considera la diseminación de células neoplásicas a tejidos sin contacto directo con la MO. [8]

En lo que concuerdan la mayoría de los estudios es en que la incidencia de MME durante la recaída (20-30%) es mayor que en el debut de la enfermedad. [9] También es ampliamente conocido que la presencia de MME en autopsias es mayor a la estadística citada anteriormente. [9] Los sitios anatómicos más comúnmente afectados incluyen: ganglios linfáticos, piel, pleura, hígado y sistema nervioso central. [6] La importancia de reconocer y diagnosticar el MME radica en que es más agresivo, presenta un peor pronóstico, y requiere un tratamiento distinto que el MM sin compromiso extramedular. [8][10]

Técnicas de imagen:

Radiografía convencional:

La Rx convencional es un método imagenológico que utiliza rayos X y se puede emplear para la detección de lesiones osteolíticas en pacientes con MM. Es una técnica accesible, de bajo costo y disponible en la mayoría de los centros. Presenta baja sensibilidad, ya que las lesiones deben comprometer al hueso en al menos un 50-75% para que sean detectadas, por lo cual ante la aparición de técnicas de imagen más sensibles, su uso es muy limitado. [11] Su eficacia se ve disminuida en lesiones que comprometen costillas, esternón y escápulas, siendo superior en calota, columna y huesos largos. [11]

Pueden existir falsos positivos ya que no diferencia lesiones causadas por otras patologías benignas (consumo de esteroides, postmenopausia). [12] No es una buena técnica para el seguimiento de la enfermedad, ya que no muestra cambios ante el tratamiento.

Tomografía Computarizada:

La TC genera las imágenes a través de un tubo de rayos X que gira alrededor del paciente. Estos penetran de forma transversal en el cuerpo y son absorbidos en forma diferencial por los diferentes tejidos. La radiación emergente es captada por un anillo de detectores, generándose de esta manera imágenes que son procesadas por una computadora. La camilla sobre la que se posiciona al paciente tiene la capacidad de moverse hacia atrás y adelante, dando la posibilidad de elegir la región corporal a estudiar. [13]

Con los nuevos tomógrafos multicorte es posible obtener reconstrucciones multiplanares y volumétricas 3D, útiles además para la realización de cirugías y biopsias. Posee mayor sensibilidad y especificidad que la Rx convencional para detectar lesiones osteolíticas de pequeño tamaño así como de partes blandas. [12] Una alternativa para la detección de lesiones en MM es utilizar la TC de cuerpo entero de baja dosis para evitar una alta tasa de radiación con una dosis efectiva similar a la de la Rx convencional. [14]

Una ventaja de la TC es que el tiempo de adquisición de imágenes es corto. Es un estudio accesible, de moderado costo, aunque no es útil para evaluar la respuesta al tratamiento. [12][14] Como desventajas de la TC tenemos por un lado, que utiliza radiaciones ionizantes y en el caso de requerir medio de contraste las contraindicaciones al mismo son: antecedentes de reacción adversa grave al medio de contraste, insuficiencia renal aguda con tasa de filtrado glomerular menor a 45 ml/min/1,73m², terreno alérgico, asma, broncoespasmo, feocromocitoma, entre otras.

Resonancia Magnética:

La RM, al igual que la TC brinda imágenes transversales del cuerpo, con la posibilidad de obtener planos coronales y sagitales. Utiliza un imán (generador del campo magnético), ondas de radio-frecuencia, bobinas y una computadora para analizar los datos. Los protones del cuerpo se alinean con el campo magnético y cuando se genera una corriente de radiofrecuencia los protones giran fuera de la situación de equilibrio. Cuando cesa el pulso de radiofrecuencia, los sensores son capaces de detectar la energía liberada mientras los protones se realinean con el campo magnético. El tiempo que tardan los protones para realinearse con el campo magnético, así como la cantidad de energía liberada, cambian dependiendo del entorno y la naturaleza química de las moléculas. Esto es la base de la diferencia en la intensidad de señal entre los diferentes tipos de tejidos. [15]

Este método permite visualizar tempranamente lesiones compatibles con infiltración de MO y las clasifica en diferentes patrones: normal, afectación focal, difusa o mixta y patrón micronodular (también denominado “en sal y pimienta”). [12] [14]. No evalúa la matriz ósea a diferencia de la Rx y TC, por ello se consideran métodos complementarios.

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de plasmocitoma solitario y para evaluar el compromiso de partes blandas, en especial la compresión medular e infiltración del sistema nervioso central. Muchas veces los hallazgos son inespecíficos y similares a los que se encuentran en otras enfermedades inflamatorias o diferentes neoplasias, generándose de esta manera falsos positivos. Es un estudio costoso, con menor disponibilidad y su realización requiere tiempo prolongado. A su vez, requiere la colaboración del paciente que debe permanecer inmóvil y tolerar el decúbito. Dentro de las contraindicaciones relativas se encuentran la claustrofobia (requiere sedación y anestesia). Las contraindicaciones absolutas son la presencia de objetos metálicos ferromagnéticos alojados en tejidos blandos, implantes cocleares, cardiodesfibrilador y marcapasos. Como ventajas, es un estudio con mayor resolución espacial y de contraste, mayor capacidad de detección de lesiones en MO y no utiliza radiaciones ionizantes.

Tomografía Por Emisión De Positrones/Tomografía Computada:

Es una técnica no invasiva, que combina información anatómica y funcional en un mismo equipo, PET y TC. De esta forma se pueden detectar lesiones óseas, extra óseas y de la MO en un tiempo razonable y en un único procedimiento. [11] Permite evaluar la actividad metabólica de los diversos tejidos del cuerpo, medida por la desintegración de radioisótopos, que es captada por la cámara PET.

Existen varios radiotrazadores, uno de los más utilizados es el 18-Flúor-Desoxi-Glucosa (^{18}F -FDG), un marcador análogo de la glucosa, que sigue la ruta metabólica glucídica, detectando tanto lesiones tumorales como tejidos o lesiones benignas con alta captación de glucosa. En una proporción variable de pacientes, las células plasmáticas no son sensibles al radiotrazador ^{18}F -FDG o no sobreexpresan el transportador de glucosa (GLUT1), dificultando el diagnóstico o la diferenciación entre una lesión del MM y una benigna. [16] Además de la ^{18}F -FDG, existen otros radiotrazadores PET que apuntan a diferentes vías metabólicas o receptores expresados por células mielomatosas y que actúan como biomarcadores de imagen molecular. [16] Cabe destacar en Uruguay el uso de la ^{11}C -metionina, que marca la síntesis de membrana, su principal mecanismo de captación es mediante la L-type amino acid transporter 1. [17] La misma confiere una etiqueta radioactiva en los clones malignos de células plasmáticas, la cual puede ser sencillamente cuantificada y precisamente localizada con el estudio PET-TC dentro de un período

de tiempo corto. [18] Se ha visto que este radiotrazador posee retención significativamente mayor en las células mielomatosas, y se cree que en un futuro se valide como un radiotrazador superior para imágenes funcionales del MM en comparación con el ^{18}F -FDG. [17] Sin embargo, actualmente no hay datos que validen de manera contundente la superioridad de ninguno de estos marcadores sobre el ^{18}F -FDG en términos de precisión de detección de lesiones óseas y del pronóstico. En el texto siempre que se haga alusión al PET-TC se referirá al radiotrazador ^{18}F -FDG, a menos que se indique lo contrario.

Para evaluar las lesiones se utiliza el índice semicuantitativo de captación del trazador en una determinada lesión, conocido como Standard Uptake Value (SUV) y un análisis cualitativo visual, comparando la captación de la lesión con la de otros tejidos, fundamentalmente el hígado. Lesiones con un valor de $\text{SUV} \geq 4$, se considera el punto de corte para condicionar la terapéutica a instaurar. [19] Es un estudio con elevada sensibilidad y especificidad, esta última aportada por el componente TC del estudio. Sin embargo, es una técnica que presenta falsos positivos debido al consumo de ^{18}F -FDG por parte de los tejidos que presentan fracturas, inflamación o infección. [11] También presenta limitaciones en lesiones cercanas a órganos con elevada actividad metabólica como el encéfalo y en lesiones menores a 7 mm. Dadas las ventajas que posee sobre los demás estudios de imagen, es el gold standard para la evaluación de pacientes con MME.

Comparación entre las diferentes técnicas de imagen:

En la Tabla 1 se realiza una comparación sobre las diferentes técnicas de imagen basado en las consideraciones realizadas anteriormente y adaptado al contexto de Uruguay. Se debe tener en cuenta que cuando se nombra la TC en la siguiente tabla, se refiere a TC de baja dosis. Por otra parte, cuando se hace alusión a la RM se refiere a la localizada en la región de interés en cada caso particular y no a la RM de cuerpo entero, la cual prácticamente no tiene disponibilidad en Uruguay.

Para sacar conclusiones sobre la disponibilidad de los estudios imagenológicos se tuvieron en cuenta los costos, la accesibilidad y el tiempo de espera para cada uno. El PET-TC tiene menos disponibilidad por existir sólo una institución que lo realiza en Uruguay (CUDIM: Centro Uruguayo de Imagenología Molecular), pero con un tiempo de espera menor a la RM. En cuanto a la RM, se encuentra disponible en Montevideo en dos centros públicos y varios centros privados, en el interior está disponible sólo en cuatro departamentos del interior del país (Maldonado, Canelones, Paysandú y Tacuarembó), siendo Tacuarembó la única localidad del interior que cuenta con este recurso en el ámbito público.

Cabe destacar que el hecho de que el PET-TC sea realizado sólo en CUDIM, posee un efecto centralizador del estudio PET.

Tabla 1: Comparación entre las diferentes técnicas de imagen

Variable	Radiografía convencional	Tomografía computarizada	Resonancia nuclear magnética	PET-TC
Disponibilidad del estudio	+++++	+++	+	+
Seguimiento de la enfermedad	NO	NO	++	++++
Radiación	+	++	NO	+++
Detección temprana de lesiones	+	+++	++++	++++
Detección de lesiones óseas	++	+++++	+++++	+++++
Detección de lesiones de partes blandas (MME)	+	++	+++	++++
Uso de contraste en paciente con falla renal	++++	+	+	++++

¹⁸F-FDG PET-TC en Mieloma Múltiple:

La supervivencia general de los pacientes con MM ha aumentado significativamente en la última década debido a las nuevas estrategias terapéuticas. En consecuencia ha habido un incremento sustancial en la detección de recaídas, especialmente en los sitios extramedulares. [20]

La correcta evaluación de la infiltración de la MO, la identificación de lesiones óseas y de enfermedad extramedular es crucial en la valoración del MM. [21] La Rx convencional ha sido por mucho tiempo el estándar de referencia de la imagen del MM. Sin embargo, ya analizamos su baja sensibilidad. [22]

Actualmente, hay una creciente evidencia que apoya el uso de otras técnicas de imagen, como la RM, la TC y el PET-TC de cuerpo entero. Las mismas buscan abordar varios inconvenientes en las imágenes convencionales.

El PET-TC, como se mencionó, permite realizar una evaluación de todo el cuerpo en una sesión y en un período de tiempo razonable, al tiempo que asegura una sensibilidad y una especificidad relativamente alta para la detección de enfermedad medular y extramedular. A su vez, proporciona mayor información para detectar compromiso óseo, infiltración de MO, predecir el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento comparado con la Rx convencional. La

sensibilidad informada del PET-TC para detectar compromiso mielomatoso varía de 59-85%, con una especificidad de 75-92%. [22] Con respecto a la enfermedad ósea relacionada al MM, se demostró que el PET-TC tiene sensibilidad mayor para detectar lesiones óseas líticas respecto a la Rx convencional. [22] [23] El PET-TC puede detectar y distinguir entre lesiones intra y extramedulares, teniendo una sensibilidad significativamente más alta para la detección de éstas últimas. Las mismas aparecen como una masa homogénea de tejidos blandos con consumo de ^{18}F -FDG. [24] Además, es de gran utilidad ya que posee una mayor precisión estadificadora. El sistema Durie-Salmon-Plus (SDSP) incorpora el número de lesiones focales de 5 mm o mayores y el patrón de enfermedad observada en la RM o en el PET-TC, permitiendo una mejor detección de enfermedad temprana y diferenciación entre pacientes en estadio II y III de la enfermedad. Si bien permitiría evaluar la infiltración de la MO, la misma aún requiere ser confirmada por aspirado y/o biopsia. [22] El PET-TC es más útil para la detección de infiltración medular focal si lo comparamos con la RM, la cual posee mejor performance que el PET-TC para la detección de un patrón difuso. [24]

El PET-TC es el gold standard para evaluar y monitorear la respuesta al tratamiento, debido a su capacidad para distinguir entre los sitios metabólicamente activos (que a menudo precede la evidencia de destrucción ósea en la Rx y en la TC), de los inactivos. [16] Puede además ser usado para evaluar la actividad de la enfermedad después de trasplante autólogo de médula ósea, siendo el estudio que muestra de manera más temprana la normalización de los hallazgos imagenológicos (cambios en la avidéz por ^{18}F -FDG). [22] Un PET-TC negativo después de la terapia ayuda a predecir la ausencia de recaída y un largo tiempo de supervivencia libre de enfermedad, mientras que un SUV incrementado post-tratamiento ha sido asociado con un período más corto a la recaída. [22]

En relación al pronóstico, tanto al debut como en la recaída, la presencia de 3 o más lesiones óseas focales ávidas por el ^{18}F -FDG en el PET-TC es una variable independiente asociada con peor supervivencia global y libre de eventos en pacientes con MM. Además, un valor de SUV por encima de 4,2 y la presencia de enfermedad extramedular, son factores de pronóstico adverso. Dicha información puede tener influencia en las decisiones terapéuticas, particularmente cuando los marcadores tumorales serológicos son indicadores menos confiables de la carga de enfermedad después de tratamientos repetidos. [22]

La positividad en el PET-TC puede ser usada como marcador de actividad de la enfermedad, reduciendo potencialmente la necesidad de biopsias de MO seriadas para monitorizar la respuesta terapéutica y predecir fracturas patológicas. [22] Otra de sus ventajas es la capacidad

de diferenciar lesiones precursoras como GMSI y SMM de lesiones líticas definidas de mieloma. [22] Sin embargo, el PET-TC puede tener una alta tasa de falsos positivos debido al uso concurrente de corticosteroides, la presencia de inflamación o infección, fracturas, cambios posquirúrgicos u otros procesos malignos no relacionados con el MM. Además, lesiones esqueléticas líticas pequeñas, particularmente lesiones menores a 10 mm, y un compromiso difuso de la columna vertebral puede no ser detectado por PET-TC, en contraste con PET-TC combinado con RM. [22]

En la actualidad el nuevo consenso de imagen del IMWG del año 2019 para los trastornos monoclonales de las células plasmáticas propone realizar el PET-TC, en las siguientes situaciones: [25]

- En caso de GMSI con cambios sospechosos de corresponder a lesiones osteolíticas en la TC de cuerpo entero, para descartar MM u otra enfermedad maligna.
- En caso de plasmocitoma solitario, para excluir lesiones osteolíticas o masas de tejidos blandos adicionales cuando no está disponible una RM de cuerpo entero (estudio de elección), y en el caso de pacientes con reciente diagnóstico de plasmocitoma solitario extramedular.
- Para el caso del SMM, en lugar de la TC de cuerpo entero de baja dosis (estudio de elección para este estadio de la enfermedad) y de la RM de cuerpo entero, si los mismos no son factibles o si existen contraindicaciones o factores del paciente que imposibiliten su uso.
- En MM, se recomienda realizar el estudio PET-TC si la TC de cuerpo entero y la RM no identifican signos de lesiones líticas u osteoporosis, existen contraindicaciones para las mismas o cuando no son factibles.
- En ensayos clínicos, para crear una base para la evaluación de la respuesta a los tratamientos.
- En el seguimiento, permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión y evolución de la enfermedad.
- En pacientes con lesiones residuales detectadas por PET-TC se recomienda su realización anual para detectar progresión precozmente.

Además, las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan realizar la evaluación imagenológica inicial por TC de cuerpo entero de baja dosis ó PET-TC. [20]

En Uruguay las indicaciones del PET-TC en MM con cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) según la normativa de setiembre del 2017 son: [26]

- Plasmocitoma Solitario o GMSI, en quienes los estudios de imagen convencionales no pudieron descartar con seguridad el MM.
- MM en el que luego de la evaluación convencional persisten dudas y este estudio determine modificar la conducta terapéutica.

En resumen, el PET-TC es más sensible que la RM y Rx convencional para detectar enfermedad extramedular y puede ser más adecuado para evaluar la extensión de la enfermedad y cambios evolutivos en relación al tratamiento.. [22]

OBJETIVOS:

Generales:

Describir los hallazgos del ^{18}F -FDG PET-TC en el compromiso extramedular del MM tanto en la estadificación inicial como en la recaída y correlacionarlo con variables clínicas, de respuesta al tratamiento y sobrevida en pacientes con MM asistidos en el Hospital de Clínicas, Montevideo.

Específicos:

- Describir los hallazgos del PET-TC en pacientes con MM activo al debut y en recaída o progresión.
- Comparar los hallazgos del PET-TC con los resultados de otros métodos de imagen.
- Describir los hallazgos imagenológicos en MME y MM no extramedular (MMNE).
- Correlacionar los hallazgos imagenológicos con variables clínicas y paraclínicas.
- Analizar el impacto de la detección de MME por PET-TC en las decisiones terapéuticas.
- Correlacionar los datos de MME y MMNE con respuesta al tratamiento y sobrevida global.

METODOLOGÍA:

Selección de pacientes:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de todos los pacientes con MM activo asistidos en la Policlínica de Gammopatías Monoclonales del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, que se realizaron PET-TC en el período comprendido entre 1° de enero de 2015 y 1° de enero de 2019.

Criterios de inclusión: edad \geq 18 años; MM activo; usuarios de la unidad de MM del Hospital de Clínicas; consentimiento informado firmado para el uso de las imágenes PET-TC con fines científicos.

Criterios de exclusión: edad $<$ 18 años, diagnóstico de otra gammopatía monoclonal no MM (SMM, GMSI, amiloidosis); PET-TC no realizado.

Búsqueda bibliográfica:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane, Timbó y LILACS utilizando los términos MeSH “Multiple Myeloma”, “Extramedullary Multiple Myeloma”, “¹⁸F-FDG PET-TC”, “Magnetic Resonance”, “Computed Tomography”, “Radiography” e “Imaging techniques”, realizando combinaciones de estos términos con los operadores booleanos (AND, OR, NOT).

Recolección de datos:

Se realizó la revisión de historias clínicas de la policlínica de gammopatías monoclonales, identificándose los pacientes con MM activo a los que se realizó PET-TC. Posteriormente se creó una planilla de recolección de datos diseñada específicamente para este estudio, identificando a los pacientes según una codificación numérica aleatoria e incluyendo las variables clínicas y paraclínicas necesarias, con respuestas previamente codificadas.

Dentro de las mismas se incluyen: sexo, fecha de nacimiento, edad al momento del diagnóstico, tipo de MM, sistemas de estadificación Durie-Salmon (*Anexo 1*), ISS (*Anexo 2*) R-ISS (*Anexo 3*), FISH de alto riesgo (*Anexo 4*). Otras variables incluidas fueron los valores de hemoglobina, creatinemia, calcemia; la presencia de dolores óseos, la sospecha clínica de MME, compromiso extramedular confirmado por biopsia, y la localización del compromiso extramedular. Todas estas variables se recolectaron mediante datos extraídos de la historia clínica,

ya sea electrónica o en papel, según lo especificado por el/los médicos tratantes de cada paciente según datos al debut de la enfermedad.

Con respecto a las variables imagenológicas se consideró: radiología (normal, patológica, no realizada, sin dato), para TC, RM y PET-TC al diagnóstico se utilizó la misma codificación (normal, lesiones óseas, plasmocitoma óseo, plasmocitoma extramedular, compromiso combinado, no realizado, sin dato, no concluyente). Las variables del PET-TC fueron obtenidas a través de los informes disponibles en CUDIM, obteniendo datos del número de lesiones captantes (del 1 al 9 y más de 9), SUV máximo óseo al diagnóstico (valor absoluto), SUV máximo partes blandas al diagnóstico (valor absoluto). También se recabaron datos de anatomía patológica del plasmocitoma óseo y plasmocitoma extramedular (sí, no realizado, sin dato, no corresponde).

En relación a los tratamientos recibidos: bifosfonatos; esquema de quimioterapia; radioterapia; trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo; tratamiento de mantenimiento. Por otro lado evaluamos las respuestas a la inducción, al mantenimiento y la respuesta postrasplante. Se evaluaron recaídas de la enfermedad mediante PET-TC en recaída; número de recaída en que se realizó el PET-TC; fecha de PET en recaída; forma de presentación de recaída; sitio de compromiso en recaída según PET-TC; SUV máximo óseo en la recaída; SUV máximo partes blandas en recaída. Por último se recolectaron datos sobre: muerte, fecha de muerte y fecha de último control.

A los pacientes seleccionados en el estudio se les realizó seguimiento clínico y paraclínico de al menos 6 meses. Los hallazgos se confirmaron por histopatología cuando estuvo indicado.

La planilla de recolección de datos se encuentra adjunta en el *Anexo 5*.

Análisis de datos:

Se utilizó el software estadístico Epi info 7.2 para Windows (CDC inc, Atlanta, GA, USA). Las variables cuantitativas continuas se presentan como media \pm desviación estándar (SD), mediana y rango, y las cualitativas (categóricas) como frecuencias y porcentajes. Para el análisis, se utilizaron test no paramétricos como chi cuadrado para comparar variables cualitativas y test de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas dado que no presentaban distribución normal.

Adquisición de las imágenes PET-TC:

Se emplearon dos equipos híbridos PET-TC marca General Electric, modelos STE y 690 Discovery, de 16 y 64 cortes respectivamente. Los pacientes debieron cumplir al menos 6 horas de ayuno antes de la realización del estudio, seguidamente se les realizó la medida de la glicemia capilar, y posteriormente la inyección de 4,07 MBq/Kg de ^{18}F -FDG. Una hora después de la inyección, se adquirieron imágenes de PET en combinación con una TC según el protocolo de cuerpo entero utilizado en CUDIM (desde el vértex a los pies). En ningún paciente se administró contraste oral o intravenoso.

Interpretación del estudio PET-TC:

Las imágenes fueron evaluadas en estaciones de trabajo. La revisión de los estudios se hizo en conjunto entre especialistas de medicina nuclear e imagenología, se realizó análisis cualitativo y semi-cuantitativo (SUV máx).

Aspectos éticos:

Este proyecto fue aprobado el 4 julio del 2019 por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas siguiendo los lineamientos de la quinta revisión de la Declaración de Helsinki del 2000 por la Asamblea Médica Mundial, en concordancia con el decreto 379/008.

RESULTADOS:

Se identificaron 60 pacientes asistidos en la Policlínica de Gammapatías Monoclonales del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en los que se realizó PET-TC en el período mencionado. De ellos, 21 se excluyeron por diagnóstico de otras enfermedades hematológicas (GMSI, SMM, secundarismo óseo) o por no cumplir otros criterios de inclusión.

Características de la población:

Población Global:

Con respecto a los datos demográficos al debut de los pacientes incluidos en el estudio destacamos la predominancia de género masculino (relación masculino/femenino de 1,3/1), edad media al diagnóstico de 55 años y subtipo predominante IgG.

Todos los pacientes tenían al menos un criterio CRAB, con media de Hb 10 g/dl, creatininemia 1,5 mg/dL, y calcemia 9,8 mg/dL. Los dolores óseos al diagnóstico estuvieron presentes en 74,4% de los casos.

En el SDS el más frecuente fue el estadio IIIA con 24 casos (61,5%), en ISS los estadios II y III en igual proporción con 12 pacientes cada uno (30,7%) y por su parte en el R-ISS el más frecuente fue el estadio II, con 17 pacientes (43,6%). Del total de pacientes, se documentó FISH de alto riesgo en 10,3% (N=4), la alteración más frecuente fue la 17p.

En 7 casos (18%) se sospechó el compromiso extramedular clínicamente al momento del diagnóstico, y 85,7% de ellos fueron confirmados por biopsia.

Mieloma Múltiple Extramedular:

Del total de pacientes, 15 (38,5%) tuvieron compromiso extramedular en algún momento de su enfermedad, en 53% de ellos no había sospecha clínica del mismo.

De esta subpoblación, 60% (N=9) correspondieron al sexo masculino, y la edad media al diagnóstico fue de 53 años.

Dentro del tipo de MM el 46,7% (7 pacientes) eran IgG kappa (IgGκ). De la paraclínica humoral se destaca una media de Hb de 10 g/dl, creatininemia 1,7 mg/dL y calcemia 10,4 mg/dL.

Por SDS el estadio más frecuente fue IIIA con 8 casos (53,3%), por ISS el estadio III fue en 7 pacientes (46,7%) y por R-ISS 6 pacientes el estadio II (40%) y III 4 pacientes (26,7%). En 2 pacientes (13,3%) se halló FISH de alto riesgo.

Entre las subpoblaciones de MME y MMNE, no se halló una diferencia significativa en cuanto a las variables cuantitativas: edad (p=0,4497); hemoglobina (p: 0,6247); creatininemia (p: 0,4497); y calcemia (p: 0,3864).

Los datos descritos anteriormente se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características de la población

Variable	Población global (N=39)	MME (N=15)	MMNE (N=24)	Valor-p (Comparación entre MME y MMNE)
Edad (años)				
Media	55	53	57	0,4497
Desvío estándar	14,0	14,9	13,4	
Rango	31-85	31-80	32-85	
Sexo N (%)				
Femenino	17 (43,6)	6 (40)	11 (45,8)	
Masculino	22 (56,4)	9 (60)	13 (54,2)	
Hemoglobina g/dl				
Media	10,0	10,0	10,0	0,6247
Desvío estándar	2,5	2,7	2,7	
Creatininemia mg/dL				
Media	1,5	1,7	1,3	0,4497
Desvío estándar	1,5	1,9	1,3	
Calcemia mg/dL				
Media	9,8	10,4	9,5	0,3864
Desvío estándar	1,4	1,9	0,8	
Tipo de MM N (%)				
Cadena liviana K	2 (5,1)	1 (6,7)	1 (4,2)	NS
Cadena liviana λ	2 (5,1)	2 (13,3)		NS
IgA K	2 (5,1)	2 (13,3)		NS
IgA λ	3 (7,7)	2 (13,3)	1 (4,2)	NS
IgG K	19 (48,7)	7 (46,7)	12 (50)	NS
IgG λ	10 (25,6)	1 (6,7)	9 (37,5)	NS
No secretor	1 (2,6)		1 (4,2)	NS
Estadio Durie-Salmon N (%)				
IA	7 (18)	3 (20)	4 (16,7)	NS
IIA	2 (5,1)	1 (6,7)	1 (4,2)	NS
IIIA	24 (61,5)	8 (53,3)	16 (66,7)	NS
IIIB	6 (15,4)	3 (20)	3 (12,5)	NS
ISS N (%)				
I	11 (28,2)	3 (20)	8 (33,3)	NS
II	12 (30,7)	4 (26,7)	8 (33,3)	NS
III	12 (30,7)	7 (46,7)	5 (20,8)	NS
Sin dato	4 (10,3)	1 (6,7)	3 (12,5)	NS
R-ISS N (%)				
I	7 (18)	1 (6,7)	6 (25)	NS
II	17 (43,6)	6 (40)	11 (45,8)	NS
III	7 (18)	4 (26,7)	3 (12,5)	NS
Sin dato	8 (20,5)	4 (26,7)	4 (16,7)	NS
FISH N (%)				

Alto riesgo	4 (10,3)	2 (13,3)	2 (8,3)	NS
No alto riesgo	26 (66,7)	9 (60)	17 (70,8)	NS
No realizado	3 (7,7)	1 (6,7)	2 (8,3)	NS
Sin dato	6 (15,4)	3 (20)	3 (12,5)	NS
Sospecha compromiso extramedular N(%)				
Si	7 (18)	7 (46,7)		
No	32 (82,1)	8 (53,3)	24 (100)	
Compromiso extramedular confirmado por biopsia N (%)				
Si	6 (15,4)	6 (40)		
No	1 (2,6)	1 (6,7)		
No corresponde	32 (82,1)	8 (53,3)	24 (100)	

MME: Mieloma Múltiple Extramedular/ **MMNE:** Mieloma Múltiple No Extramedular/ **MM:** Mieloma Múltiple/ **ISS:** International Staging System/ **RISS:** Revised International Staging System/ **FISH:** Características de alto riesgo por hibridación in situ con fluorescencia. **NS:** No significativo

Estudios de valoración imagenológica al debut:

De los datos analizados, cabe destacar que 66,7% (N=26) de las Rx óseas fueron patológicas, mostrando lesiones líticas y/o fracturas.

Por TC se observaron lesiones óseas en 15 casos (38,5%) (incluidos en esta categoría, lesiones óseas líticas, fracturas u otras lesiones compatibles con MM). Le sigue en frecuencia el compromiso combinado (presencia de lesiones extramedulares y no extramedulares) en 5 pacientes (12,8%).

La RM se realizó en 35,9% de los pacientes (N=14). El hallazgo más frecuente fueron las lesiones óseas, en 9 casos (23,1%).

Estos datos se encuentran resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Estudios de valoración imagenológica al debut

Variable	Población global (N=39)
Tomografía N (%)	
Lesiones óseas	15 (38,5)
Plasmocitoma Extramedular	1 (2,6)
Plasmocitoma óseo	2 (5,1)
Compromiso combinado	5 (12,8)
Normal	2 (5,1)
No realizado	8 (20,5)
Sin dato	5 (12,8)
No concluyente	1 (2,6)
Resonancia magnética N (%)	
Lesiones óseas	9 (23,1)
Plasmocitoma óseo	1(2,6)
Compromiso combinado	3 (7,7)
Normal	1 (2,6)
No realizado	24 (61,5)

Sin dato	1 (2,6)
PET-TC al diagnóstico N (%)	
Lesiones óseas	7 (18)
Plasmocitoma Extramedular	2 (5,1)
Plasmocitoma óseo	1 (2,6)
Compromiso combinado	5 (12,8)
Normal	5 (12,8)
No realizado	19 (48,7)

MM: *Mieloma Múltiple/ PET-TC Tomografía por emisión de positrones.*

PET-TC:

En cuanto a los hallazgos del estudio PET-TC, se constataron lesiones óseas en 7 casos (18%) y en 5 pacientes (12,8%) compromiso combinado, siendo normales 5 estudios (12,8%).

Se realizaron 51 estudios PET-TC en 39 pacientes, 29 tuvieron un estudio PET-TC y 10 más de uno; 20 (39,2%) se realizaron al debut, 19 en la recaída (37,3%) y 12 (23,5%) para valorar respuesta al tratamiento.

Se observó compromiso del esqueleto axial en 25,5% (N=13). El compromiso del esqueleto apendicular se vio en 17,7% (N=9). Hubo compromiso simultáneo de esqueleto axial y apendicular en 25,5%.

El compromiso extramedular múltiple (asociación de más de un sitio de compromiso extramedular) fue evidenciado en 6 casos (11,8%). El compromiso extramedular aislado se topografió en partes blandas en 4 pacientes (7,8%), compromiso ganglionar en 3 (5,9%) en tanto localización gástrica, hepática, pulmonar y otros, 1 caso cada uno (2%).

Se describieron un total de 194 lesiones óseas hipercaptantes, de las cuales solo 83 (42,8%) fueron informadas con el SUV máx. Se hallaron un total de 82 lesiones extramedulares hipercaptantes, de las cuales en 44 (53,7%) se reportó el SUV máx.

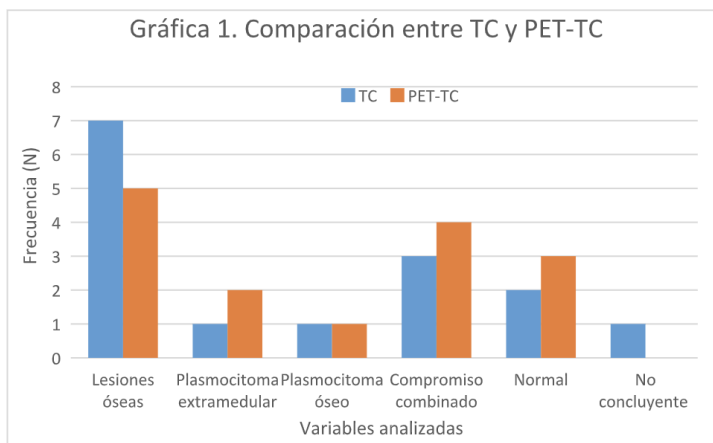
Del total de estudios analizados, 26 (51%) presentaron lesiones con un SUV máx mayor a 4. La media del SUV máx óseo fue de 5,2, y la del compromiso extramedular de 3,2.

Comparación entre PET-TC y otros estudios de imagen:

Para la elaboración de las siguientes tablas comparativas se tomó en cuenta la población en la cual fueron realizados PET-TC y al menos otro estudio de imagen (TC o RM). En 15 pacientes se realizó TC y PET-TC, mientras que en 8 casos se realizó RM y PET-TC.

Tabla 4. Comparación entre hallazgos de TC y PET-TC

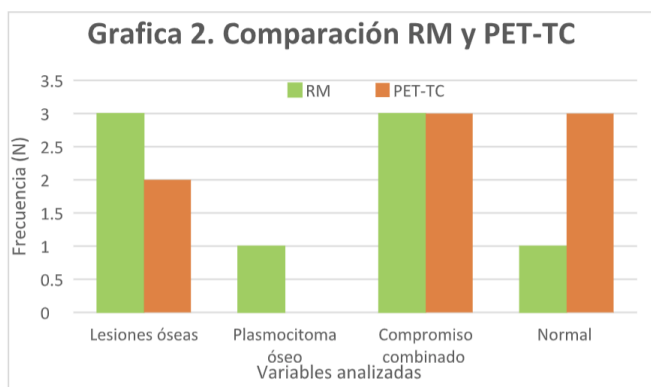
Variable	Población (N)
Tomografía	
Lesiones óseas	7
Plasmocitoma Extramedular	1
Plasmocitoma óseo	1
Compromiso combinado	3
Normal	2
No concluyente	1
PET-TC al diagnóstico	
Lesiones óseas	5
Plasmocitoma Extramedular	2
Plasmocitoma óseo	1
Compromiso combinado	4
Normal	3



La TC detectó 7 lesiones óseas, mientras que el PET-TC 5. Por PET-TC se detectó un caso más de plasmocitoma extramedular y compromiso combinado que por TC. En 3 casos el PET-TC fue normal, en uno la TC mostraba plasmocitoma extramedular pero el PET-CT fue realizado post quimioterapia, y los restantes tenían lesiones líticas múltiples en TC. El plasmocitoma óseo no presentó diferencia entre ambos estudios de imagen. (Tabla 4, Gráfica 1).

Tabla 5. Comparación entre hallazgos de RM y PET-TC

Variable	Población (N)
Resonancia Magnética	
Lesiones óseas	3
Plasmocitoma óseo	1
Compromiso combinado	3
PET-TC al diagnóstico	
Lesiones óseas	2
Compromiso combinado	3
Normal N(%)	3



La RM detectó lesiones óseas en 3 casos (Tabla 5, Gráfica 2), mientras que el PET-TC fue positivo en dos de ellos. Ambos estudios detectaron en igual número compromiso combinado. Existió un caso de plasmocitoma óseo que fue detectado por RM y no por PET-TC.

Tratamiento:

Respecto al tratamiento, el plan quimioterápico más utilizado en la población global fue CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona) en un 28,2% de los casos (N=11), siguiendo en frecuencia CTD (ciclofosfamida, talidomida y dexametasona) en un 25,6% (N=10). VDTPACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido,

bortezomib) fue indicado en un 7,7% (N=3) de los casos. El restante 38,5% (N=15) recibieron otros tratamientos.

Los pacientes con MME tratados con CyBorD fueron 5 (33,3%), mientras que en el grupo de MMNE fueron 6 (25%). El plan CTD, fue usado en 7 pacientes con MMNE (29,2%), mientras que en el MME se usó en 3 casos (20%). Solo recibieron plan VDTPACE pacientes con MME.

En relación a la radioterapia, 12 pacientes (30,8%) recibieron este tratamiento asociado a quimioterapia. El TPH autólogo se realizó en el 53,8% (N=21).

Mortalidad:

Con una media de seguimiento de 42, 7 meses, fallecieron 18 pacientes (46,2%), 10 de ellos eran MME y 8 MMNE.

Casos Clínicos:

En esta sección se resumen algunos casos clínicos representativos de lo analizado en el presente estudio.

Caso Clínico 1: Mujer 47 años, diagnóstico de MM lambda, SDS EIIIB, ISS 3, R-ISS 3. Plasmocitoma renal derecho resecao. Progresión extramedular bajo tratamiento, con masa mandibular. Se realizó PET-TC por planteo de MME en progresión bajo tratamiento. Los hallazgos imagenológicos se describen en la figura 1.

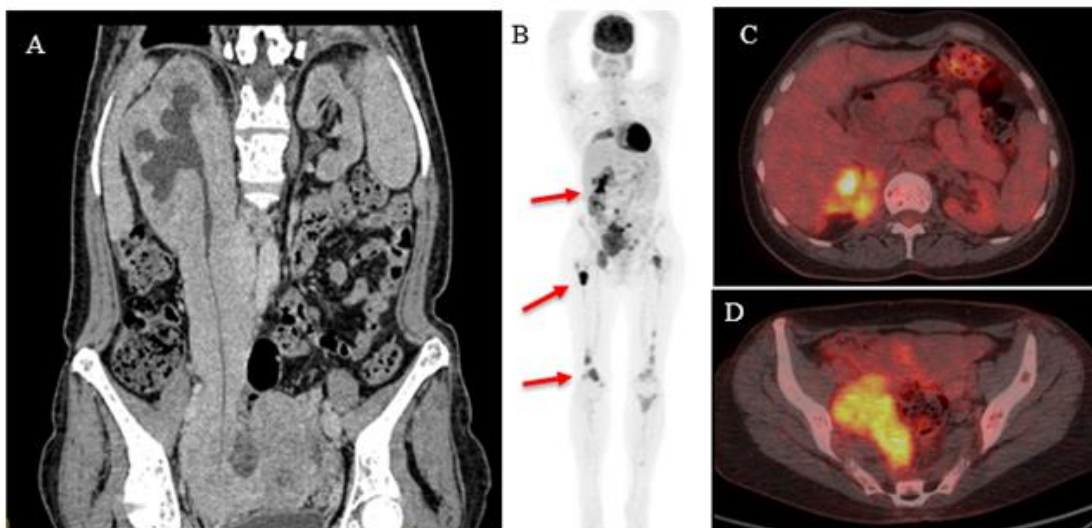


Fig. 1. Caso clínico: A: TC de abdomen y pelvis con contraste i/v, reconstrucción coronal, previo a nefrectomía. Se observa masa sólida perirrenal y periureteral a derecha compatible con plasmocitoma retroperitoneal. B: PET: Imagen MIP coronal (máxima intensidad de proyección) post-nefrectomía. Flechas donde se puede observar (de arriba a abajo) compromiso retroperitoneal en fosa lumbar derecha y esqueleto apendicular. C: Fusión plano axial con hipercaptación en fosa lumbar derecha con SUV máx de 7,7, coincidente con remanente de plasmocitoma retroperitoneal. D: Fusión plano axial con hipercaptación en partes blandas de pelvis lateralizado a derecha con SUV máx de 12.

Caso Clínico 2:

Hombre 37 años, diagnóstico de MM IgA lambda, SDS EIIIA, ISS 1, R-ISS 2, tras compresión medular por plasmocitoma a nivel de T4, se resecta y recibe RT. En tratamiento con PQT. Aumento de dolores óseos con componente nocturno. Se solicita PET-TC para valoración de progresión bajo tratamiento.

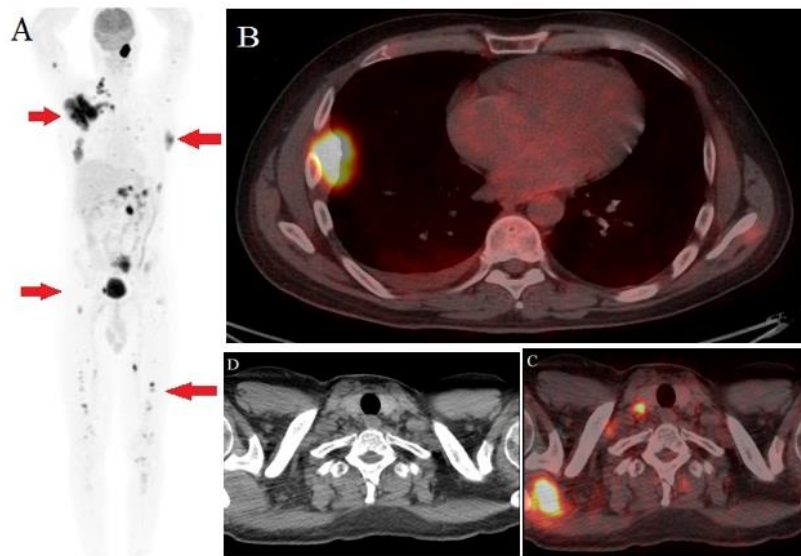


Fig. 2. Caso clínico 2. A- Imagen MIP coronal del PET, flechas de arriba abajo indicando masa hipercaptante escapular derecha, pleural izquierda, pelviana derecha y femoral izquierda. B- Fusión plano axial con hipercaptación en engrosamiento pleural focal derecho sin lesión ósea lo que plantea afectación extramedular pleural SUV máx de 20,2. C- Fusión plano axial con hipercaptación focal en ganglios yugulo carotídeos derechos de hasta 7 mm con un SUV máx de 28,2 que se interpretaron como compromiso extramedular del mieloma. D- TC sin contraste i/v en el mismo plano que C, donde es muy difícil identificar la adenopatía.

DISCUSIÓN:

En base a lo investigado sobre el tema, este es el primer estudio realizado en Uruguay que describe la utilidad del PET-TC en el MME, aspecto que consideramos de gran relevancia ya que puede utilizarse como punto de partida para futuras investigaciones y aplicaciones en el área de la hematología y en la práctica clínica.

Luego de un exhaustivo análisis de los datos recabados de la población incluida en el presente trabajo, se evidenció que 24 pacientes tuvieron diagnóstico de MMNE, mientras que los restantes 15 presentaron MME. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de MME fue superior al descrito en la bibliografía. Actualmente, en la literatura hay pocos trabajos que reporten la incidencia del MME. Zhong Y. y col. estudiaron en forma retrospectiva la presencia de MME en 350 pacientes tratados con MM, hallando una proporción de 22,57%. [27] La mayor incidencia encontrada en nuestra población probablemente se deba al sesgo dado por los criterios de autorización de PET-TC por el FNR.

Con respecto al sexo, se observó una predominancia del masculino sobre el femenino, concordando con la prevalencia reportada a nivel mundial. Kyle R. y col. realizaron un estudio retrospectivo de 1027 pacientes con diagnóstico de MM en la Clínica Mayo de Rochester, encontrando un 59% de los pacientes pertenecientes al sexo masculino. [28]

Sin embargo, en referencia a la edad media de diagnóstico, la misma fue 10 años menor a la reportada mundialmente. En el estudio citado previamente hallaron una edad media al debut de 66 años. [28] Este aspecto creemos está en concordancia con el mayor número de pacientes jóvenes y a una mayor exhaustividad de búsqueda de lesiones extramedulares en este grupo etario. No se encontraron diferencias de edad significativas entre el MME y MMNE en los pacientes a los que se les indicó PET-TC. Dado que no incluimos en nuestro análisis aquellos pacientes con MME sin este estudio, no podemos comparar estos hallazgos con los reportados a nivel internacional, que informan menor edad en pacientes con MME. Este último aspecto puede evidenciarse en el estudio longitudinal realizado por Varettoni M. y col., en el que se estudiaron 1003 pacientes con MM entre los años 1971 y 2007, asociándose el MME con una edad menor y una mayor prevalencia en el sexo masculino. [29]

Las características de la población global incluida en este estudio no difieren de lo reportado a nivel internacional, considerando, subtipo de MM, frecuencia de criterios “CRAB” al diagnóstico y estratificación según SDS e ISS. Tampoco se observaron diferencias entre MME y

MMNE en estos aspectos. Los valores medios de hemoglobina, creatininemia y calcemia encontrados por Kyle R. y col. son muy similares a los reportados en nuestro estudio. [28]

Dentro del subgrupo con MME (N=15), 7 presentaron manifestaciones clínicas que permitían sospechar el compromiso extramedular, y de ellos, 6 fueron confirmados por biopsia. En los restantes 8 pacientes, el PET-TC permitió el diagnóstico incidental de compromiso extramedular. En el trabajo de Lu Y. y col. se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de 14 estudios que incluyeron en conjunto 395 pacientes sobre la exactitud diagnóstica del PET-TC, para las lesiones intramedulares y extramedulares en pacientes con MM. Se demostró que el PET-TC es una herramienta valiosa para la evaluación de los pacientes con MM, ya que no solo es de utilidad para valorar el compromiso medular, sino especialmente el extramedular. Por tanto, el IMWG y el NCCN consideran al PET-TC como el estudio de elección para la valoración del compromiso extramedular. [24]

Según los sistemas de estadificación SDS, ISS y R-ISS, no se observaron diferencias significativas entre MME y MMNE. Varettoni M. y col. en el trabajo mencionado previamente concluyeron que el MME se presenta con estadios más avanzados, según las estadificaciones clásicas, lo que determina un peor pronóstico, y menor sobrevida libre de enfermedad (SVLE). [29] Sin embargo, en nuestro estudio, no se hallaron diferencias entre las subpoblaciones, aspecto que consideramos consecuencia del tamaño muestral.

En relación al FISH de alto riesgo, tampoco se hallaron diferencias significativas entre las subpoblaciones en relación a la sobrevida y agresividad, en contraposición a lo que se reporta a nivel mundial. Rajkumar S. y col. en su artículo de actualización sobre diagnóstico y estratificación de riesgo del MM, reportan una peor sobrevida en pacientes con alteraciones genéticas de alto riesgo. [2]

Estudios de valoración imagenológica al debut:

Durante la realización de este trabajo, se analizaron 4 estudios de imagen. Si bien en la actualidad es de amplio conocimiento la superioridad de las demás técnicas de imagen sobre la Rx convencional, se pudo evidenciar que se encuentra ampliamente indicada. En una revisión sistemática de 32 estudios publicados en 2013 por Regelink y col., se demostró que otras técnicas de imágenes, cómo RM, TC y PET-TC presentaban tasas de detección significativamente más altas en relación a la Rx convencional, con excepción de cráneo y costillas, para lo cual este último fue superior. [22] Concordamos en que esto puede deberse a que es una técnica accesible, de bajo costo, disponible en la mayoría de los centros y de baja dosis de radiación. En los casos estudiados,

un gran porcentaje de pacientes presentaron Rx patológicas, dejando en evidencia que aunque tiene menor sensibilidad que otros métodos de imagen, sigue siendo una buena herramienta como aproximación diagnóstica inicial.

Con respecto a la TC, estudio de imagen indicado en la mayoría de los pacientes de nuestro estudio, se observó en un porcentaje considerable lesiones óseas, siendo además útil para evaluar la presencia de lesiones no extramedulares y en algunos casos, también extramedulares. Pianco M. y col., concluyeron mediante la revisión de 52 artículos, que las técnicas de imagen modernas, como la TC, logran detectar de manera superior las manifestaciones medulares y extramedulares en el MM. [13]

Respecto a la RM, se observó que dicho estudio se realiza en menor número que la TC. Esto puede obedecer a la menor accesibilidad y disponibilidad de esta herramienta, costo, toxicidad renal y tiempo de realización, que en pacientes con MM y dolor óseo, hace difícil completar el estudio.

En cuanto al estudio PET-TC, requisito absoluto para formar parte del presente estudio, fue indicado en porcentajes similares tanto al diagnóstico como a la recaída, y un porcentaje no despreciable de pacientes contaba con más de un estudio PET-TC. De este punto cabe destacar, que muchos de los pacientes fueron diagnosticados en una época en la cual el PET-TC no era indicado con asiduidad, incidiendo en estos resultados.

Respecto al rendimiento de esta técnica en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de MME, el sitio de compromiso extramedular múltiple fue el más frecuente, destacándose el compromiso de partes blandas y ganglionar. Detweiler K. y col., estudiaron registros médicos de 174 pacientes incluidos en un ensayo clínico realizado en la Clínica Mayo, en el período de 2007 a 2010; los sitios de enfermedad extramedular descritos fueron, el área temporal, partes blandas, músculo, pared torácica (sin relación con el hueso), masas abdominales y pélvicas, riñones, escroto, sector paraespinal, hilios pulmonares, sector paraesofágico, tejidos subcutáneos, páncreas, bazo, mediastino, líquido pleural e hígado. [30]

Mortalidad:

Consideramos relevante destacar, que del total de pacientes fallecidos, un 66,7% correspondían a la subpoblación de MME, evidenciando nuevamente la mayor agresividad y peor pronóstico de esta localización. Sobre esta observación, Usmani S. y col. en su trabajo descriptivo

de historias clínicas de 936 pacientes con diagnóstico de MM, hallaron una sobrevida disminuida en pacientes con MME, dejando en evidencia la mayor mortalidad de este subgrupo. [31]

Limitaciones del trabajo:

Cabe destacar múltiples aspectos que consideramos como limitantes del presente trabajo. El primero y más importante, fue que se contaba con un número reducido de casos, lo que dificulta realizar análisis con una significancia estadística.

En cuanto a la descripción y análisis del PET-TC, se obtuvieron a través de informes, sin contar con una revisión individualizada de las imágenes. A su vez, los informes no fueron analizados e informados por los mismos especialistas, lo que pudo generar diferencias en la información aportada al interpretar y redactar cada informe. En lo que respecta a la información brindada sobre los PET-TC, un gran número de lesiones descritas carecían del valor del SUV, notándose que el SUV informado en muchos de los casos, eran los de mayor captación. En algunos informes carecíamos del valor SUV. Este aspecto dificulta el análisis de datos, obteniéndose un menor rendimiento de esta técnica de imagen.

CONCLUSIONES:

Con los resultados expuestos en la presente investigación, observamos que el PET-TC logró detectar con superioridad el compromiso extramedular en pacientes con MM que no tenían sospecha clínica, logrando modificar la terapéutica e infiriendo en el pronóstico de la enfermedad.

Con respecto al comportamiento del MME, se evidenció que presenta mayor agresividad, peor pronóstico y mayor mortalidad, en comparación con pacientes con enfermedad confinada a la médula ósea.

Otro hecho a destacar, es que los resultados obtenidos en la población general se asemejan en gran medida a la información recabada a nivel mundial. A nivel nacional, carecemos de publicaciones sobre esta temática, por lo que creemos que este estudio es un punto de partida para futuras líneas de investigación.

Respecto a los informes de PET-TC, creemos necesario implementar una forma sistematizada de informarlos, para que los resultados puedan ser objetivables independientemente de quién los analice. De esta manera, se podría avanzar en otras líneas de investigación dejando de lado la subjetividad del informante. Consideramos de gran valor este último punto, ya que fue una conclusión tanto observada como cuantificada a la hora de analizar dichos informes. No obstante, consideramos que es una técnica implementada hace relativamente poco tiempo en Uruguay, por lo que no se conoce con certeza el rendimiento y limitaciones de la misma.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- [1] Force CLT. Chronic Leukemia-myeloma Task., pp. 1–11, 2010.
- [2] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1091–110.
- [3] Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer. *Regist Nac del Cáncer, Com Honor Lucha Contra el Cáncer.* 2018;1–61.
- [4] Comprehensive N, Network C, Pautas L. *Mieloma Múltiple.* 2014;
- [5] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol [Internet].* 2014;15(12):e538–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- [6] Amini B, Yellapragada S, Shah S, Rohren E, Vikram R. State-of-the-Art Imaging and Staging of Plasma Cell Dyscrasias. *Radiol Clin North Am [Internet].* 2016;54(3):581–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838915002420>
- [7] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009;23(2):215–24.
- [8] Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. 2013;54(June):1135–41.
- [9] Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions. *Blood Rev [Internet].* 2019;36:32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.002>

- [10] Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749–57.
- [11] Alonso O. Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional . In: *Revista Médica del Uruguay* . 2006. p. 169–78.
- [12] Calzado A, Geleijns J, De Revisión A. Tomografía computarizada. Evolución, principios técnicos y aplicaciones *Computed Tomography. Evolution, technical principles and applications.* In: *Rev Fis Med.* 2010. p. 163–80.
- [13] Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):5888–97.
- [14] Fernanda L, Ramirez L, Alonso EO. Utilidad de la 18FDG PET-TC y RM de cuerpo entero en el estudio del Mieloma Múltiple (MM). (Mm).
- [15] Campos-Hernández LD, Carillo-Mezo R, Bourlon-Cuellar R, Sarré-Álvarez D, Sánchez-Cortázar J, De Guadalupe Gómez-Pérez M, et al. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. *Med Interna Mex.* 2014;30(6):745–54.
- [16] 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* [Internet]. 2017;18(4):e206–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30189-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30189-4)
- [17] Lapa C, Knop S, Schreder M, Rudelius M, Knott M, Jörg G, et al. 11C-methionine-PET in multiple myeloma: Correlation with clinical parameters and bone marrow involvement. *Theranostics.* 2016;6(2):254–61.
- [18] Dankerl A, Liebisch P, Glatting G, Friesen C, Blumstein NM, Kocot D, et al. Multiple Myeloma: Molecular Imaging with C-Methionine PET/CT—Initial Experience. *Radiology.* 2007;242(2):498–508.

- [19] Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006;47(5):885–95.
- [20] Tirumani SH, Sakellis C, Jacene H, Shinagare AB, Munshi NC, Ramaiya NH, et al. Role of FDG-PET/CT in extramedullary multiple myeloma: Correlation of FDG-PET/CT findings with clinical outcome. *Clin Nucl Med.* 2016;41(1):e7–13.
- [21] Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. *IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USE).* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):414–21.
- [22] Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh EL, Peller PJ, Subramaniam RM. MR Imaging and PET/CT in Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *RadioGraphics.* 2015;35(2):438–54.
- [23] Vañek CE, Luca DS. Utilidad del PET/TC en Mieloma Múltiple. *Hematología [Internet].* 2013;17:107–12. Available from: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17-n2-UtilidadPETTCmieomaHodgkin.pdf>
- [24] Lu Y-Y, Chen J-H, Lin W-Y, Liang J-A, Wang H-Y, Tsai S-C, et al. FDG PET or PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma. *Clin Nucl Med.* 2012;37(9):833–7.
- [25] Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302–12.
- [26] (No Title) [Internet]. [cited 2019 Oct 30]. Available from: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf
- [27] Zhong Y, Zhang J, Li X, An N. Clinical outcome of Extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma. 2015;(March 2005):38–42.
- [28] Article O. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 2003;78(January):21–33.

- [29] Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence , presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma : a longitudinal study on 1003 consecutive patients. 2010;(July 2009):325–30.
- [30] Short KD, Rajkumar S V., Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2011;25(6):906–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2011.29>
- [31] Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012;97(11):1761–7.

AGRADECIMIENTOS:

Dra Victoria Matosas. Residente de Hematología. Cátedra de Hematología Hospital de Clínicas
“Dr. Manuel Quintela”.

ANEXOS:

Anexo 1: Clasificación por técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH):

Alto riesgo	Presencia de delección del(17p) y/o translocación t(4;14) y/o translocación t(14;16)
Riesgo estándar	Ausencia de FISH de alto riesgo

Anexo 2: Sistema de Clasificación Durie-Salmon:

Estadio I Cumple todos los criterios	<ul style="list-style-type: none">- Hemoglobina > 10 g/dL- Calcemia normal (8,5-10,5 mg/dL) o ≤ 12 mg/dL- Rx ósea normal o plasmocitoma óseo solitario únicamente- Paraproteína: IgG < 5 g/dL; IgA < 3 g/dL; Proteinuria Bence-Jones < 4 g/24 horas
Estadio II	<ul style="list-style-type: none">- No cumple con los criterios del estadio I ni del estadio III
Estadio III Cumple al menos un criterio	<ul style="list-style-type: none">- Hemoglobina < 8,5 g/dL- Calcemia > 12 mg/dL- Lesiones osteolíticas avanzadas- Paraproteína: IgG > 7 g/dL; IgA > 5 g/dL; Proteinuria Bence-Jones > 12 g/24 horas
<i>Cada estadio se subdivide en A o B según si la creatininemia es menor o mayor a 2 mg/dL</i>	

Anexo 3: International Staging System (ISS):

Estadio I	<ul style="list-style-type: none">- β2-microglobulina en suero < 3,5 mg/L- Albúmina en suero \geq 3,5 g/dL
Estadio II	<ul style="list-style-type: none">- No cumple con los criterios del estadio I ni del estadio III
Estadio III	<ul style="list-style-type: none">- β2-microglobulina en suero \geq 5,5 mg/L

Anexo 4: Revised International Staging System (R-ISS):

Estadio I	<ul style="list-style-type: none">- ISS estadio I- FISH de riesgo estándar- LDH en suero normal (120-320 UI/L)
Estadio II	<ul style="list-style-type: none">- No cumple con los criterios del estadio I ni del estadio III
Estadio III	<ul style="list-style-type: none">- ISS estadio III- cualquiera de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">○ FISH de alto riesgo o,○ LDH en suero elevada (> 320 UI/L)

Anexo 5: Planilla de recolección de datos:

Paciente	<ul style="list-style-type: none">- Número
Sexo	<ul style="list-style-type: none">- Femenino- Masculino
Fecha de Nacimiento	<ul style="list-style-type: none">- dd/mm/aa
Edad al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none">- En años cumplidos

Fecha del diagnóstico	- dd/mm/aa
Tipo de MM	<ul style="list-style-type: none"> - IgG kappa - IgG lambda - IgA kappa - IgA lambda - IgM kappa - IgM lambda - Cadenas livianas kappa - Cadenas livianas lambda - No secretor - Sin dato
Estadio Durie-Salmon (al momento del diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - I-A - I-B - II-A - II-B - III-A - III-B - Sin dato
ISS (al momento del diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - I - II - III - Sin dato
ISS (al momento del diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - I - II - III - Sin dato
R-ISS (al momento del diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - I - II - III - Sin dato
FISH de alto riesgo (al momento del diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> - t(4;14) - t(14;16) - 17p - No - No realizado - Sin dato
Hemoglobina	- Valor absoluto (mg/dL)
Creatininemia	- Valor absoluto (mg/dL)
Calcemia	- Valor absoluto (mg/dL)

Dolores óseos	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Compromiso extramedular sospechado	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Compromiso extramedular confirmado por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato - No corresponde
Localización del compromiso extramedular	<ul style="list-style-type: none"> - Ganglionar - Hepático - Renal - Pulmonar - SNC - Cutáneo - Otro - Múltiple - Sin dato - No corresponde
Radiografía	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Patológica - No realizada - Sin dato
Tomografía	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Compromiso óseo - Plasmocitoma óseo - Plasmocitoma extramedular - Compromiso combinado - No concluyente - No realizado - Sin dato
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Compromiso óseo - Plasmocitoma óseo - Plasmocitoma extramedular - Compromiso combinado - No concluyente - No realizado - Sin dato
PET-TC al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Patológico

	<ul style="list-style-type: none"> - No realizado - Sin dato
PET-TC sitio de compromiso al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Compromiso óseo - Plasmocitoma óseo - Plasmocitoma extramedular - Compromiso combinado - No concluyente - No realizado - Sin dato
Nº de lesiones captantes en PET-TC	<ul style="list-style-type: none"> - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - Más de 9 - No corresponde
PET-TC SUVmax óseo al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Número más elevado
PET-TC SUVmax partes blandas al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Número más elevado
Anatomía patológica del plasmocitoma óseo	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No realizado - Sin dato - No corresponde
Anatomía patológica del plasmocitoma extramedular	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No realizado - Sin dato - No corresponde
Bifosfonatos	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Esquema de quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - CYBORD - VDTPACE - CTD - VRD - RD - MPT

	<ul style="list-style-type: none"> - MPR - MPV - OTRO - No - Sin dato
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Tratamiento de mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Respuesta a la inducción	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta completa - Resp. Completa estricta - Muy buena respuesta parcial - Respuesta parcial - Respuesta mantenida - Enfermedad estable - Progresión - Sin dato - No corresponde
Respuesta post trasplante	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta completa - Resp. Completa estricta - Muy buena respuesta parcial - Respuesta parcial - Respuesta mantenida - Enfermedad estable - Progresión - Sin dato - No corresponde
Respuesta al mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta completa - Resp. Completa estricta - Muy buena respuesta parcial - Respuesta parcial - Respuesta mantenida - Enfermedad estable - Progresión - Sin dato - No corresponde

PET-TC en recaída	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato - No corresponde
Numero de recaída (en la cual se realizó el PET-TC)	<ul style="list-style-type: none"> - Primera - Segunda - Tercera - Más - No - Sin dato - No corresponde
Fecha de recaída	- dd/mm/aa
Forma de presentación de la recaída	<ul style="list-style-type: none"> - No extramedular - Extramedular - Ambas - No corresponde
Sitio de compromiso en el PET-TC de la recaída	<ul style="list-style-type: none"> - Compromiso óseo - Compromiso extramedular - Compromiso combinado - Sin compromiso hipermetabólico - Sin dato - No corresponde
PET-TC SUVmax óseo a la recaída	- Número más elevado
PET-TC SUVmax partes blandas a la recaída	- Número más elevado
Muerte	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - Sin dato
Fecha de muerte	- dd/mm/aa
Fecha de último control	- dd/mm/aa